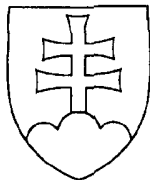


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286671

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07D 265/00

C07C 215/00

C07C 271/00

C07C 33/00

C07D 303/00

C07D 309/00

C07C 47/20

- (21) Číslo prihlášky: **18-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **7. 7. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 3. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **99/09061**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 7. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 6. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **06/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **18. 2. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR00/01966**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/04105**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

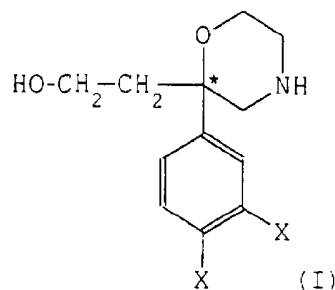
(73) Majiteľ: **Sanofi - Aventis, Paris, FR;**

(72) Pôvodca: **Aulombard Alain, Lattes, FR;**
Bernon Françoise, Saint Gély du Fesc, FR;
Bonnefoy Sabrina, Montpellier, FR;
Burgos Alain, Exton, PA, US;
Cabos Claude, Juvignac, FR;
Lucas Eric, La Boissiere, FR;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy derivátov 2-(2-arylmorfolín-2-yl)etanolu a medziprodukty na ich prípravu**

(57) Anotácia:
Opísané sú spôsoby prípravy enantioméne čistých zlúčenín vzorca (I), kde X je atóm halogénu, ich soli s minerálnymi alebo organickými kyselinami, alebo ich soli s opticky aktívnymi kyselinami, medziprodukty zlúčenín vzorca (II), (IV), (V), (VII), (XIII), (XIV), (XIX) a (XX), ako aj enantioméne čisté zlúčeniny vzorca (I) vo forme opticky aktívnych solí s opticky aktívnymi organickými kyselinami.



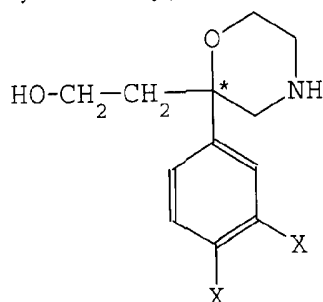
Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nového spôsobu prípravy substituovaných derivátov 2-(2-arylmorfolín-2-yl)-etanolu v enantioméne čistej forme a medziproduktov vhodných na použitie v tomto spôsobe.

5

Doterajší stav techniky

Substituované deriváty 2-(2-arylmorfolín-2-yl)etanolu všeobecného vzorca (I):



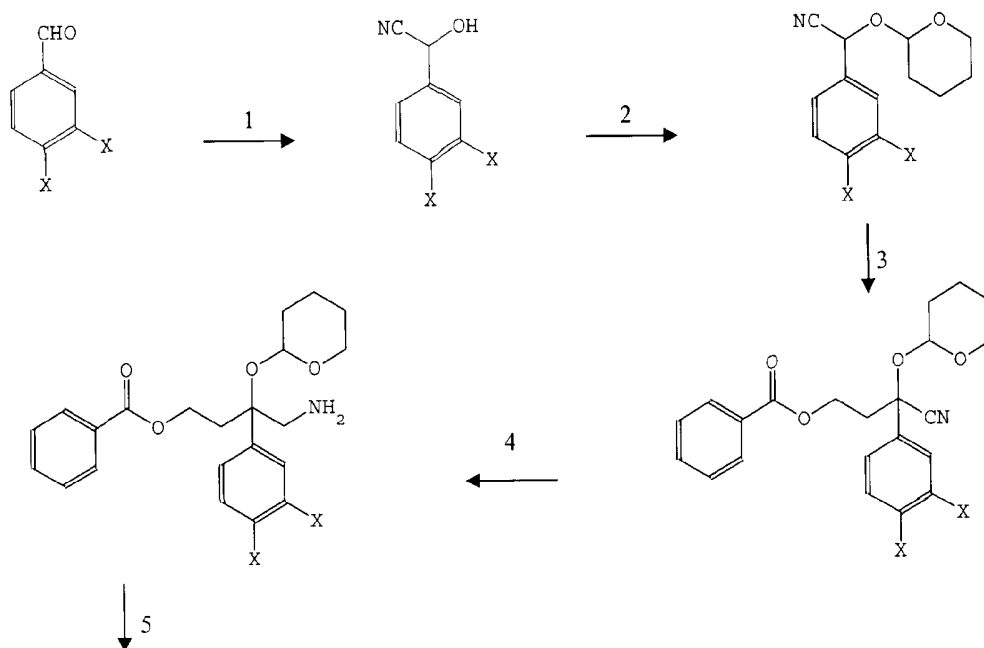
(I),

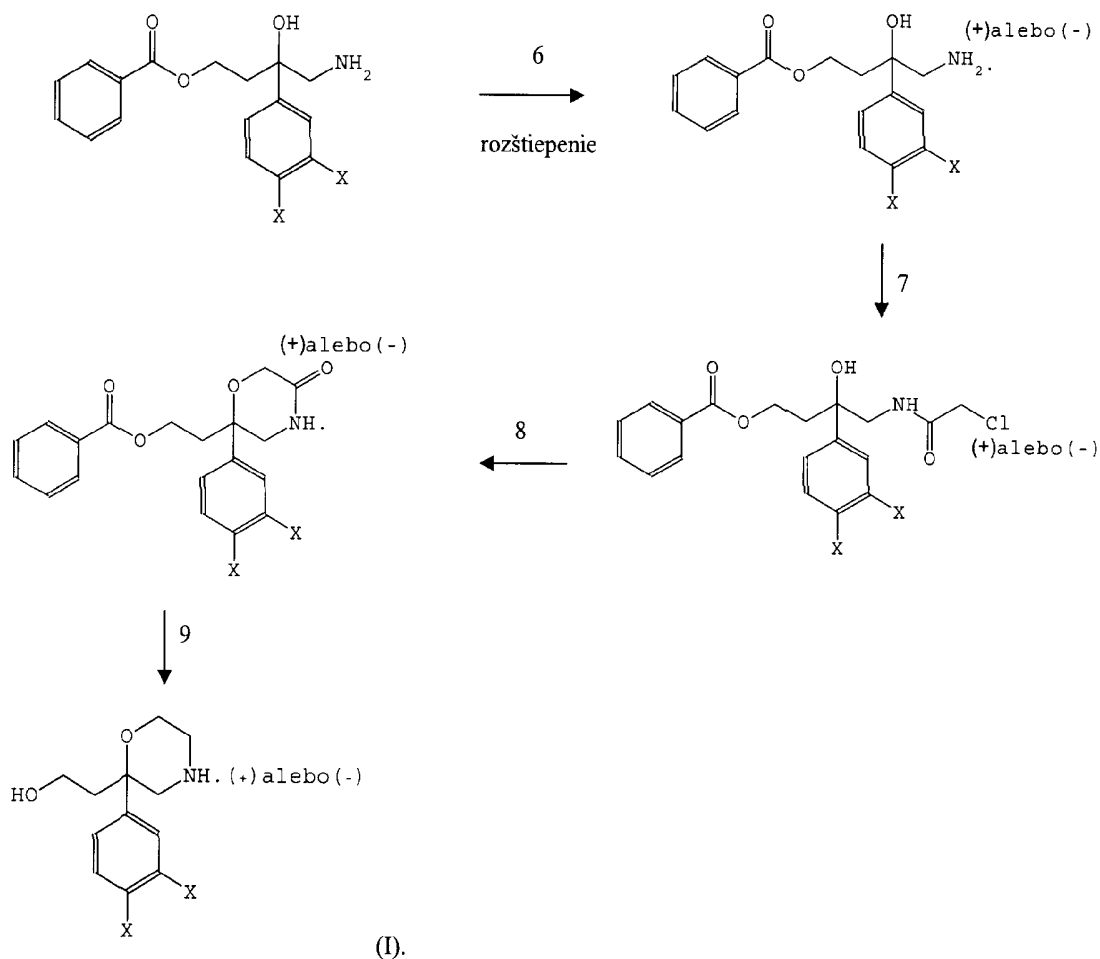
- 10 kde X je atóm halogénu a * znamená polohu asymetrického atómu uhlíka, sú kľúčovými medziproduktmi pri príprave antagonistických zlúčenín receptora tachykinínu, ako sú zlúčeniny opísané v Medzinárodnej patentej prihláške WO 96/23787 a v prihláške EP-A-776 893. Tak napríklad (R)-(+)-3-{1-[2-(4-benzoyl-2-(3,4-difluórphenyl)morfolín-2-yl)etyl]-4-fenylpiperidin-4-yl}-1,1-dimetylmočovina sa opisuje ako účinný a selektívny antagonist pre humánne receptory NK2 neurokinínu A (X. Emonds-Alt a kol., Neuropeptides, 1997, 31 (5), 449-458) a môžu sa teda použiť najmä na liečenie ochorení dýchacieho, gastrointestinálneho, vylučovacieho, imunitného alebo kardiovaskulárneho systému a centrálného nervového systému, bolesti a migrény.

- 15 Termínom „atóm halogénu“ sa myslí atóm brómu, atóm chlóru, atóm fluóru alebo atóm jódu. Predmetom podľa predkladaného vynálezu je výhodne nový spôsob prípravy enantioméne čistých zlúčenín vzorca (I), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru.

- 20 Príprava zlúčenín všeobecného vzorca (I) je ilustrovaná v Medzinárodnej patentej prihláške WO 96/23787 a uskutočňuje sa podľa neskôr uvedenej schémy 1, kde X je atóm halogénu.

Schéma 1:





Tento spôsob má však nevýhody, ktoré neumožňujú jeho využitie v priemyselnom meradle.

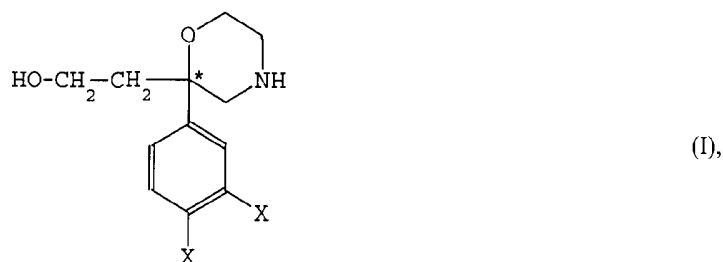
Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde X je atóm fluóru, pripravená týmto spôsobom, sa podľa opisu v Medzinárodnej patentovej prihláške WO 96/23787 získa vo veľmi nízkom výťažku, rádovo 1 až 2 % vzhľadom na východiskový derivát benzaldehydu.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, sa môže tiež pripraviť pomocou enantioselektívneho spôsobu opísaného v Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3251 - 3262. Tento spôsob má však nevýhodu v tom, že sa ako východisková látka používajú látky, ako je diketén a činidlá, ako je dichlór-bis-(trifenylfosfin)paládium (II), AD-mix-® alebo dietylazodikarboxylát, ktorých cena zabraňuje výrobe zlúčeniny v priemyselnom meradle.

Teraz sa vynášiel nový spôsob prípravy enantioméne čistej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) z jednoduchých východiskových látok a činidiel a s výťažkom 5 až 25 %.

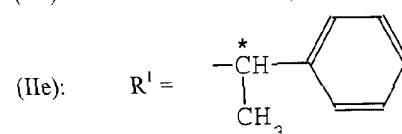
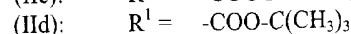
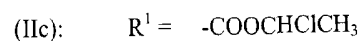
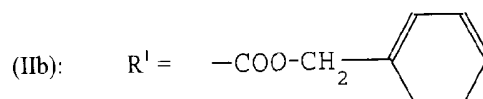
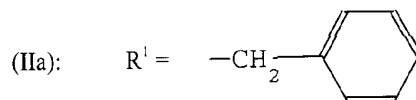
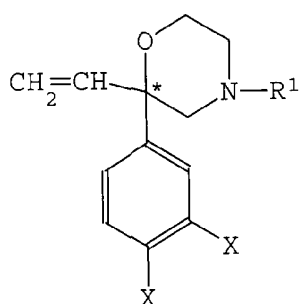
15 Podstata vynálezu

Podľa jedného aspektu je teda predmetom podľa vynálezu spôsob A prípravy zlúčeniny vzorca (I) v enantioméne čistej forme:



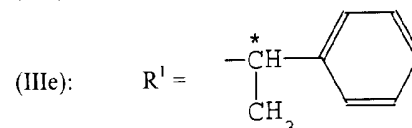
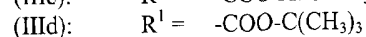
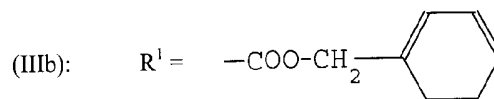
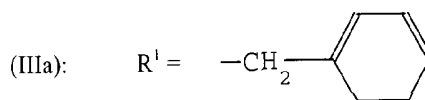
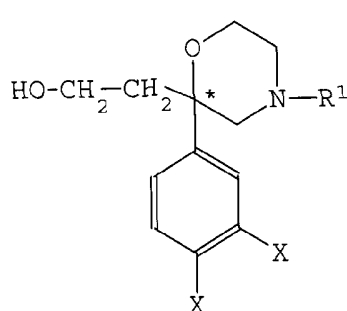
kde X je atóm halogénu, jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo jej soli s opticky aktívnymi kyselinami, kde sa spôsob vyznačuje tým, že sa

a) zlúčenina vzorca (II) v racemickej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v enantioméne čistej forme



- 5 kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (I) a R^1 je skupina chrániaca atóm dusíka vybraná zo skupiny, ktorú tvorí benzylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, 1-chlóretyloxykarbonylová skupina, *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, sa prevedie na zlúčeninu vzorca (III) v racemickej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v enantioméne čistej forme:

10



b) z takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa odstránia ochranné skupiny;

c) pokiaľ je to vhodné, keď sa takto pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I) získa v racemickej forme, oddelia sa enantioméry a prípadne sa enantioméne čistá zlúčenina vzorca (I) prevedie na jednu z jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

- 15 V spôsobe A je R^1 výhodne benzylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina.

Ak X je atóm chlóru, R^1 v spôsobe A je výhodne *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo 1-chlóretyloxykarbonylová skupina.

Ak sa v krokoch a) a b) v spôsobe A podľa predkladaného vynálezu použijú neracemizujúce reakcie, ktoré zachovávajú chiralitu, pripraví sa enantioméne čistá zlúčenina vzorca (I) priamo, použitím enantioméne čistej zlúčeniny vzorca (II) ako východiskovej látky.

- 20 V kroku a) spôsobu A sa zlúčenina vzorca (II) prevedie na zlúčeninu vzorca (III) pomocou bežných postupov, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe.

Výhodne sa v kroku a) najskôr zlúčenina II hydroboruje a potom sa oxiduje, pričom sa získa zlúčenina vzorca (III).

- 25 Hydroboračné reakcie asymetrického alkénu vzorca (II) a potom *in situ* oxidácie vznikajúceho organoboránu ako medziproduktu, pričom sa získa primárny alkohol vzorca (III), sa uskutočňujú pomocou bežných postupov, ktoré sú opísané napríklad v J. Am. Chem. Soc., 1960; 82, 4708 - 4712.

Na hydroboráciu sa používajú činidlá, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe, napríklad buď komplex boránu, ako je komplex borán-tetrahydrofuran alebo komplex borán-dimetylsulfid, alebo 9-borabicyk-

lo[3.3.1]nonán, alebo 9-BBN. Použitý borán sa môže generovať *in situ*, pomocou bežných spôsobov, napríklad z borohydridu sodného alebo borohydridu lítneho a z kyseliny, ako je Lewisova kyselina.

Výhodne sa použije komplex borán-tetrahydrofurán, 9-borabicyklo[3.3.1]nonán alebo borán generovaný *in situ* reakciou trimetylsilylchloridu s borohydridom sodným.

5 Ak sa použije komplex borán-tetrahydrofurán, je v reakčnej zmesi prítomný v pomere 0,3 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

Ak sa použije 9-borabicyklo[3.3.1]nonán, je v reakčnej zmesi prítomný v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

10 Ak sa borán generuje *in situ* reakciou trimetylsilylchloridu s borohydridom sodným, obe tieto zlúčeniny sa použijú v pomere 3 až 5 molárných ekvivalentov na molárny ekvivalent zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

Hydroboračná reakcia sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter, napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo dietylénglykoldimetyléter, ako je aromatický uhl'ovodík, napríklad toluén alebo xylén, pri teplote medzi laboratórnou teplotou až teplotou varu rozpúšťadla a počas 5 až 48 hodín.

15 Organoborán vznikajúci ako medziprodukt sa potom oxiduje obvyklým spôsobom. Výhodne sa oxidačná reakcia uskutočňuje v prítomnosti katalyzátora fázovým prenosom pomocou peroxidu, v prítomnosti silnej bázy a katalyzátora fázového prenosu v inertnom rozpúšťadle a vo vode.

Ako peroxid je výhodné použiť peroxid vodíka. Peroxid vodíka sa použije v pomere 3 až 5 molárných ekvivalentov na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (II).

20 Báza použitá počas reakcie je vybraná zo skupiny, ktorú tvoria hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný. V reakcii sa použijú v pomere 1 až 2 molárne ekvivalenty na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (II).

Katalyzátor fázového prenosu je vybraný zo substituovaných kvartérnych amóniových solí, ako je tetra-butylamóniumhydrogénsulfát. Použije sa v pomere 0,01 až 0,1 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (II).

Oxidačná reakcia sa uskutočňuje v jednom zo skôr uvedených rozpúšťadiel pre hydroboračnú reakciu a pri teplote 0 až 60 °C.

Táto oxidačná reakcia je vysoko exotermická a vyžaduje kontrolu prietoku pri dávkovaní peroxidu a kontrolu teploty reakčného média.

30 Reakcia sa uskutočňuje počas doby medzi dávkovaním peroxidu vodíka až 48 hodinami.

Pretože sa v priemyselných podmienkach zmes peroxidu vodíka a tetrahydrofuránu považuje za nebezpečnú, je výhodné vykonávať oxidačnú reakciu v aromatickom rozpúšťadle, výhodne v toluéne. V tomto prípade sa môže uskutočniť nutná výmena rozpúšťadla pred oxidačnou reakciou alebo výhodne pred hydroboračnou reakciou.

35 V kroku b) spôsobu A sa z takto získanej zlúčeniny vzorca (III) odstránia ochranné skupiny pomocou bežných postupov.

Odstránenie benzylovej skupiny zo zlúčeniny IIIa, odstránenie benzyloxykarbonylovej skupiny zo zlúčeniny IIIb alebo odstránenie α -metylbенzylovej skupiny zo zlúčeniny IIIc sa teda uskutočňuje pomocou hydrogenolýzy, výhodne katalytickej hydrogenácie alebo pomocou katalýzy transferom vodíka.

40 Katalytická hydrogenácia sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je alkohol (napríklad metanol, etanol alebo propan-2-ol), aromatický uhl'ovodík (napríklad toluén alebo xylén) alebo ester (napríklad etylacetát,) alebo v zmesi skôr uvedených rozpúšťadiel, v prítomnosti katalyzátora, ako je paládium na aktívnom uhlí alebo Raneyov nikel, pri tlaku 100 kPa až 1 MPa, pri teplote 0 °C až 100 °C počas 1 až 24 hodín.

45 Katalýza prenosom vodíka sa uskutočňuje pri použití amóniumformiátu v prítomnosti katalyzátora, ako je paládium na aktívnom uhlí, v inertnom rozpúšťadle, ako je alkohol (napríklad metanol alebo etanol), pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu rozpúšťadla počas 2 až 48 hodín.

Odstránenie 1-chlóretyloxykarbonylovej skupiny zo zlúčeniny vzorca (IIIc) sa uskutočňuje pomocou reakcie s metanolom pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu rozpúšťadla.

50 Odstránenie *tert*-butyloxykarbonylovej skupiny zo zlúčeniny vzorca (IIIc) sa uskutočňuje pomocou kyslej hydrolýzy pomocou kyseliny chlorovodíkovej alebo kyseliny trifluóroctovej, napríklad v inertnom rozpúšťadle, ako je alkohol (napríklad metanol alebo etanol), éter (napríklad dietyléter, dioxán alebo tetrahydrofurán) alebo halogenovaný uhl'ovodík (napríklad dichlórmétán) a pri teplote medzi -10 °C a teplotou varu rozpúšťadla.

55 Ak sa získa zlúčenina vzorca (I) v racemickej forme, enantioméry sa oddelia v kroku c) pomocou známych postupov. Výhodne sa rozštiepenie uskutočňuje pomocou prípravy opticky aktívnej soli, pôsobením opticky aktívnej organickej kyseliny, ako je L-(+)- alebo D-(-)-mandľová kyselina, L-(-)- alebo D-(+)-di-*para*-toluoylvínna kyselina, L-(+)- alebo D-(-)-vínna kyselina, L-(-)- alebo D-(+)-dibenzoylvínna kyselina alebo (1R)-(-)- alebo (1S)-(+)-10-gáforsulfónová kyselina a potom rozštiepením izomérov napríklad pomocou kryštalizácie. Požadovaný enantiomér sa uvoľní zo svojej soli v bázičkom médiu.

Enantiomérne čisté zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vo forme opticky aktívnych solí s opticky aktívnymi organickými kyselinami sú nové a tvoria súčasť predkladaného vynálezu.

Enantiomérické čisté zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vo forme opticky aktívnych solí s opticky aktívnymi organickými kyselinami, kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, sú výhodné.

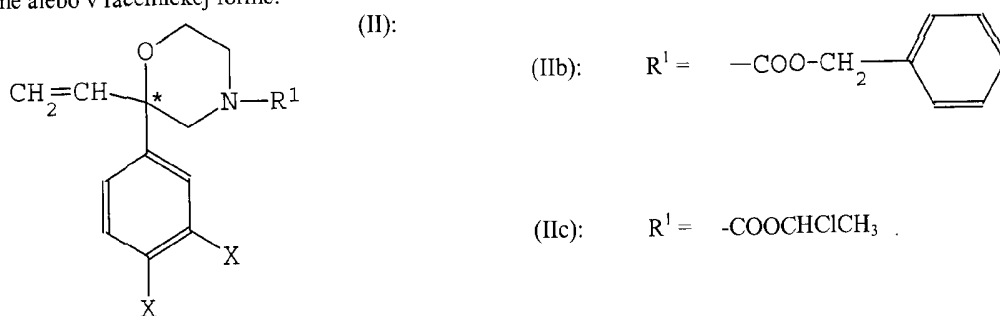
Enantiomérne čisté zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vo forme solí s L-(-)- alebo D-(+)-di-*para*-toluoyl-
vinnou kyselinou sú výhodné.

Zlúčeniny vzorca (II) v enantiomérsnej čistej forme, v racemickej forme alebo vo forme zmesi diastereomérov a ich prípadné soli s anorganickými kyselinami alebo organickými kyselinami sú nové a tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu.

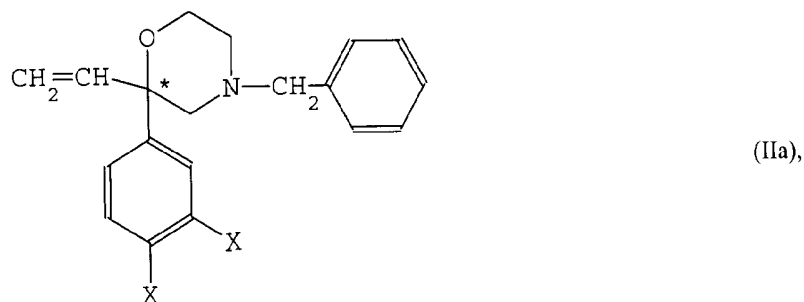
Zlučeniny všeobecného vzorca (II), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, sú výhodné.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde R¹ je benzylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina, sú výhodné.

Podľa iného aspektu je predmetom vynálezu spôsob B prípravy zlúčenín vzorca (II) v enantioméne čistej forme alebo v racemickej forme:



kde X je atóm halogénu a R¹ je benzyloxykarbonylová skupina alebo 1-chlóretyloxykarbonylová skupina, ktorý sa vyznačuje tým, že zlúčenina vzorca (IIa) v enantiomérmnej čistej forme alebo v racemickej forme:



kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (II), reaguje s benzylchloroformiátom alebo 1-chlóretylchloroformiátom v prítomnosti bázy, s alebo bez rozpúšťadla.

V spôsobe B je R^1 výhodne benzyloxykarbonylová skupina.

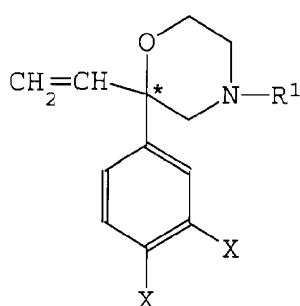
Benzylchloroformiát alebo 1-chlóretylchloroformiát sa pri reakcii používajú v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (IIa).

Báza použitá pri reakcii je vybraná z organických báz, ako je trietylamin, *N,N*-diizopropyletylamín alebo *N*-metylmorfolín, alebo z uhličitanov, alebo hydrogenuhličitanov alkalických kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo hydrogenuhličitan sodný.

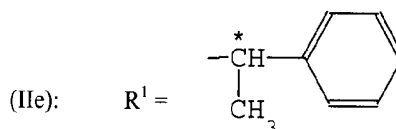
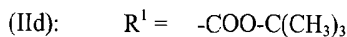
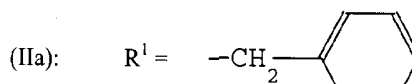
Báza sa použije pri reakcii v pomere 0,01 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (IIa).

Pokiaľ sa reakcia uskutočňuje v rozpúšťadle, toto rozpúšťadlo sa vyberie z aromatických uhľovodíkov, ako je toluén alebo xylén, halogenovaných uhľovodíkov, ako je dichlórmetán, 1,2-dichlóretán, tetrachlórmetán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén, éterov, ako je tetrahydrofurán, dioxán alebo dimetoxetán, esterov, ako je etylacetát, amidov, ako je *N,N*-dimetylformamid, nitrilov, ako je acetonitril alebo ketónov, ako je acetón. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote medzi -20°C až teplotou varu rozpúšťadla počas 1 až 24 hodín.

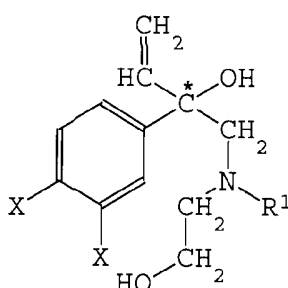
Podľa iného aspektu je predmetom podľa predkladaného vynálezu spôsob C prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (II) v enantiomérmnej čistej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v racemickej forme:



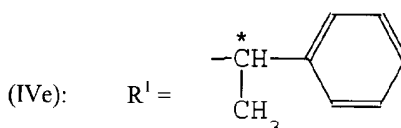
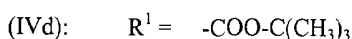
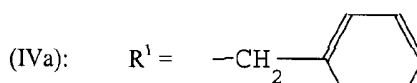
(II):



kde X je atóm halogénu a R¹ je benzylová skupina, *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, ich soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktorý sa vyznačuje tým, že sa zlúčenina vzorca (IV) v enantiomérmene čistej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v racemickej forme:



(IV):



kde X a R^1 sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (II), cyklizuje a prípadne sa takto získaná zlúčenina vzorca (II) prevedie na soľ.

V spôsobe C je R¹ výhodne benzylová skupina.

Cyklizačné reakcie diolu vzorca (IV) na derivát morfolínu vzorca (II) sa môžu vykonávať pomocou známych postupov, ktoré sú napríklad opísané v J. Med. Chem., 1994, 37, 2791 - 2796.

Výhodne sa cyklizačné reakcie vykonávajú v podmienkach katalýzy fázového prenosu použitím alkylsulfonfyl alebo arylsulfonfylhalogenidu v prítomnosti silnej bázy a katalyzátora fázového prenosu, v inertnom rozpúšťadle v zmesi s vodou.

Reakcia primárneho alkoholu zlúčeniny vzorca (IV) s alkylsulfonyl alebo arylsulfonylhalogenidom v prítomnosti silnej bázy umožňuje po prvé vznik alkylsulfonát alebo arylsulfonátesteru, ktorý v podmienkach reakcie cyklizuje *in situ* za vzniku morfolínového kruhu.

Zistilo sa, že ak sa cykličačná reakcia enantiomérne čistej zlúčeniny vzorca (IV) vykonáva v už uvedených podmienkach, získa sa enantiomérne čistá zlúčenina vzorca (II), ktorej asymetrický atóm uhlíka má rovnakú konfiguráciu.

Ako alkylsulfonyl alebo arylsulfonylhalogenidy sa výhodne použijú metánsulfonylchlorid, benzénsulfonylchlorid alebo *p*-toluénsulfonylchlorid.

Alkylsulfonfyl alebo arylsulfonfylhalogenid sa zúčastňuje reakcie v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (IV).

Báza použitá pri reakcii je vybraná z hydroxidu alkalicckých kovov, ako je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Báza je prítomná v reakcii v pomere 5 až 10 molárných ekvivalentov na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (IV).

Katalyzátor fázového prenosu je vybraný zo substituovaných kvartérnych amóniových soli, ako je benzyltrietylammóniumchlorid.

Katalyzátor je prítomný v reakcii v pomere 0,01 až 0,1 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (IV).

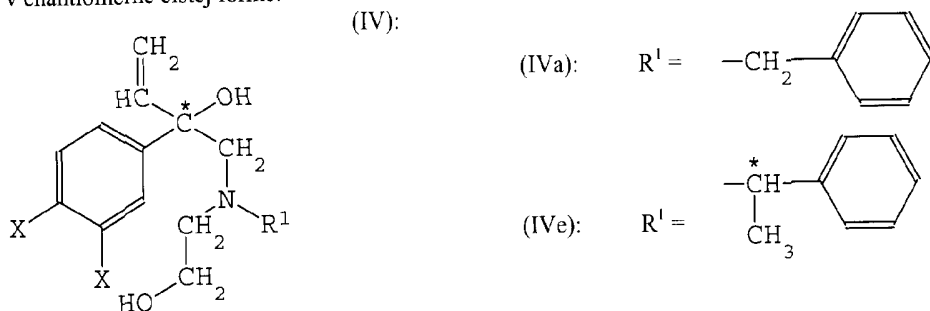
Reakcia sa vykonáva v inertnom rozpúšťadle, ako je aromatický uhl'ovodík, napríklad toluén alebo xylén. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote medzi laboratórnou teplotou a 60 °C a prebieha 1 až 24 hodín.

Zlúčenina vzorca (IV) v enantiomérne čistej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo vo forme racemickej zmesi a jej prípadné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami sú nové a tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu.

Zlúčenina všeobecného vzorca (IV), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, je výhodná.

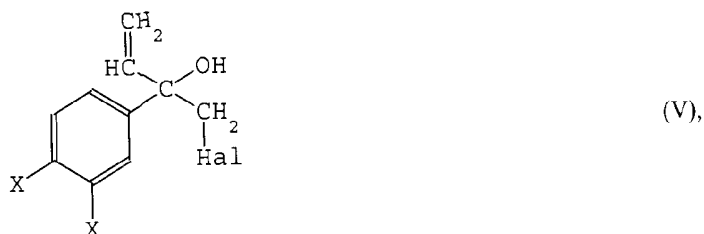
Zlúčenina vzorca (IV), kde R^1 je benzylová skupina, je výhodná.

Podľa iného aspektu je predmetom podľa predkladaného vynálezu spôsob D prípravy zlúčeniny vzorca (IV) v enantioméne čistej forme:

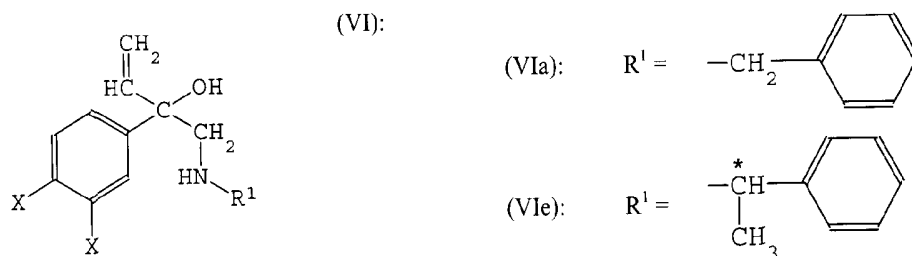


kde X je atóm halogénu a R^1 je benzylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktorý sa vyznačuje tým, že:

5 a)zlúčenina vzorca (V) v racemickej forme:



kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (IV) a Hal je atóm halogénu, reaguje s benzylaminom alebo R -(+)-, alebo S -(-)- α -metylbenzylaminom v prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle za vzniku zlúčeniny vzorca (VI) v racemickej forme alebo vo forme zmesi diastereoizomérov:



10 b) takto získané enantioméry alebo diastereoizoméry zlúčeniny VI sa rozdeľia;

c) enantioméne čistá zlúčenina vzorca (VI) reaguje:

- buď s etylénoxidom v katalytickej prítomnosti kyseliny, alebo v inertnom rozpúšťadle;

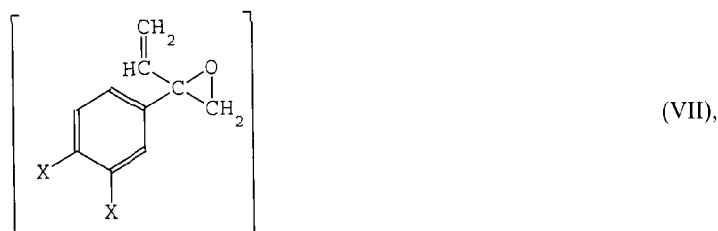
- alebo so zlúčeninou $Hal''''-CH_2-CH_2-O-R^2$ (XXI), kde R^2 je skupina chrániaca atóm kyslíka a Hal'''' je atóm halogénu, v prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle, potom nasleduje odstránenie skupiny chrániacej atóm kyslíka;

15 a prípadne enantioméne čistá zlúčenina vzorca (IV) sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

V spôsobe D je R^1 výhodne benzylová skupina.

20 V kroku a), spôsobu D sa výhodne použije zlúčenina vzorca (V), kde Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu.

V kroku a), spôsobu D sa zlúčenina V najskôr prevedie na medziprodukt, ktorým je derivát epoxidu vzorca (VII):



ktorý za reakčných podmienok reaguje s aminom za vzniku zlúčeniny vzorca (VI).

Amin je prítomný v reakcii v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (V).

Báza použitá pri reakcii je vybraná z uhličitanov alebo dihydrogenuhlčitanov alkalických kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo hydrogenuhlčitan sodný. Výhodne sa použije hydrogenuhlčitan sodný.

Báza je v reakcii použitá v pomere 1 až 2 molárne ekvivalenty na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (V).

Inertné rozpúšťadlo je vybrané z polárnych rozpúšťadiel, ako je acetonitril, propionitril alebo 1-metyl-2-pyrolidón. Výhodným rozpúšťadlom je propionitril.

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote 80 až 120 °C.

Reakcia sa uskutočňuje 5 až 24 hodín.

V kroku b) spôsobu D sa takto získané enantioméry zlúčeniny vzorca (VIa) oddelia bežnými spôsobmi.

Výhodne sa rozdelenie vykonáva pomocou prípravy opticky aktívnej soli pôsobením opticky aktívnej organickej kyseliny, ako je L-(+)- alebo D-(-)-mandľová kyselina, L-(-)- alebo D-(+)-di-*para*-toluoylvinná kyselina, L-(+)- alebo D-(-)-vinná kyselina alebo L-(-)- alebo D-(-)-dibenzoylvinná kyselina a potom separáciou izomérov napríklad pomocou kryštalizácie. Požadovaný enantiomér sa uvoľní zo soli v bázičkom médiu.

Výhodne sa rozdelenie enantiomérov zlúčeniny vzorca (VIa) uskutočňuje pomocou prípravy opticky aktívnej soli pôsobením L-(+)- alebo D-(-)-mandľovej kyseliny.

V kroku b) spôsobu D sa takto získané diastereoizoméry zlúčeniny vzorca (VIb) oddelia pomocou bežných postupov. Výhodne sa delenie môže vykonávať pomocou prípravy soli s anorganickou alebo organickou kyselinou alebo s opticky aktívnou kyselinou, ako sú tie, už pred týmto spomenuté, a potom rozdelením diastereoizomérov napríklad pomocou kryštalizácie. Požadovaný diastereoizomér sa môže zo soli uvoľniť v bázičkom médiu.

V kroku c), spôsobu D sa reakcia enantiomérne čistej zlúčeniny vzorca (VI) s etylénoxidom vykonáva v reaktore typu hydrogenátora, pretože etylénoxid je pri použitej teplote v plynej forme.

Etylénoxid je v reakcii prítomný v pomere 5 až 15 molárnych ekvivalentov na ekvivalent zlúčeniny vzorca (VI).

Rozpúšťadlom môže byť napríklad alkohol, ako je metanol.

Kyselina použitá pri reakcii v katalytickom množstve je vybraná z bežných anorganických alebo organických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová.

Zistilo sa, že reakcia medzi zlúčeninou vzorca (VI) a etylénoxidom sa môže vykonávať bez kyslej katalýzy použitím enantiomérne čistej zlúčeniny vzorca (VI) vo forme soli s opticky aktívnou kyselinou výhodne L-(+)- alebo D-(-)-mandľovou kyselinou, ako východiskovou látkou.

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote 0 až 60 °C počas 2 až 24 hodín.

Podľa inej alternatívy kroku c) spôsobu D je chrániaca skupina R² vybraná z bežných skupín chrániacich atóm kyslíka, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe, ako je tetrahydropyran-2-yllová skupina.

Výhodne sa použije zlúčenina vzorca (XXI), kde Hal^{''''} je atóm chlóru alebo atóm brómu.

Zlúčenina vzorca (XXI) sa použije v reakcii v pomere 1 až 2 molárne ekvivalenty na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (VI).

Báza použitá pri reakcii je vybraná z uhličitanov alebo hydrogenuhlčitanov alkalických kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo hydrogenuhlčitan sodný.

Báza sa použije v reakcii v pomere 1 až 2 molárne ekvivalenty na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (VI).

Inertné rozpúšťadlo je vybrané z polárnych rozpúšťadiel, ako je acetonitril, propionitril alebo 1-metyl-2-pyrolidón.

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote 80 až 120 °C a vykonáva sa 5 až 24 hodín.

Odstránenie chrániacej skupiny z atómu kyslíka R² sa vykonáva pomocou postupov, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe. Napríklad ak je R² tetrahydropyran-2-yllová skupina, odstránenie ochrannnej skupiny sa vykonáva pomocou kyslej hydrolýzy použitím kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková.

Reakcia sa uskutočňuje v éterickom rozpúšťadle, ako je dietyléter, alebo v alkohole, ako je metanol alebo v aromatickom rozpúšťadle, ako je toluén, pri teplote 0 °C až teplota varu rozpúšťadla počas 1 až 24 hodín.

Zlúčenina vzorca (VI), v racemickej forme alebo vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v enantiomérne čistej forme a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo jej soli s opticky aktívnymi kyselinami sú nové a tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu.

Enantiomérne čistá zlúčenina vzorca (VIa) vo forme soli s L-(+)- alebo D-(-)-mandľovou kyselinou, je výhodná.

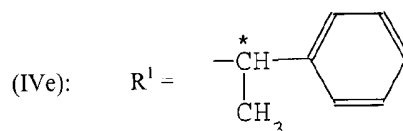
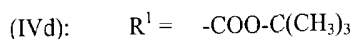
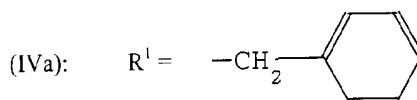
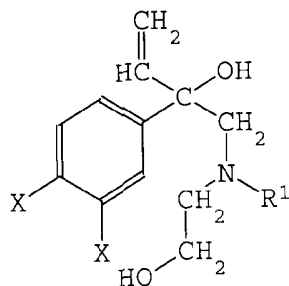
Zlúčenina vzorca (VI), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, je výhodná.

Zlúčenina vzorca (VI), kde R¹ je benzylová skupina, je výhodná.

Zlúčenina vzorca (XXI) sa pripraví pomocou ochrany derivátu 2-halogénetanolu pomocou bežných postupov, ktoré sú opísané napríklad v Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, vydal Plenum Press, 1973 a v Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene a P.G.M. Wuts, vydal John Wiley and Sons, 1991.

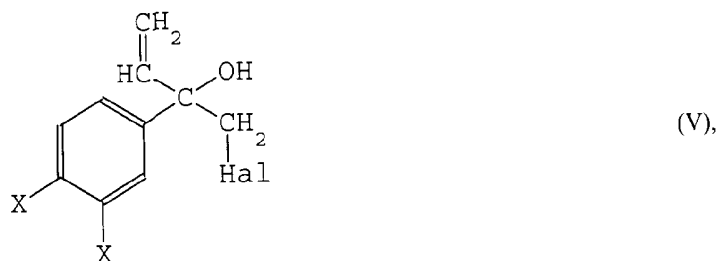
- 5 Podľa iného aspektu je predmetom podľa predkladaného vynálezu spôsob E prípravy zlúčeniny vzorca (IV) v racemickej forme alebo vo forme zmesi diastereoizomérov:

(IV):

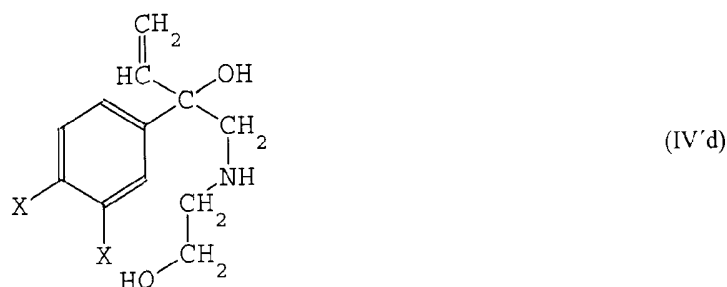


kde X je atóm halogénu a R^1 je benzylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, jej prípadných solí s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktorý sa vyznačuje tým, že:

- a) zlúčenina vzorca (V) v racemickej forme:



- 10 kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (IV) a Hal je atóm halogénu, reaguje buď s 2-(benzylamino)-1-etanolom, alebo s 2-amino-1-etanolom, alebo s (*R*)-, alebo (*S*)-2-(α -metylbenzylamino)-1-etanolom v prítomnosti bázy a v inertnom rozpúšťadle a prípadne sa takto získaná zlúčenina vzorca (IVa) alebo (IVe) prevedie na jednu z jej solí s anorganickou alebo organickou kyselinou;
- 15 b) pokiaľ je to vhodné, keď sa zlúčenina vzorca (V) použije v kroku a) s 2-amino-1-etanolom, získaná zlúčenina vzorca (IV'd):



reaguje s di-*tert*-butyldikarbonátom v prítomnosti bázy a v inertnom rozpúšťadle za vzniku zlúčeniny vzorca (IVd.)

V spôsobe E je R^1 výhodne benzylová skupina.

- 20 V kroku a) spôsobu E sa výhodne použije zlúčenina vzorca (V), kde Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu.

Rovnako ako v kroku a) spôsobu D sa zlúčenina V najskôr prevedie na medziprodukt, ktorým je derivát epoxidu vzorca (VII), ktorý v reakčných podmienkach reaguje *in situ* s derivátom aminoetanolu za získania zlúčeniny vzorca (IVa), (IVe) alebo (IV'd).

- 25 Derivát aminoetanolu sa reakcie zúčastňuje v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (V).

Báza, použitá pri reakcii, je vybraná z uhličitanov a hydrogenuhličitanov alkalických kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný.

Báza sa zúčastňuje na reakcii v pomere 1 až 2 molárne ekvivalenty na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (V).

Inertné rozpúšťadlo je vybrané z polárnych rozpúšťadiel, ako je acetonitril, propionitril alebo 1-metyl-2-pyrolidón. 1-Metyl-2-pyrolidón je výhodným rozpúšťadlom.

5 Reakcia sa vykonáva pri teplote 80 až 120 °C počas 10 až 24 hodín.

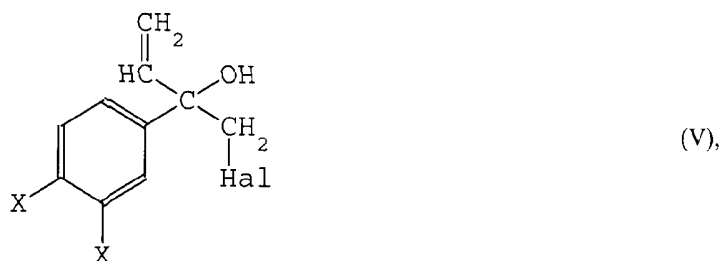
Pokiaľ je to vhodné, v kroku b) spôsobu E zlúčenina vzorca (IV'd) reaguje s di-*tert*-butyldikarbonátom v prítomnosti organickej bázy, ako je trietylamín, *N,N*-diizopropyletylamín alebo *N*-metylmorfolín, v inertnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, tetrahydrofurán alebo *N,N*-dimetylformamid a pri teplote 0 °C až 60 °C.

10 (*R*)- alebo (*S*)-2-(α -metylbenzylamino)-1-etanol sa pripraví podľa postupu opísaného v J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 747-754.

Zlúčeniny vzorca (V) sú nové a tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu.

Zlúčenina vzorca (V), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru a Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu, je výhodná.

Podľa iného aspektu je predmetom podľa vynálezu spôsob F prípravy zlúčeniny vzorca (V):



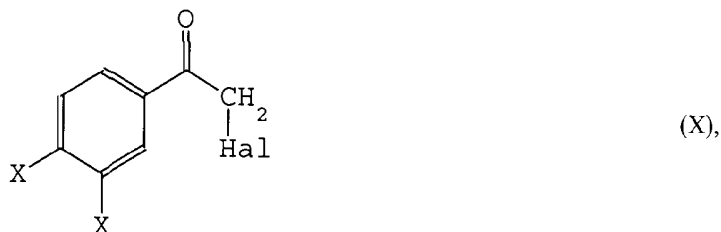
15 kde X je atóm halogénu a Hal je atóm halogénu, ktorý sa vyznačuje tým, že:
a) zlúčenina vzorca (VIII):



kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (V), reaguje so zlúčeninou vzorca (IX):



20 kde Hal' a Hal sú atóm halogénu, v prítomnosti Lewisovej kyseliny a inertného rozpúšťadla, za vzniku zlúčeniny vzorca (X):



b) takto získaná zlúčenina vzorca (X) reaguje so zlúčeninou vzorca (XI):



25 kde Hal'' je atóm halogénu, v inertnom rozpúšťadle a potom nasleduje hydrolýza a získa sa očakávaná zlúčenina vzorca (V).

Podľa výhodného aspektu sa predkladaný vynález týka spôsobu prípravy zlúčeniny vzorca (V), kde Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu.

30 V kroku a) sa výhodne použije zlúčenina vzorca (IX), kde Hal' a Hal sú obidve, nezávisle od seba atóm chlóru alebo atóm brómu a v kroku b) sa použije zlúčenina vzorca (XI), kde Hal'' je atóm chlóru alebo atóm brómu.

Krokom a) spôsobu F je Friedel-Craftsova reakcia uskutočňovaná v Perrierových podmienkach pomocou bežných postupov.

Lewisova kyselina je vybraná z bežných Lewisových kyselín; výhodne sa použije chlorid amónny.

Lewisova kyselina sa použije v reakcii v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlučiny VIII.

Ako halogénacetylhalogenid vzorca (IX) sa výhodne použije chlóracetylchlorid.

Zlučenina vzorca (IX) sa použije v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlučiny vzorca (VIII).

Rozpúšťadlo je vybrané z aromatických uhľovodíkov, ako je toluén alebo xylén, chlórovaných uhľovodíkov, ako je dichlórmetán, dichlórétán, tetrachlórmetán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén, alebo éterov, ako je tetrahydrofurán, dioxán alebo dimetoxetán. Výhodne sa použije dichlórmetán.

Reakcia sa vykonáva pri teplote 0 až 100 °C počas 1 až 24 hodín.

Krokom b) spôsobu F je Grignardova reakcia, ktorá sa vykonáva bežným spôsobom.

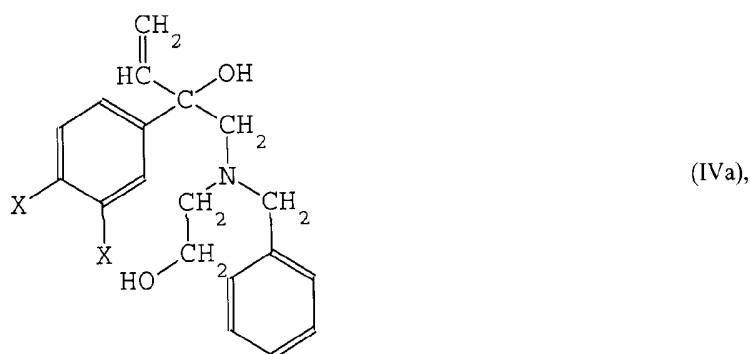
Zlučenia vzorca (XI) sa použije v reakcii v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlučiny vzorca (X).

Rozpúšťadlo je vybrané z éterov, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán. Výhodne sa použije tetrahydrofurán.

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote -20 až 0 °C počas 1 až 24 hodín.

Po ukončení reakcie sa reakčná zmes hydrolyzuje podľa bežných postupov jej naliatím, napríklad do nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho.

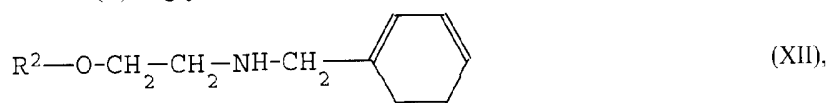
Podľa iného aspektu sa predkladaný vynález týka spôsobu G prípravy zlučiny IVa v racemickej forme:



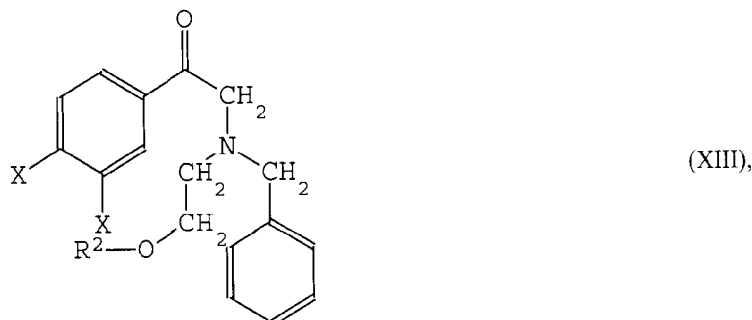
kde X je atóm halogénu alebo jej soli s anorganickou alebo organickou kyselinou, ktorý sa vyznačuje tým, že:

a) sa vykoná príprava opísaná v kroku a) spôsobu F;

b) takto získaná zlučenina vzorca (X) reaguje so zlučeninou vzorca (XII):



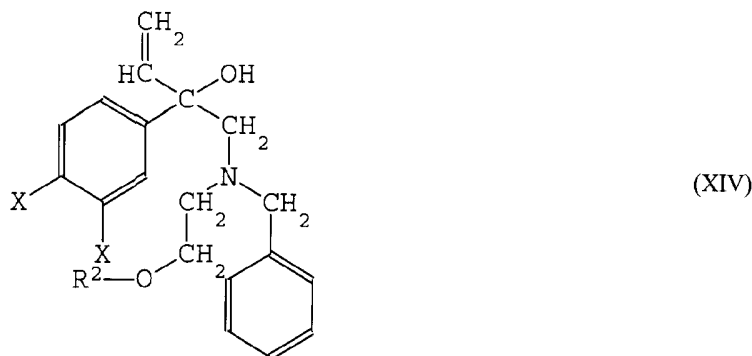
kde R² je skupina chrániaca atóm kyslíka, v prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle, pričom sa získa zlučenina vzorca (XIII):



c) takto získaná zlučenina vzorca (XIII) reaguje so zlučeninou vzorca (XI):



kde Hal'' je atóm halogénu, potom nasleduje hydrolýza, pričom sa získa zlúčenina vzorca (XIV):



d) zo zlúčeniny vzorca (XIV) sa odstráni ochranná skupina a prípadne sa takto získaná zlúčenina vzorca (IVa) prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

V kroku a) sa výhodne použije zlúčenina vzorca (IX), kde Hal' a Hal sú oba nezávisle od seba atóm chlóru alebo atóm brómu.

V kroku b) spôsobu G je ochranná skupina R² vybraná z bežných skupín chrániacich atóm kyslíka, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe, ako je tetrahydropyran-2-ylová skupina.

Zlúčenina vzorca (XII) je prítomná v reakcii v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (X).

Báza je vybraná z uhličitanov a hydrogenuhličitanov alkalických kovov, výhodne je to hydrogenuhličitan sodný.

Báza sa použije v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (X).

Inertné rozpúšťadlo je vybrané z inertných rozpúšťadiel, ako je acetonitril alebo propionitril, alebo éterov, ako je tetrahydrofurán, halogénových rozpúšťadiel, ako je dichlórmetán. Výhodne sa použije tetrahydrofurán.

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu rozpúšťadla počas 1 až 24 hodín.

Krokom c) spôsobu G je Grignardova reakcia, ktorá sa vykonáva bežným spôsobom.

Výhodne sa v kroku c) použije zlúčenina vzorca (XI), kde Hal'' je atóm chlóru alebo brómu.

Zlúčenina vzorca (XI) sa použije v reakcii v pomere 1,5 až 2 molárne ekvivalenty na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (XIII).

Rozpúšťadlo je vybrané z éterov, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán. Výhodne sa použije tetrahydrofurán.

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou varu počas 1 až 24 hodín.

Po ukončení reakcie sa reakčná zmes hydrolyzuje naliatím napríklad do nasýteného roztoku chloridu amónneho.

Zo zlúčeniny vzorca (XIV) sa ochranná skupina odstráni v kroku d) spôsobu G podľa postupov, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe. Napríklad, ak je R² tetrahydropyran-2-ylová skupina, jej odstránenie sa uskutočňuje pomocou hydrolýzy kyselinou, ako je kyselina chlorovodíková. Tá sa môže generovať *in situ* z acetylchloridu a metanolu.

Reakcia sa uskutočňuje v éterickom rozpúšťadle, ako je dietyléter, alebo v alkohole, ako je metanol, pri teplote medzi 0 °C až teplotou varu rozpúšťadla počas 1 až 24 hodín.

Zlúčenina vzorca (XIII) a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami sú nové a tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu.

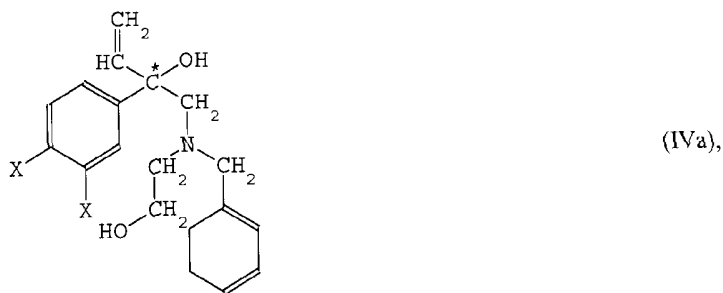
Zlúčenina vzorca (XIII), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, je výhodná.

Zlúčenina vzorca (XIV) a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami sú nové a tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu.

Zlúčenina vzorca (XIV), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, je výhodná.

Zlúčenina vzorca (XII) sa pripraví pomocou chránenia 2-(benzylamino)-1-etanolu podľa bežných postupov, ktoré sú opísané napríklad v Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, vydal Plenum Press, 1973 a v Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene a P.G.M. Wutts, vydal John Wiley and Sons, 1991.

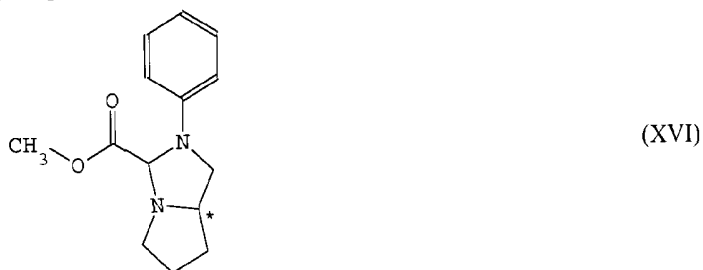
Podľa iného aspektu je predmetom podľa predkladaného vynálezu enantioselektívny spôsob H prípravy zlúčeniny vzorca (IVa) v enantioméne čistej forme:



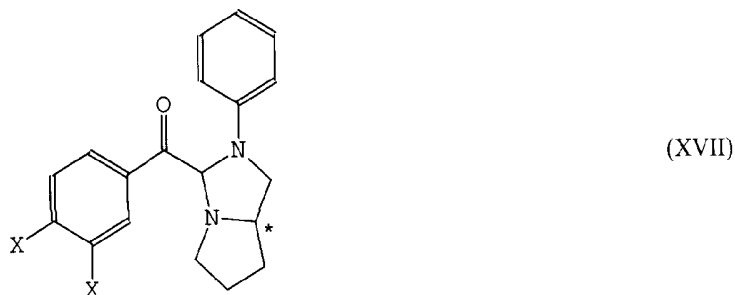
kde X je atóm halogénu, jej soli s anorganickými kyselinami, ktorý sa vyznačuje tým, že a) zlúčenina vzorca (XV):



kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (IVa) a (Hal'') je atóm halogénu, reaguje s metyl-(R)- alebo (S)-2-fenylhexahydropyrol[1,2-c]imidazol-3-karboxylátom vzorca (XVI):



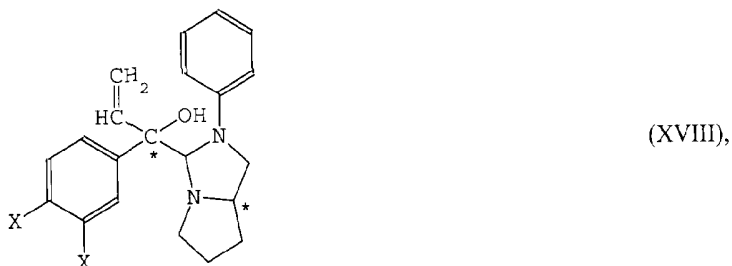
- 5 v prítomnosti chloridu horečnatého v inertnom rozpúšťadle, potom nasleduje hydrolyza za vzniku zlúčeniny vzorca (XVII) v enantioméne čistej forme:



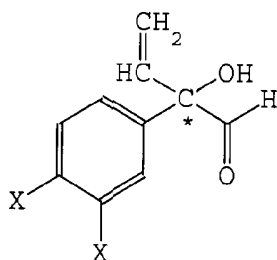
b) takto získaná zlúčenina vzorca (XVII) reaguje so zlúčeninou vzorca (XI):



- 10 kde Hal'' je atóm halogénu, v inertnom rozpúšťadle, potom nasleduje hydrolyza za vzniku zlúčeniny vzorca (XVIII) v enantioméne čistej forme:



c) takto získaná zlúčenina vzorca (XVIII) sa hydrolyzuje pôsobením kyseliny v inertnom rozpúšťadle ako zmesi s vodou za vzniku zlúčeniny vzorca (XIX) v enantioméne čistej forme:



(XIX),

- 5 d) takto získaná zlúčenina vzorca (XIX) reaguje s 2-(benzylamino)-1-etanolom v prítomnosti kyseliny v inertnom rozpúšťadle, potom sa imíniová soľ vznikajúca ako medziprodukt redukuje pomocou redukčného činidla a prípadne sa enantioméne čistá zlúčenina vzorca (IVa) prevedie na jednu zo solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

V kroku a) sa výhodne použije zlúčenina vzorca (XV), kde Hal''' je atóm chlóru alebo brómu a v kroku b) sa použije zlúčenina vzorca (XI), kde Hal'' je atóm chlóru alebo brómu.

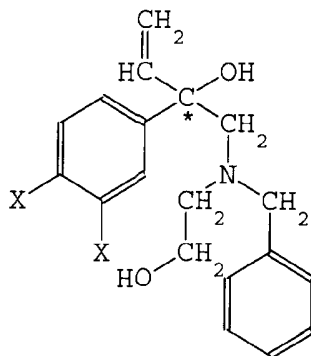
- 10 Kroky a), b) a c) spôsobu H sa vykonávajú podľa spôsobu pre asymetrickú syntézu α -hydroxyaldehydov opísaného v T. Mukaiyama, Tetrahedron, 1981, 37 (23), 4111 - 4119.

V kroku d) α -hydroxyaldehyd vzorca (XIX) reaguje s 2-(benzylamino)-1-etanolom v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina octová, v polárnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, za vzniku imínového medziproduktu, ktorý sa chemicky redukuje napríklad použitím triacetoxyborohydridu sodného alebo kyanoborohydridu sodného, alebo katalyticky použitím vodíka a katalyzátora, ako je paládium na aktívnom uhlí.

- 15 Enantioméne čistá alebo racemická zlúčenina vzorca (XIX) je nová a tvorí súčasť podľa predkladaného vynálezu.

Zlúčenina vzorca (XIX), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru, je výhodná.

Podľa ďalšieho aspektu je predmetom podľa predkladaného vynálezu enantioselektívny spôsob I na prípravu zlúčeniny vzorca (IVa) v enantioméne čistej forme:

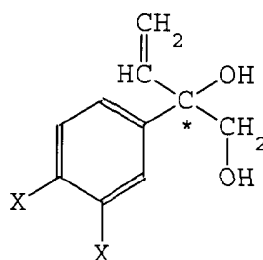


(IVa),

- 20 kde X je atóm halogénu, ich solí s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktorý sa vyznačuje tým, že:

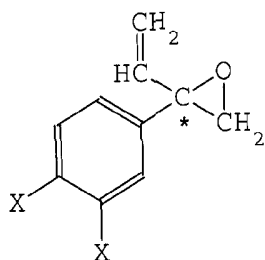
a)b)c) sa uskutoční príprava opísaná v krokoch a), b), c) spôsobu H;

d) takto získaná zlúčenina vzorca (XIX) sa redukuje pomocou redukčného činidla v inertnom rozpúšťadle za vzniku enantioméne čistej zlúčeniny vzorca (XX):



(XX),

- 25 e) takto získaná zlúčenina vzorca (XX) sa cyklizuje za vzniku zlúčeniny vzorca (VII) v enantioméne čistej forme:



(VII),

f) takto získaná zlúčenina vzorca (VII) reaguje s 2-(benzylamino)-1-etanolom v prítomnosti inertného rozpúšťadla a prípadne sa enantioméne čistá zlúčenina vzorca (IVa) prevedie na jednu zo solí s anorganickou alebo organickou kyselinou.

V kroku d) sa redukcia aldehydu vzorca (XIX) na diol (XX) uskutočňuje pomocou bežných postupov použitím redukčného činidla, ako je napríklad borohydrid sodný, diizobutylaluminiumhydrid alebo litiumaluminiumhydrid. Výhodne sa použije borohydrid sodný.

Reakcia sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je aromatické rozpúšťadlo, napríklad toluén, alkohol, napríklad etanol, éter, napríklad tetrahydrofurán, alebo v zmesiach týchto rozpúšťadiel.

Reakcia sa vykonáva pri teplote medzi -70°C a teplotou varu rozpúšťadla počas 1 až 24 hodín.

V kroku e) sa cyklizácia diolu vzorca (XX) na derivát oxiránu vzorca (VII) uskutočňuje výhodne v podmienkach katalýzy fázového prenosu použitím alkylsulfonyl alebo arylsulfonylhalogenidu v prítomnosti silnej bázy a katalyzátora fázového prenosu v inertnom rozpúšťadle ako zmesi s vodou.

Zistilo sa, že ak sa cyklizačná reakcia enantioméne čistej zlúčeniny vzorca (XX) vykonáva v už uvedených podmienkach, získa sa enantioméne čistá zlúčenina vzorca (VII), ktorej asymetrický atóm uhlíka má rovnakú konfiguráciu.

Ako alkylsulfonyl alebo arylsulfonylhalogenidy sa výhodne použijú metánsulfonylchlorid, benzénsulfonylchlorid alebo *p*-toluénsulfonylchlorid.

Alkylsulfonyl alebo arylsulfonylhalogenidy sa zúčastňujú reakcie v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (XX).

Báza použitá v reakcii je vybraná z hydroxidov alkalických kovov, ako je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Báza sa zúčastňuje reakcie v pomere 5 až 10 molárnych ekvivalentov na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (XX).

Katalyzátor fázového prenosu je vybraný zo substituovaných kvartérnych amóniových solí, ako je benzyltrietylamoniumchlorid.

Katalyzátor sa zúčastňuje reakcie v pomere 0,01 až 0,1 molárneho ekvivalentu na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (XX).

Reakcia sa vykonáva v inertnom rozpúšťadle, ako je aromatický uhl'ovodík, napríklad toluén alebo xylén, chl'ované rozpúšťadlo, ako je napríklad dichlórmetán.

Reakcia sa vykonáva pri teplote medzi laboratórnou teplotou až 60°C počas 1 až 24 hodín.

V kroku f) sa otvorenie derivátu oxiránu vzorca (VII) 2-(benzylamino)-1-etanolom vykonáva podľa bežných postupov.

Amin sa zúčastňuje reakcie v pomere 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu na jeden molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (VII).

Báza je vybraná z uhličitanov a hydrogenuhličitanov alkalických kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný.

Báza sa zúčastňuje reakcie v pomere 1 až 2 molárne ekvivalenty na molárny ekvivalent zlúčeniny vzorca (VII).

Rozpúšťadlo je vybrané z polárnych rozpúšťadiel, ako je acetonitril, propionitril alebo 1-metyl-2-pyrrolidón.

Reakcia sa vykonáva pri teplote medzi laboratórnou teplotou a 120°C počas 1 až 48 hodín.

Zistilo sa, že ak sa reakcia otvárania enantioméne čistej zlúčeniny vzorca (VII) vykonáva za pred týmto uvedených podmienok, získa sa zlúčenina vzorca (IVa), ktorej asymetrický atóm uhlíka má rovnakú konfiguráciu.

Enantioméne čistá alebo racemická zlúčenina vzorca (XX) je nová a tvorí súčasť podľa predkladaného vynálezu.

Zlúčenina vzorca (XX), kde X je atóm chl'oru alebo atóm flu'oru, je výhodná.

Enantioméne čistá alebo racemická zlúčenina vzorca (VII) je nová a tvorí súčasť podľa predkladaného vynálezu.

Zlúčenina vzorca (VII), kde X je atóm chl'oru alebo atóm flu'oru, je výhodná.

Zlúčenina vzorca (XVI) použitá v kroku a) spôsobu H alebo v kroku a) spôsobu I sa pripraví z (S)- alebo (R)-prolínu podľa postupu opísaného v Tetrahedron, 1981; 37 (23), 4111-4119, a tak, ako je ilustrované v príkladoch.

V ktoromkoľvek z pred týmto uvedených spôsobov A až I alebo v rôznych krokoch týchto spôsobov sa môžu takto získané zlúčeniny vzorca (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (III), (IVa), (IVd), (IVe), (IV'd), (V), (VIa), (VIe), (VIII), (X), (XIII), (XIV), (XVII), (XVIII), (XIX) a (XX) následne izolovať z reakčnej zmesi pomocou bežných postupov, ako je extrakcia, kryštalizácia, destilácia alebo chromatografia. Ďalej sa môžu pred týmto uvedené zlúčeniny buď izolovať, alebo sa môžu použiť priamo v ďalšom spôsobe alebo nasledujúcom kroku v médiu, v ktorom boli pripravené. Každý zo spôsobov A až I alebo každý z krokov týchto spôsobov sa teda môže kombinovať na prípravu zlúčeniny vzorca (I).

Pokiaľ je to vhodné, takto získané zlúčeniny vzorca (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) a (XIV) sa môžu izolovať vo forme voľnej bázy alebo soli pomocou bežných postupov.

Medzi tieto soli patria soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktoré umožňujú prípadnú izoláciu alebo kryštalizáciu zlúčeniny vzorca (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) a (XIV) a sú to napríklad hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, metánsulfonát, metylsulfát, maleát, fumarát, sukcinát, naftalén-2-sulfonát, glykonát, glukonát, citrát, izotiónát, benzylosulfonát alebo *para*-toluénfosfát.

Ak sa zlúčeniny vzorca (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) a (XIV) získajú vo forme voľnej bázy, uskutoční sa príprava soli reakciou s vybranou kyselinou v organickom rozpúšťadle. Zodpovedajúca soľ sa získa reakciou voľnej bázy rozpustenej napríklad v éteri, ako je dietyléter, alebo v alkohole, ako je metanol, etanol alebo propan-2-ol, alebo v acetóne, alebo v dichlórmetáne, alebo v etylacetáte, s roztokom vybranej kyseliny v jednom zo skôr uvedených rozpúšťadiel, a soľ sa izoluje pomocou bežných postupov.

Takto sa pripraví napríklad hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, metánsulfonát, benzylosulfonát, *para*-toluénsulfonát, oxalát, maleát, sukcinát, fumarát alebo naftalén-2-sulfonát.

Zlúčeniny vzorca (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) a (XIV) sa môžu izolovať vo forme jednej z ich solí, napríklad hydrochloridu alebo oxalátu; v tomto prípade, pokiaľ je to nutné, voľná báza sa môže pripraviť neutralizáciou spomínanej soli anorganickou alebo organickou bázou, ako je hydroxid sodný alebo trietylamin, alebo uhličitanom, alebo hydrogenuhličitanom alkalického kovu, ako je uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný alebo hydrogenuhličitan draselný.

Podľa výhodného aspektu je predmetom podľa predkladaného vynálezu spôsob A až I prípravy zlúčeniny vzorca (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IVa), (IVd), (IVe) a (V), kde (X) je atóm chlóru alebo atóm fluóru.

Podľa iného výhodného aspektu je predmetom podľa predkladaného vynálezu zlúčenina vzorca (I) vo forme opticky aktívnej soli s opticky aktívnymi organickými kyselinami II, IV, V, VI, VII, XIII, XIX a XX, kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru.

Podľa predkladaného vynálezu sa teda zlúčeniny vzorca (I) pripravujú použitím už spomenutých spôsobov A až I a pomocou nasledujúcich syntetických postupov definovaných a ilustrovaných v príkladoch:

- syntetický postup I: spôsob F, kroky a a b; potom spôsob E, krok a alebo krok a a b; potom spôsob C; potom spôsob A, kroky a, b a c,
- syntetický postup II: spôsob F, kroky a a b; potom spôsob D, kroky a, b a c; potom spôsob C; potom spôsob A, kroky a, b,
- syntetický postup III: spôsob G, kroky a, b, c a d; potom spôsob C; potom spôsob A, kroky a, b a c,
- syntetický postup IV: spôsob H, kroky a, b, c a d; potom spôsob C; potom spôsob A, kroky a a b,
- syntetický postup V: spôsob I, kroky a, b, c, d, e a f; potom spôsob C; potom spôsob A, kroky a a b,
- syntetické postupy VI až X: rovnako ako spôsoby I až V v tomto poradí, ale medzi spôsobom C a spôsobom A sa vykoná spôsob B.

Ďalej bude vynález ilustrovaný príkladmi, ktoré neobmedzujú jeho rozsah.

V ďalej uvedených príkladoch sa používajú nasledujúce skratky:

DCM: dichlórmetán,

THF: tetrahydrofurán,

AT: laboratórna teplota.

Protónové spektrá nukleárnej magnetickej rezonancie (^1H NMR) sa zaznamenávajú pri 200 MHz v per-deuterodimetylsulfoxide (d_6 -DMSO) použitím píku d_6 -DMSO ako štandardu. Chemické posuny δ sú vyjadrené ako časti miliónu (ppm). Pozorované signály sa opisujú nasledujúcim spôsobom: s: singlet; d: dublet; d.d: dublet dubletu; t: triplet; d. t: dublet tripletu; q: kvadruplet; m: multiplet.

Enantioméne čistoty sa určili pomocou analýzy prostredníctvom vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC) na chirálnej fáze Chiracel OD alebo AD (stacionárne fázy na báze celulózy) a pomocou superkritickej HPLC.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 – Syntetický postup I

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol, soľ s kyselinou L-(-)-di-*para*-toluoylvinnou

(I): X = F

A) 2-Chlór-1-(3,4-difluórfenyl)etanón; (X): X = F; Hal = Cl; spôsob F, krok a)

227,6 g chlóracetylchloridu (IX: Hal = Hal' = Cl) sa počas 10 minút pridá v atmosfére dusíka k suspenzii 247,7 g chloridu hlinitého v 450 ml dichlórmetánu a potom sa získaný žltý roztok zahrieva do varu pod spätným chladičom. Potom sa počas 2 hodín prikvapká 200 g 1,2-difluórbenzénu (VIII: X = F) a reakčná zmes sa zahrieva 1 hodinu do varu pod spätným chladičom. Po ochladení červeno zafarbenej zmesi na 20 °C sa naleje na 1 kg ľadu a nechá sa 30 minút miešať. Po oddelení usadením sa organická fáza oddelí, vodná fáza sa extrahuje 500 ml dichlórmetánu, spojené organické fázy sa dvakrát premyjú 500 ml vody, 500 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 500 ml vody, organické fázy sa sušia nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 327,6 g očakávaného produktu vo forme slzotvorného žltého oleja.

Výtťažok: 97,6 %

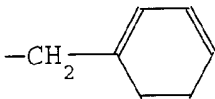
¹H NMR: δ (ppm): 5,2: s: 2H; 7,6: dd: 1H; 7,8: m: 1H; 8,0: dd: 1H.

B) 1-Chlór-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol; (V) X = F; Hal = Cl; spôsob F, krok b)

800 ml 1M roztoku vinylmagnéziumbromidu (XI: Hal'' = Br) v tetrahydrofuráne sa ochladí v atmosfére dusíka na -10 °C a počas 4,5 hodiny sa pridá roztok 152,4 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 800 ml tetrahydrofuránu, pričom sa teplota zmesi udržiava na -10 °C a potom sa reakčná zmes nechá 20 minút miešať pri -10 °C. Reakčná zmes sa hydrolyzuje naliatím do 2 litrov nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a nechá sa miešať 30 minút. Po oddelení usadením sa organická fáza dvakrát premyje 1 litrom nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a potom sa organická fáza filtruje kvôli odstráneniu organických solí. Získa sa 1,5 litra roztoku očakávanej zlúčeniny v tetrahydrofuráne, a tento roztok sa použije priamo v ďalšom kroku.

¹H NMR: δ (ppm): 3,9: dd: 2H; 5,3: dd: 2H; 5,9: s: 1H; 6,2: m: 1H; 7,3-7,5: m: 3H.

C) 1-[Benzyl(2-hydroxyetyl)amino]-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol

(IVa): X = F, R¹ =  ; spôsob E, krok a)

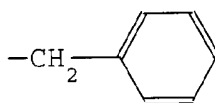
Zmes 67,2 g hydrogenuhličitanu sodného a 133 g 2-(benzylamino)-1-etanolu v 500 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa zahrieva na 120 °C a potom sa počas 3 hodín za oddestilovania tetrahydrofuránu z reakčného média pridá roztok zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku (v 1,5 litra THF). Po oddestilovaní 1,5 litra tetrahydrofuránu sa reakčná zmes nechá miešať 12 hodín pri 120 °C. Po ochladení na 20 °C sa reakčná zmes naleje do 2 litrov vody, zmes sa extrahuje 2 litrami toluénu a potom sa organická fáza dvakrát premyje 500 ml vody. K organickej fáze sa pridajú 2 litre vody a 75 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Okyslená vodná fáza sa premyje 500 ml toluénu, vodná fáza sa zalkalizuje pridaním 96 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje sa 1,2 litrami toluénu a organická fáza sa premyje 500 ml vody. Získa sa 1,23 kg toluénového roztoku obsahujúceho očakávanú zlúčeninu a tento roztok sa priamo použije v ďalšom kroku.

Suchý zvyšok z 50 g roztoku obsahuje 8,9 g očakávanej zlúčeniny, t. j. pri prepočte na celý roztok, 219 g očakávanej zlúčeniny.

Výtťažok: 82 %, vypočítané vzhľadom na východiskovú zlúčeninu kroku B vzorca (X). X = F; Hal = Cl.

¹H NMR: δ (ppm): 2,5: q: 2H; 2,9: s: 2H; 3,3: q: 2H; 3,6: dd: 2H; 4,5: t: 1H; 5,2: dd: 2H; 5,5: s: 1H; 6,3: dd: 1H; 7,1-7,5: m: 8H.

D) Maleát 4-benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)-2-vinylmorfolínu

(IIa): • C₄H₄O₄; X = F, R¹ =  spôsob C

Toluénový roztok zlúčeniny získaný v predchádzajúcom kroku sa mieša pri 760 otáčkach za minútu, pridá sa 7,5 g benzyltrietylámóniumchloridu a potom čerstvo pripravený horúci roztok 215,5 g peliet hydroxidu sodného v 215 ml vody, pričom teplota reakčnej zmesi vzrastie na 48 °C. Potom sa počas 2 hodín prikvapká 139,23 g benzénsulfonylchloridu pri takom prietoku, ktorý umožní udržať teplotu reakčnej zmesi na 45 °C.

Po ochladení reakčnej zmesi na 20 °C sa táto zmes hydrolyzuje pridaním 1 litra vody a nechá sa miešať 1 hodinu. Po oddelení usadením sa organická fáza dvakrát premyje 1 litrom vody (pH = 7) a suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 200 g očakávanej zlúčeniny vo forme voľnej bázy. Výťažok: 96,5 %.

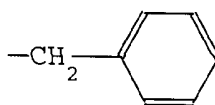
- 5 Suspenzia 94,7 g kyseliny maleínovej v 530 ml etylacetátu sa 10 minút zahrieva do varu pod spätným chladičom a potom sa pridá roztok 257,3 g zlúčeniny vo forme voľnej bázy (IIa: X = F) v 116 ml etylacetátu. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu a pri 43 °C sa začne kryštalizácia pridaním 1 g maleátu zlúčeniny (IIa: X = F), čím sa vyvolá rýchla kryštalizácia. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a nechá sa miešať 12 hodín. Produkt kryštalizácie sa odfiltruje, trikrát sa premyje 100 ml studeného etylacetátu a suší sa vo vákuu pri 30 °C. Získa sa 250 g očakávanej zlúčeniny vo forme maleátu.

Výťažok po príprave soli: 71 %.

¹H NMR: δ (ppm): 2,5: m: 2H; 2,9: dd: 2H; 3,7: m: 2H+2H; 5,7: dt: 2H; 5,9: dd: 1H; 6,1: s: 2H; 7,1-7,6: m: 8H.

- 15 E) Hydrochlorid 2-[4-benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanolu

(IIIa): •HCl: X = F, R¹ =



spôsob A, krok a)

- 1 liter 0,5 M roztoku 9-borabicyklo[3,3,1]nonánu v tetrahydrofuráne sa zavedie do reaktora s "riadiacim systémom" (teplota oleja v plášti automaticky kontroluje teplotu reakčnej zmesi) umiestneného v atmosfére dusíka a v atmosférickom tlaku pri teplote zmesi 74 °C sa oddestiluje 500 ml tetrahydrofuránu. Uskutočňuje sa výmena rozpúšťadla za konštantného objemu zavádzaním 500 ml toluénu, kde výmena trvá 3 hodiny a konečná teplota je 110 °C. Hmota sa ochladí na teplotu 20 °C a pozoruje sa zrážanie diméru 9-borabicyklo[3,3,1]nonánu. Roztok 131,4 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku vo forme voľnej bázy v 150 ml toluénu sa potom pridáva počas 25 minút a reakčná zmes sa nechá miešať 12 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na 5 °C a mieša sa pri 500 otáčkach za minútu a pridá sa 50 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a potom 7 g tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu. Teplota reakčnej zmesi sa nastaví na 20 °C a pridá sa 60 g (53 ml) 11 M roztoku peroxidu vodíka vo vode (33 %, 130 dielov, d = 1,13) pri hmotnostnom prietoku 1 g/min. Teplota reakčnej zmesi sa nastaví na 35 °C a pridá sa 60 g 11 M roztoku peroxidu vodíka pri hmotnostnom prietoku 1,5 g/min. Nakoniec sa teplota reakčnej zmesi nastaví na 50 °C a pridá sa 60 g 11 M roztoku peroxidu vodíka pri hmotnostnom prietoku 3 g/min. Reakčná zmes sa nechá miešať 1 hodinu pri 50 °C. Po oddelení usadením za tepla sa pozorujú tri fázy: toluén/cis-1,5-cyklooktándiol/voda. Po odstránení vodnej fázy sa zmes ochladí na 20 °C a toluénová fáza sa trikrát premyje 200 ml vody, pričom sa odstráni diol. Zvyšková voda sa z toluénovej fázy odstráni azeotropickým spracovaním pri konštantnom objeme pomocou 200 ml toluénu. 1 g hydrochloridu očakávanej zlúčeniny (IIIa: X = F) sa potom pridá do takto získanej čirej toluénovej fázy a potom sa počas 40 minút prikvapká 68 ml 6,1 M roztoku chlorovodíka. Zmes sa ochladí na 20 °C a nechá sa miešať 3 hodiny a vznikajúca zrazenina sa filtruje, trikrát sa premyje 100 ml toluénu a suší sa vo vákuu pri 30 °C. Získa sa 124,3 g očakávanej zlúčeniny vo forme hydrochloridu.

Výťažok: 80,6 %.

¹H NMR: δ (ppm): 2,0: m: 2H; 3,0: m: 2H; 3,2: m: 2H; 3,4: m: 2H; 4,0: dd: 2H; 4,4: s: 2H; 7,1-7,8: m: 8H.

- F) 2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol, racemický

(I): X = F, spôsob A, krok b)

- 26 g 50 % vlhkého paládia na uhlí sa umiestni do hydrogenačného reaktora naplneného dusíkom, potom sa pridá roztok 236,3 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku vo forme voľnej bázy v 2,6 litroch metanolu a 53 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Hydrogenácia sa uskutočňuje pri tlaku vodíka 300 kPa a pri teplote 40 °C 1 hodinu. Reakčná zmes sa ochladí na 20 °C a filtruje sa cez filtračný papier Whatman®, filtračný papier sa premyje 500 ml metanolu a filtrát sa odparí vo vákuu na objem 500 ml. Uskutoční sa výmena rozpúšťadla 500 ml vody, potom sa k takto získanému vodnému roztoku pridá 80 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a zmes sa nechá miešať 1 hodinu pri 15 °C. Vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 200 ml vody, prevedie sa do 400 ml diizopropyléteru a nechá sa miešať 1 hodinu. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 200 ml diizopropyléteru a suší sa cez noc vo vákuu pri 40 °C. Získa sa 120 g očakávanej zlúčeniny.

Výťažok: 78 %.

G) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol, soľ s kyselinou L-(-)-di-*para*-toluoylvinnou

(I): X = F; spôsob A, krok c)

- 55 Suspenzia 60 g zlúčeniny získanej v predošlom kroku v 780 ml metanolu sa zahrieva na 40 °C. Mieša sa pri 240 otáčkach za minútu a počas 50 minút sa prikvapká roztok 95,3 g kyseliny L-(-)-di-*para*-toluoylvínnej

v 300 ml metanolu, pričom sa teplota zmesi udržiava na 40 °C. Reakčná zmes sa potom nechá miešať 10 minút pri 40 °C a potom 1 hodinu pri 35 °C a počas 2,5-hodiny sa ochladí na 20 °C. Zmes sa nechá miešať 12 hodín pri 20 °C a vznikajúca zrazenina sa filtruje, prevedie sa do 150 ml metanolu a nechá sa miešať 30 minút. Zrazenina sa znova filtruje, premyje sa 60 ml metanolu a suší sa vo vákuu pri 40 °C. Získa sa 64,3 g

očkávanej zlúčeniny vo forme soli s kyselinou L-(-)-di-*para*-toluoylvinnou.

výtazok: 41,3 %.

Konečný výtazok: 14,2 %, vypočítané vzhľadom na východiskovú zlúčeninu z kroku A vzorca (VIII):
X = F. Enantiomérna čistota: 97,5 % (e. e. = 95 %).

Príklad 2 – Syntetický postup II

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol

(I): X = F

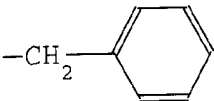
2-Chlór-1-(3,4-difluórfenyl)etanón; (X): X = F; Hal = Cl; spôsob F, krok a)

Postup je rovnaký ako postup kroku A z príkladu 1.

B) 1-Chlór-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol; (V): X = F; Hal = Cl; spôsob F, krok b)

560 ml 1,8 M roztoku vinylmagnéziumchloridu (XI: Hal'' = Cl) v tetrahydrofuráne sa v atmosfére dusíka ochladí na -15 °C a počas 2 hodín sa pri teplote -15 °C prikvapká roztok 170 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 510 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa hydrolyzuje naliatím do 1 litra nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a nechá sa miešať 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Po oddelení usadením sa organická fáza dvakrát premyje 1 litrom nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Získa sa 840 ml roztoku očkávanej zlúčeniny v tetrahydrofuráne a tento roztok sa priamo použije v ďalšom kroku.

C) 1-(Benzylamino)-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol

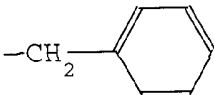
(VIa): X = F, R¹ =  ; spôsob D, krok a)

Zmes 81 g hydrogenuhličitanu sodného a 112,7 g benzylamínu v 190 ml tetrahydrofuránu sa zahrieva do varu pod spätným chladičom a rýchlo sa pridá 300 ml roztoku zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v tetrahydrofuráne. Sotva sa znovu dosiahne var, tetrahydrofurán sa oddestilováva pri konštantnom objeme pridávaním zvyšného roztoku zlúčeniny z predchádzajúceho kroku (540 ml). Po ukončení pridávania sa reakčná zmes odparí na objem tetrahydrofuránu 400 ml. Uskutoční sa výmena rozpúšťadla pri konštantnom objeme pomocou 580 ml propionitrilu, pričom teplota zmesi na konci výmeny je 85 °C. Zmes sa nechá miešať 8 hodín pri 85 °C. Propionitril sa potom odstráni pomocou výmeny rozpúšťadla pri konštantnom objeme pridávaním 1,1 litra toluénu počas 4,5-hodiny, keď na konci výmeny je teplota reakčnej zmesi 106 °C. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pridá 1,3 litra toluénu, pričom sa získa 1,9 litra konečného roztoku a potom sa toluénová fáza premyje 2 litrami vodného roztoku obsahujúceho 12,5 ml kyseliny octovej. K organickej fáze sa pridá 1,3 litra vodného roztoku obsahujúceho 80 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a objem sa doplní pridaním 400 ml toluénu a dostatočného množstva vody, pričom sa získa 2,5 litra vodnej fázy s cieľom rozpustenia vznikajúceho oleja. Po extrakcii a oddelení usadením sa organická fáza premyje 500 ml vody a vodné fázy sa spoja. Vodné fázy sa zalkalizujú pridaním 105 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a extrahujú sa 1,3 litra a potom 0,7 litra diizopropyléteru, spojené organické fázy sa trikrát premyjú 2 litrami vody a sušia sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 163 g očkávaneého produktu.

Výtazok: 64 %, vypočítané vzhľadom na východiskovú látku kroku B vzorca (X): X = F; Hal = Cl.

¹H NMR: δ (ppm): 3,2: dd: 2H; 4,1: s: 2H; 5,2-5,4: dd: 2H; 6,1-6,3: dd: 1H; 7,2-7,6: m: 8H.

D) R-(+)-1-(Benzylamino)-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol, soľ s kyselinou L-(+)-mandľovou

(VIa): X = F, R¹ =  ; spôsob D, krok b)

Suspensia 36,25 g kyseliny L-(+)-mandľovej v 1,1 litra diizopropyléteru sa zahreje na 60 °C, počas 4 hodín sa pridá roztok 137,9 g zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku v 555 ml diizopropyléteru a potom, na konci pridávania, sa reakčné médium zahrieva na 75 °C 1,5-hodiny, pričom sa rozpustí vznikajúca zrazenina. Reakčná zmes sa ochladí na 20 °C rýchlosťou 0,3 °C za minútu a nechá sa miešať 8 hodín pri 20 °C. Vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, suspenduje sa v 600 ml diizopropyléteru, znova sa filtruje a suší sa vo vákuu pri teplote 30 °C. Získa sa 103 g očkávanej zlúčeniny. Zlúčenina sa prevedie do 720 ml etylacetá-

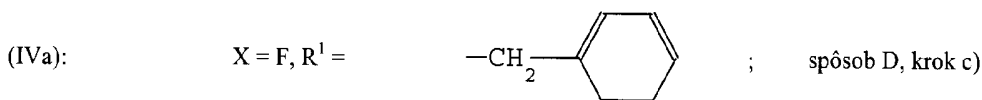
tu a zahrieva sa na 60 °C rýchlosťou 1 °C za minútu a získaný roztok sa mieša pri 60 °C 15 minút. Ochladí sa na 0 °C rýchlosťou 1 °C za minútu, začne sa kryštalizácia a zmes sa nechá miešať 4 hodiny pri 0 °C. Vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 150 ml diizopropyléteru a suší sa vo vákuu pri 30 °C. Získa 60 g očakávanej zlučieniny vo forme soli s kyselinou L-(+)-mandľovou.

5 Výťažok: 28,5 %.

Enantioména čistota: 97,4 % (e. e.: 94,8 %).

$\alpha_D^{25} = +44,6^\circ$ (c = 1, MeOH).

E) (R)-(+)-1-[Benzyl(2-hydroxyetyl)amino]-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol

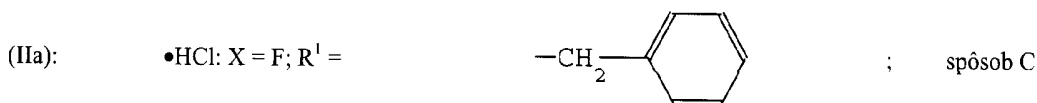


10 Roztok 70,25 g zlučieniny získanej v predchádzajúcom kroku v 200 ml metanolu sa zavedie do Parrovho reaktora, reaktor sa umiestni do vákuu a roztok sa ochladí na 0 °C. Potom sa zavedie etylénoxid predhriaty na 30 °C do tlaku 100 kPa a potom sa reakčné médium pomaly ohreje na 40 °C a nechá sa miešať 4 hodiny. Po odvedení etylénoxidu a potom prebublani reakčného média dusíkom sa metanol odparí vo vákuu. Zvyšný olej sa prevedie do 250 ml vody, vodná fáza sa okyslí pridaním 13 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, okyslená vodná fáza sa dvakrát premyje 250 ml metyl-*tert*-butyléteru a vodná fáza sa zalkalizuje pridaním 18 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje sa dvakrát 250 ml toluénu. Spojené organické fázy sa chromatograficky čistia na 500 g silikagélú za elúcie päťkrát 250 ml zmesi toluén/etylacetát (50/50; objemovo). Fázy sa spoja a rozpúšťadlá sa odparia vo vákuu. Získa sa 43,5 g očakávanej zlučieniny.

15 Výťažok: 81 %.

20 $\alpha_D^{25} = +13,9^\circ$ (c = 1, MeOH)

F) Hydrochlorid (R)-(+)-4-benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)-2-vinylmorfolínu



Roztok 40 g zlučieniny získanej v predchádzajúcom kroku v 200 ml toluénu sa mieša pri 760 otáčkach za minútu, pridá sa 1,4 g benzyltrietylammóniumchloridu a potom čerstvo pripravený roztok 40 g peliet hydroxidu sodného v 40 ml vody, pričom sa teplota reakčného média zvýši na 48 °C. Potom sa počas 1 hodiny prikvapká 25,43 g benzénsulfonylchloridu, pričom sa prietok nastaví tak, aby sa teplota reakčnej zmesi udržala na 45 °C. Po ochladení reakčnej zmesi na 20 °C sa zmes hydrolyzuje pridaním 200 ml vody a nechá sa miešať 1 hodinu. Po oddelení usadením sa organická fáza dvakrát premyje 200 ml vody (pH = 7) a suší sa nad síranom horečnatým. K takto získanému toluénovému roztoku sa prikvapká 20 ml 6,1 M roztoku chlorovodíka v etanole, zmes sa mieša 1 hodinu a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa prevedie do 200 ml toluénu a mieša sa a vznikajúca zrazenina sa odfiltruje. Zrazenina sa premyje 100 ml toluénu a suší sa vo vákuu pri 30 °C. Získa sa 37 g očakávanej zlučieniny vo forme hydrochloridu.

30 Výťažok: 87 %.

$\alpha_D^{25} = +19,7^\circ$ (c = 1, MeOH)

35

G) Hydrochlorid R-(+)-2-[4-benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanolu



Z 200 ml 0,5 M roztoku 9-boracyklo[3,3,1]nonánu v tetrahydrofuráne sa oddestiluje vo vákuu 100 ml tetrahydrofuránu. Uskutoční sa výmena rozpúšťadla pri konštantnom objeme pomocou 100 ml toluénu a potom sa získaný roztok ochladí na 20 °C (zráža sa dimér 9-BBN). Pridá sa roztok 30 g zlučieniny získanej v predchádzajúcom kroku v 35 ml toluénu a zmes sa nechá miešať 8 hodín. Potom sa pridá 11 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného, potom 1,6 g tetrabutylammóniumhydrogensulfátu v 2 ml vody. Reakčná zmes sa mieša pri 500 otáčkach za minútu a zahrieva sa na 45 °C, a počas 40 minút sa pridá 31 g 11 M roztoku peroxidu vodíka vo vode (33 %, 130 dielov, d = 1,13) pri prietoku, ktorý umožní udržať teplotu reakčného média na 45 °C a reakčná zmes sa nechá miešať 15 minút pri 45 °C. Po oddelení usadením sa alkalická vodná fáza oddelí, pridá sa 100 ml vody, pričom sa rozpustí *cis*-1,5-cyklooktándiol vo forme oleja a zmes sa mieša a ochladí sa na 20 °C. Po oddelení usadením sa organická fáza dvakrát premyje 100 ml vody a zvyšná voda sa z organickej fázy odstráni pomocou azeotropickej destilácie pri konštantnom objeme až do získania čirej fázy. Potom sa prikvapká 16,4 ml 6,1 M roztoku chlorovodíka v etanole a zmes sa nechá miešať 1 hodinu pri 20 °C. Vznika-

júca zrazenina sa odfiltruje, trikrát sa premyje 20 ml toluénu a suší sa vo vákuu pri 40 °C. Získa sa 28 g očakávaného produktu vo forme hydrochloridu.

Výťažok: 90 %.

$\alpha_D^{25} = +41,6^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

5

H) *R*-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol

(I): X = F; spôsob A, krok b)

10 Roztok 30 g zlučieniny pripravenej v predchádzajúcom kroku v 300 ml metanolu sa pridá v dusíkovej atmosfére k 3 g 50 % vlhkého 10 % paládia na uhlí, potom sa pridá 30 ml toluénu. Hydrogenácia sa uskutočňuje pri tlaku 100 kPa pri teplote 30 °C. Katalyzátor sa odfiltruje cez filtračný papier Whatman®, filtračný papier sa premyje metanolom a potom sa rozpúšťadlo filtrátu vymení za 120 ml vody. Po ochladení sa vodná fáza dvakrát premyje 120 ml metyl-*tert*-butyléteru, vodná fáza sa zalkalizuje pridaním 9 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a vodná fáza sa nechá miešať 1 hodinu v chlade. Získaná zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 100 ml diizopropyléteru a potom sa suší vo vákuu pri 40 °C. Získa sa 14 g očakávanej zlučieniny.

15 Výťažok: 65 %.

Konečný výťažok: 7,3 %, vypočítané vzhľadom na východiskovú zlučieninu kroku A vzorca (VIII): X = F.

$\alpha_D^{25} = +21,9^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Enantiomérna čistota: 99 % (e. e. = 98 %).

20 Príklad 3 – Syntetický postup III

(*R*)-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol, soľ s kyselinou *L*-(-)-*di*-*para*-toluoylvinnou

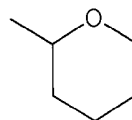
(I): X = F

A) Maleát *N*-benzyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyrán-2-yloxy)-1-etylaminu

(XII):

•C₄H₄O₄:

R² =



25

100 g 2-(benzylamino)-1-etanolu sa pridá pri laboratórnej teplote k zmesi 110 g kyseliny benzénsulfónovej v 1,8 litra dichlórmetánu, kde teplota po ukončení pridávania je 34,4 °C a pH = 2. Reakčná zmes sa ochladí na 20 °C a prikvapká sa 105 ml 3,4-dihydro-2*H*-pyránu, reakčná zmes zožltne, potom zružovie a nakoniec spurpurovie. Zmes sa naleje do 2 litrov 10 % vodného roztoku uhličitanu draselného, potom sa po oddelení usadením organická fáza suší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získaný olej sa rozpustí v 200 ml etylacetátu, pridá sa horúci roztok 72,7 g kyseliny maleinovej v 655 ml etylacetátu a zmes sa nechá miešať cez noc pri laboratórnej teplote. Vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, trikrát sa premyje 100 ml etylacetátu a suší sa vo vákuu pri laboratórnej teplote. Získa sa 207 g očakávaného produktu vo forme maleátu.

30

Výťažok: 89 %.

35

¹H NMR: δ (ppm): 1,2-1,7: m: 6H; 3,0: t: 2H; 3,1-3,8: m: 2H; 4,1: s: 2H; 4,5: t: 1H; 7,2-7,4: m: 5H; 8,0: s: 1H.

B) 2-Chlór-1-(3,4-difluórfenyl)etanón;

(X): X = F; Hal = Cl; spôsob G, krok a)

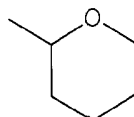
40

Postup je rovnaký, ako v kroku A príkladu 1.

C) 2-{Benzyl[2-(tetrahydro-2*H*-pyrán-2-yloxy)etyl]amino}-1-(3,4-difluórfenyl)-1-etanón

(XII):

X = F; R² =



; spôsob G, krok b)

45

1,5 litra 10 % vodného roztoku uhličitanu draselného sa pridá k suspenzii 200 g zlučieniny získanej v kroku A v 1 litri dichlórmetánu, po oddelení usadením sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu a získaný olej sa rozpustí v 250 ml tetrahydrofuránu. Tento roztok sa pridá k roztoku 52,65 g hydrogenuhličitanu sodného v 10,35 ml vody a reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom. Potom sa počas 50 minút prikvapká roztok 108,55 g zlučieniny získanej v kroku B v 250 ml tetrahydrofuránu a zmes sa nechá miešať za varu pod spätným chladičom 3 hodiny. Voda sa odstráni azeotropickým spracovaním v atmosfére dusíka za súčasného pridávania 600 ml tetrahydrofuránu počas 2 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa k roztoku pridajú mo-

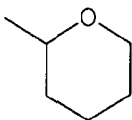
lekulové sitá s priemerom ôk 4 angströmy a zmes sa nechá miešať cez noc. Po filtrácii v atmosfére dusíka sa získa 800 ml roztoku očakávanej zlúčeniny v tetrahydrofuráne, ktorý sa priamo použije v ďalšom kroku.

¹H NMR: δ (ppm): 1,4: m: 6H; 2,7: dt: 1H; 3,3: m: 2H; 3,6: m: 2H; 3,7: s: 2H; 4,0: s: 2H; 4,4: m: 2H; 7,0-7,4: m: 8H.

5

D) 1-{Benzyl[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]amino}-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol

(XIV): X = F; R² =



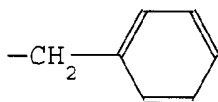
; spôsob G, krok c)

Roztok zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v tetrahydrofuráne sa počas 30 minút v atmosfére dusíka pri prietoku, ktorý umožňuje dosiahnuť teplotu 55 °C, pridá k 911 ml 1 M roztoku vinylmagnéziumbromidu (XI: Hal'' = Br) v tetrahydrofuráne a potom sa reakčná zmes nechá miešať 2 hodiny pri 50 °C. Reakčná zmes sa hydrolyzuje naliatím do 1,5 litra nasýteného roztoku chloridu amónneho počas 45 minút, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava na 30 °C. Pridá sa 500 ml vody. Po oddelení usadením sa vodná fáza extrahuje 1 litrom diizopropyléteru, organické fázy sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 241 g očakávanej zlúčeniny, ktorá sa bez ďalšieho spracovania použije v ďalšom kroku.

10

15 E) 1-[Benzyl(2-hydroxyetyl)amino]-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol

(IVa): X = F, R¹ =



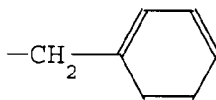
; spôsob G, krok d)

500 ml metanolu sa ochladí na 5 °C a pri teplote 10 °C sa prikvapká 57 ml acetylchloridu. Tento roztok sa potom v priebehu 1 hodiny pridá pri laboratórnej teplote k roztoku 241 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 500 ml metanolu a reakčná zmes sa nechá miešať 2 hodiny pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu, olejovitý zvyšok sa rozpustí v 1 litri vody, vodná fáza sa premyje dvakrát 500 ml diizopropyléteru a vodná fáza sa zalkalizuje pridaním 40 g peliet hydroxidu sodného a extrahuje sa dvakrát 800 ml toluénu. K organickej fáze sa pridá 500 ml vody a 400 ml toluénu a fáza sa oddelí usadením. Získa sa 2,083 litra roztoku očakávanej zlúčeniny, ktorá sa použije priamo v ďalšom kroku (obsah podľa HPLC: 91 mg/ml, t.j. 189,5 g zlúčeniny IVa: X = F)

20

25 F) Maleát 4-benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)-2-vinylmorfolínu

(IIa): C₄H₄O₄: X = F, R¹ =



; spôsob C

6,4 g benzyltrietylamóniumchloridu sa pridá k toluénovému roztoku zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku a potom sa pridá čerstvo pripravený a horúci roztok 187 g peliet hydroxidu sodného v 187 ml vody, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava na 50 °C. V priebehu 2 hodín sa prikvapká 86 ml benzénsulfonylchloridu pri prietoku, ktorý umožňuje udržať teplotu reakčnej zmesi maximálne na 55 °C. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pridá 1 liter vody a zmes sa nechá miešať 15 minút. Po oddelení stáť sa organická fáza premyje dvakrát 1 litrom vody a 1 litrom nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa chromatograficky čistí na 180 g silikagél a potom sa silikagél premyje 400 ml toluénu. Toluénové fázy sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 137,8 g očakávanej zlúčeniny vo forme voľnej bázy.

30

Suspenzia 50,7 g kyseliny maleínovej v 284 ml etylacetátu sa zahreje do varu, potom sa pridá roztok 137,8 g zlúčeniny vo forme voľnej bázy pripravenej predtým v 62 ml etylacetátu a zmes sa nechá miešať 12 hodín, pokiaľ teplota neklesne na laboratórnu teplotu. Zmes sa ochladí na 0 °C a nechá sa miešať 1 hodinu a vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, premyje sa štyrikrát 50 ml studeného etylacetátu a suší sa vo vákuu pri laboratórnej teplote. Získa sa 157 g očakávanej zlúčeniny vo forme maleátu.

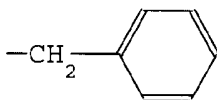
35

Výťažok: 60 %, vypočítaný vzhľadom na východiskovú zlúčeninu z kroku C) vzorca (X): X = F; Hal = Cl.

40

G) Hydrochlorid 2-[4-benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanolu

(IIIa): ·HCl: X = F, R¹ =



; spôsob A, krok a)

500 ml vody sa pridá k suspenzii 245,3 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 500 ml toluénu a potom 120 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného. Po oddelení usadením sa vodná fáza extrahuje 500 ml toluénu, organické fázy sa spoja a voda sa odstráni pomocou azeotropickej destilácie pri konštantnom objeme pridávaním toluénu. Toluénový roztok sa odparí na objem 350 ml.

800 ml 0,5 M roztoku 9-borabicyklo[3,3,1]nonánu v tetrahydrofuráne sa uvedie do reaktora s "radiacím systémom" v atmosfére dusíka a roztok sa odparí pri atmosférickom tlaku na objem 400 ml. Znovu sa pridá 600 ml 0,5 M roztoku 9-BBN v tetrahydrofuráne a roztok sa odparí na objem 700 ml tetrahydrofuránu. Uskutoční sa výmena rozpúšťadla pri konštantnom objeme pomocou zavedenia 700 ml toluénu, pričom teplota zmesi v priebehu pridávania je 68 až 110 °C. Hmota sa ochladí na 20 °C a pozoruje sa zrážanie dimérneho 9-BBN. Potom sa pridá 350 ml roztoku už pripravenej zlúčeniny IIa: X = F, a zmes sa nechá miešať 8 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na 5 °C a pridá sa 9,6 g tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu a potom 69 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného. Teplota reakčnej zmesi sa nastaví na 20 °C a pridá sa 72,3 g 11 M roztoku peroxidu vodíka vo vode (33 %, 130 dielov, d = 1,13) pri hmotnostnom prietoku 1,2 g za minútu. Teplota reakčnej zmesi sa nastaví na 35 °C a pridá sa 72,3 g 11 M roztoku peroxidu vodíka vo vode (33 %, 130 dielov, d = 1,13) pri hmotnostnom prietoku 1,8 g za minútu. Nakoniec sa teplota reakčnej zmesi nastaví na 50 °C a pridá sa 72,3 g 11 M roztoku peroxidu vodíka vo vode (33 %, 130 dielov, d = 1,13) pri hmotnostnom prietoku 3 g za minútu. Zmes sa nechá miešať 1 hodinu pri 50 °C, oddelí sa pomocou usadenia za tepla, kde sa pozorujú 3 fázy: toluén/*cis*-1,5-cyklooktándiol/voda. Vodná fáza sa oddelí, toluénová fáza sa dvakrát premyje 200 ml vody pri odstránení diolu, potom sa organická fáza ochladí na 20 °C a suší sa nad síranom sodným. K organickej fáze sa pridá 95 ml 6,1 M roztoku chlorovodíka v etanole, kryštalizácia sa začne pridaním 1 g hydrochloridu zlúčeniny IIIa: X = F a zmes sa nechá miešať 3 hodiny pri laboratórnej teplote. Vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, trikrát sa premyje 250 ml toluénu a suší sa vo vákuu pri laboratórnej teplote. Získa sa 164 g očakávanej zlúčeniny vo forme hydrochloridu. Výťažok: 86 %.

H) 2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol, racemický

(I): X = F; spôsob A, krok b)

16 g 50 % vlhkého 10 % paládia na uhlí sa umiestni do hydrogenačného reaktora umiestneného v atmosfére dusíka a potom sa opatrne pridá roztok 164 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku vo forme hydrochloridu v 1,6 litra hydroxidu sodného. Zmes sa hydrogenuje pri tlaku 300 kPa pri 40 °C 3 hodiny. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa katalyzátor filtruje cez filtračný papier Whatman®, filtračný papier sa premyje 100 ml metanolu, k filtrátu sa pridá 55 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a metanol sa odparí vo vákuu na objem 200 ml. Uskutoční sa výmena rozpúšťadla vodou pomocou azeotropického spracovania. Po odstránení všetkého metanolu sa zmes nechá miešať 1 hodinu a vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dvakrát 100 ml vody a suší sa vo vákuu cez noc pri 40 °C. Získa sa 102 g očakávanej zlúčeniny. Výťažok: 94,8 %.

I) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol, soľ s kyselinou L-(-)-di-*para*-toluoylvinnou

(I): X = F; spôsob A, krok c)

Suspenzia 95 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 1,235 litra metanolu sa zahreje na 40 °C a v priebehu 1 hodiny sa pridá roztok 150,88 g kyseliny L-(-)-di-*para*-toluoylvínnej v 475 ml metanolu. Keď sa pridá polovica tohto roztoku, začne sa kryštalizácia pridaním 0,4 g rozštiepenej soli a keď sa dokončí pridávanie, zmes sa nechá miešať 4,5-hodiny pri ochladzovaní na laboratórnu teplotu. Zmes sa ochladí na 20 °C a miešanie pokračuje 2 hodiny a vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dvakrát 100 ml etanolu a suší sa vo vákuu pri laboratórnej teplote. Získa sa 100 g očakávanej zlúčeniny vo forme soli s kyselinou L-(-)-di-*para*-toluoylvinnou. Výťažok: 40,8 %.

Konečný výťažok: 19,5 %, vypočítaný vzhľadom na východiskovú zlúčeninu z kroku B) vzorca (VIII): X = F.

Enantiomérna čistota: 97,4 % (e. e. = 94,8 %).

Príklad 4 – Syntetický postup IV

(S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol

(I): X = F

A) Metyl-2-fenylhexahydro-1*H*-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-3-karboxylát, jeden izomér XVI

a) (S)-1-[(Benzoyloxy)karbonyl]prolín

Táto zlúčenina je komerčne dostupná.

b) Benzyl-(S)-2-(anilinokarbonyl)-1-pyrolidínkarboxylát

9,7 ml *N*-metylmorfolínu sa pridá v atmosfére dusíka k roztoku 20 g zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku v 200 ml acetonitrilu, tento roztok sa ochladí na 0 °C a počas 45 minút sa pridá 7,7 ml etylchloroformiátu. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a počas 45 minút sa pridá 7,3 ml anilínu. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu, olejovitý zvyšok sa extrahuje 200 ml etylacetátu, organická fáza sa dvakrát premyje 200 ml

5 pufra s pH = 2, 200 ml vody a dvakrát 200 ml 10 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 200 ml etylacetátu, potom sa organická fáza suší nad síranom sodným a filtruje sa a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa prevedie do 100 ml *tert*-butylmetyléteru a zmes sa nechá miešať 1 hodinu a vznikajúca zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 20 ml *tert*-butylmetyléteru a suší sa pri 40 °C. Získa sa 20,8 g očakávaného produktu.

10 Výťažok: 80 %.

¹H NMR: δ (ppm): 1,8: m: 2H; 2,2: m: 2H; 3,5: m: 2H; 4,3: d.t: 1H; 4,9: d: 1H; 5,1: d: 1H; 7,0-7,4: m: 8H; 8,6: m: 2H; 10: d: 1H.

c) (*S*)-*N*-Fenyl-2-pyrolidínkarboxamid

15 Roztok 20 g v zlúčenine získanej v predchádzajúcom kroku a 5,3 ml koncentrovaného chlorovodíka 300 ml etanolu sa opatrne, v atmosfére dusíka naleje k 2 g 50 % vlhkého 10 % paládia na uhlí a hydrogenácia sa vykonáva 2 hodiny v atmosférickom tlaku a pri laboratórnej teplote. Pridá sa 5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej; katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 200 ml vody, vodná fáza sa premyje 200 ml etylacetátu, vodná fáza sa zalkalizuje pridaním 5 g peliet hydroxidu sodného a trikrát sa extrahuje 200 ml dichlórmetánu. Dichlórmetán sa odstráni azeotropickým spracovaním s tetrahydrofuranom a potom sa tetrahydrofuran odparí vo vákuu. Získa sa 11,5 g očakávaného produktu.

20 Výťažok: 94,5 %.

¹H NMR: δ (ppm): 1,7: m: 2H; 2,0: m: 2H; 2,9: t: 2H; 3,3: s: 1H; 3,7: m: 1H; 7,1: d.d: 1H; 7,3: d.d: 1H; 7,7: d: 2H; 9,9: s: 1H.

d) (*S*)-*N*-(2-Pyrolidinylmetyl)anilín

25 80 ml 1 M roztoku lítiumalúminiumhydridu v tetrahydrofuráne sa v dusíkovej atmosfére zahreje do varu pod spätným chladičom a pomaly sa pridá roztok 12 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 120 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu, opatrne sa pridajú 3 ml vody, 3 ml 10 M roztoku hydroxidu sodného a 9 ml vody a zmes sa nechá miešať cez noc pri laboratórnej teplote. Zmes sa filtruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Získaný olej sa destiluje vo vákuu (t. v. = 158 - 164 °C/0,1 kPa). Získa

30 sa 8,6 g očakávaného produktu.

Výťažok: 76 %.

¹H NMR: δ (ppm): 1,1: m: 2H; 1,6: m: 2H; 2,6-2,8: m: 4H; 3,1: m: 1H; 5,3: t: 1H; 6,4: m: 3H; 7,0: m: 2H.

e) Metyl-2-fenylhexahydro-1*H*-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-3-karboxylát, jeden izomér

35 1,89 g metylhydroxymetoxiacetátu sa pridá k roztoku 2,64 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 25 ml toluénu a potom sa zmes zahrieva do varu pod spätným chladičom 1,5-hodiny pri azeotropickom odstraňovaní vody. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu, pridá sa 25 ml vody, pričom sa rozpustia nerozpustné látky, organická fáza sa suší nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 3,67 g očakávaného produktu.

Výťažok: kvantitatívny.

40 ¹H NMR: δ (ppm): 1,4-2,0: m: 4H; 2,6: m: 1H; 3,1: m: 2H; 3,5: m: 1H; 3,6: s: 3H; 3,8: m: 1H; 4,8: s: 1H; 6,4: d.d: 2H; 6,6: d.d: 1H; 7,1: d.d: 2H.

B) (3,4-Difluórfenyl)(2-fenylhexahydro-1*H*-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-3-yl)metanón, jeden izomér (XVII): X = F; spôsob H, krok a)

45 Roztok 3,4-difluórfenylmagnéziumbromidu (XV: X = F; Hal''' = Br) sa pripraví z 0,85 g horčíkových pilín, 4 g 1-brom-3,4-difluórbenzénu a 20 ml tetrahydrofuránu a tento roztok sa skladuje pri laboratórnej teplote.

50 Ďalej sa k zmesi 0,4 g horčíkových pilín v 20 ml tetrahydrofuránu pridá v dusíkovej atmosfére 0,13 ml 1,2-dichlóretánu a zmes sa zahrieva, pokiaľ sa nezakalí a plyný etylénoxid sa odvádza. Pridá sa 1,17 ml 1,2-dichlóretánu v podieloch po 0,13 ml a zahrieva sa 1 hodinu do varu pod spätným chladičom. Takto získaná suspenzia bezvodého chloridu horečnatého sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu, pridá sa roztok 3,67 g zlúčeniny získanej v kroku A) v 37 ml tetrahydrofuránu a zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom 1 hodinu a nechá sa ochladiť na laboratórnu teplotu. Tento roztok sa potom ochladí na -70 °C, pri tejto teplote sa pridá 20,4 ml roztoku 3,4-difluórfenylmagnéziumbromidu už skôr pripraveného a zmes sa nechá miešať 1

55 hodinu pri teplote -70 °C. Reakčná zmes sa naleje do 30 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a nechá sa miešať 15 minút. Tetrahydrofuran sa odparí pri zníženom tlaku, zvyšok sa prevedie do 50 ml diizopropyléteru, organická fáza sa premyje 30 ml vody a 30 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 4,59 g očakávaného produktu.

60 Výťažok: 85 %.

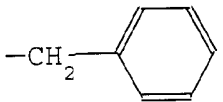
C) 1-(3,4-Difluórfenyl)-1-(2-fenylhexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]-imidazol-3-yl)-2-propan-1-ol, jeden izomér (XVIII): X = F; spôsob H, krok b)

Roztok 4,59 g zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku v 30 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na -70 °C, pomaly sa pri -70 °C pridá 28 ml 1M roztoku vinylmagnéziumbromidu (XI: Hal'' = Br) v tetrahydrofuráne a zmes sa nechá miešať 1 hodinu pri -70 °C. Reakčná zmes sa naleje do 30 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, fázy sa oddelia usadením a rozpúšťadlo z organickej fázy sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje 70 ml dietyléteru, organická fáza sa premyje 30 ml vody a táto organická fáza sa použije priamo v ďalšom kroku.

D) 2-(3,4-Difluórfenyl)-2-hydroxybut-3-enal, jeden izomér (XIX): X = F; spôsob H, krok c)

Éterický roztok získaný v predchádzajúcom kroku sa ochladí na 5 °C, pridá sa 174 ml 2 % kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa nechá miešať cez noc pri 5 °C. Organická fáza sa premyje 30 ml vody, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 2,67 g očakávaného produktu. Výťažok: 96 % (vypočítané vzhľadom na východiskovú látku kroku C vzorca (XVII): X = F).

E) (*S*)-(-)-1-[Benzyl(2-hydroxyetyl)amino]-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol

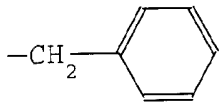
(IVa): X = F, R¹ =  ; spôsob H, krok d)

1,2 ml 2-(benzylamino)-1-etanolu sa pridá k roztoku 1,7 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 34 ml acetonitrilu, potom sa pridá 3,63 g triacetoxiborohydridu sodného a 3 kvapky kyseliny octovej a zmes sa nechá miešať pri laboratórnej teplote 1 hodinu. Reakčná zmes sa hydrolyzuje pridaním 50 ml 1,2 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej, vodná fáza sa premyje 50 ml diizopropyléteru, vodná fáza sa zalkalizuje pridaním 7 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje sa 50 ml diizopropyléteru, organická fáza sa dvakrát premyje 50 ml vody, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 1 g očakávaného produktu.

Výťažok: 35 %.

Enantioména čistota: 99,4 % (e. c. = 98,8 %).

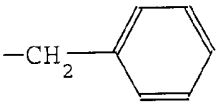
F) (*S*)-(-)-4-Benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)-2-vinylmorfolin

(IIa): X = F, R¹ =  ; spôsob C

0,04 g benzyltrietylammóniumchloridu sa pridá k roztoku 1,2 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 12 ml toluénu a potom sa pridá čerstvo pripravený a horúci roztok 2,34 g peliet hydroxidu sodného v 2,4 ml vody, pričom teplota média vzrastie na 45 °C. Pri teplote 50 °C sa pridá 0,55 ml benzénsulfonylchloridu. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pridá 10 ml vody a zmes sa nechá miešať 1 hodinu. Po oddelení usadením sa organická fáza dvakrát premyje 50 ml vody a suší sa nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na 60 g silikagélú elúciou zmesou cyklohexán/dietyléter (90/10, objemovo). Získa sa 0,8 g očakávaného produktu.

Výťažok: 70 %.

G) (*S*)-(-)-(2-[4-Benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol

(IIIa): X = F, R¹ =  ; spôsob A, krok a)

6 ml 0,5 M roztoku 9-borabicyklo[3,3,1]nonánu v tetrahydrofuráne sa v dusíkovej atmosfére pridá k 0,8 g zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku, teplota zmesi sa zvýši na 25 °C a nechá sa miešať 24 hodín. Pridá sa 6 ml tetrahydrofuránu, reakčná zmes sa ochladí na 0 °C, po častiach sa päťkrát pridá 0,2 ml roztoku obsahujúceho 1 ml 11 M roztoku (130 dielov) peroxidu vodíka vo vode a 0,64 g peliet hydroxidu sodného a zmes sa nechá miešať 15 minút pri laboratórnej teplote. Tetrahydrofurán sa odparí vo vákuu, zmes sa extrahuje 10 ml toluénu, organická fáza sa dvakrát premyje 10 ml vody a suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získaný olej sa chromatograficky čistí na 20 g silikagélú elúciou zmesou dichlórmetán/dietyléter (73/3, objemovo). Získa sa 0,78 g očakávaného produktu.

Výťažok: 93 %.

H) (S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol

(I): X = F; spôsob A, krok b)

- 5 Roztok 0,78 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 10 ml metanolu a 0,195 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej sa v dusíkovej atmosfére pridá k 0,078 g 50 % vlhkého 10 % paládia na uhlí. Hyd-rogenácia sa vykonáva 2 hodiny pri atmosférickom tlaku a laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a fil-trát sa odparí vo vákuu. Získa sa 0,5 g očakávaného produktu.

Výťažok: 85 %.

Enantioména čistota: 99,95 %.

- 10 Príklad 5 – Syntetický postup V

(S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol

(I): X = F

A) 2-(3,4-Difluórfenyl)-2-hydroxybut-3-enal, jeden izomér

- 15 Táto zlúčenina sa pripraví použitím postupov popísaných v krokoch A, B, C a D príkladu 4.

B) 2-(3,4-Difluórfenyl)but-3-en-1,2-diol, jeden izomér

(XX): X = F; spôsob I, krok d)

- 20 Roztok 3,2 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 110 ml toluénu sa ochladí na 0 °C a pri-kvapká sa roztok 0,3 g borohydridu sodného v 10 ml etanolu. Reakčná zmes sa hydrolyzuje pridaním 100 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho, organická fáza sa po oddelení usadením trikrát premyje 30 ml vody a suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Olejovitý zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli elúciou zmesou dichlórmetán/dietyléter (90/10, objemovo). Získa sa 1 g očakávanej zlúče-niny.

- 25 Výťažok: 31 %.

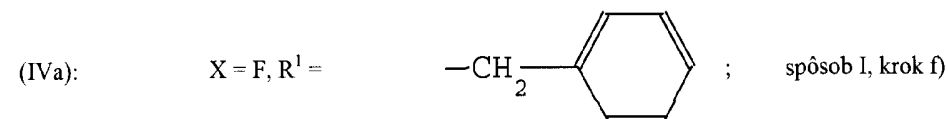
C) 2-(3,4-Difluórfenyl)-2-vinyloxirán, jeden izomér

(VII): X = F; spôsob I, krok e)

- 30 Roztok 1 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku a 0,04 g benzyltrietylamóniumchloridu v 5 ml dichlórmetánu sa pri laboratórnej teplote pridá k roztoku 2 g peliet hydroxidu sodného v 2 ml vody a 0,91 g benzénsulfonylchloridu, pričom sa teplota reakčnej zmesi zvýši na 35 °C. Pridá sa 5 ml dichlórmetánu a zmes sa nechá miešať 30 minút. Reakčná zmes sa hydrolyzuje pridaním 20 ml vody a zriedi sa 20 ml dich-lórmetánu. Po oddelení usadením sa organická fáza premyje štyrikrát 10 ml vody a suší sa nad síranom ho-rečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 0,91 g očakávaného produktu.

- 35 Výťažok: kvantitatívny

D) (S)-(-)-1-[Benzyl(2-hydroxyetyl)amino]-2-(3,4-difluórfenyl)but-3-en-2-ol



- 40 0,742 g 2-(benzylamino)-1-etanolu sa pridá k roztoku 0,894 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku v 4,5 ml acetonitrilu a potom sa zmes zahrieva 24 hodín do varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu, zvyšok sa prevedie do 20 ml toluénu a organická fáza sa premyje trikrát 10 ml vo-dy, okyslí sa pridaním 20 ml 0,5 N kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa 10 ml vody. Okyslená vodná fáza sa premyje 10 ml toluénu, zalkalizuje sa pridaním 0,41 g peliet hydroxidu sodného a extrahuje sa 20 ml tolu-énu. Organická fáza sa premyje trikrát 10 ml vody a suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, pričom sa získa 0,99 g očakávaného produktu.

- 45 Výťažok: 60 %.

Enantioména čistota: 98,8 % (e. e. = 97,6 %).

E) (S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol

(I): X = F; spôsob C a potom spôsob A, kroky a) a b)

- 50 Príprava sa uskutoční rovnakým spôsobom, ako je opísané v krokoch F, G a H príkladu 4, pričom sa vy-chádza zo zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku a získa sa očakávaný produkt.

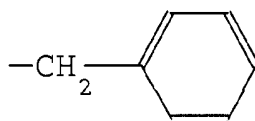
Príklad 6 – Syntetický postup VI

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolin-2-yl]-1-etanol, sol' s kyselinou L-(-)-2-di-*para*-toluoylvinnou

- 55 (I): X = F

A) Maleát 4-benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)-2-vinylmorfolínu, (IIa),

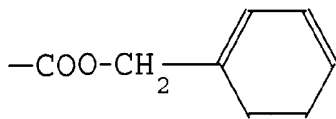
(IIa): $\cdot C_4H_4O_4$: X = F, R¹ =



Táto zlúčenina sa pripraví pomocou postupov opísaných v krokoch A, B, C a D príkladu 1.

5 B) Benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)-2-vinylmorfolín-4-karboxylát

(IIb): X = F, R¹ =

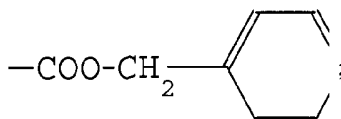


; spôsob B

Zmes 41,98 g zlúčeniny získanej v kroku A vo forme voľnej bázy (olej) a 0,55 g uhličitanu draselného sa zahrieva na 60 °C, potom sa v priebehu 25 minút v dusíkovej atmosfére prikvpá 28,68 g benzylochloformiátu a zmes sa nechá miešať 5 hodín pri 20 °C. K stále horúcej reakčnej zmesi sa pridá 100 ml toluénu a 70 ml vody, organická fáza sa oddelí usadením a premyje sa vodou a suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 64 g očakávaného produktu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom kroku.

C) Benzyl-2-(3,4-difluórfenyl)-2-(2-hydroxyetyl)morfolín-4-karboxylát

(IIIb): X = F, R¹ =



; spôsob A, krok a)

Roztok 6,35 g trimetylsilylchloridu v 8 ml tetrahydrofuránu sa v dusíkovej atmosfére v priebehu 15 minút pridá k zmesi 2,21 g borohydridu sodného v 50 ml tetrahydrofuránu a zmes sa nechá miešať pri laboratórnej teplote 30 minút. Potom sa prikvpá roztok 7,17 g zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku a zmes sa nechá miešať pri laboratórnej teplote 1 hodinu, potom sa 1 hodinu zahrieva do varu pod spätným chladičom a cez noc sa nechá miešať pri laboratórnej teplote. K reakčnej zmesi sa opatrne prikvpá 1,5 ml vody a potom sa tetrahydrofurán odparí vo vákuu. Zvyšok sa prevedie do 60 ml toluénu, pomaly sa pridá 0,24 g tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu, 5,4 ml 10 N hydroxidu sodného a potom 3,8 ml 11 M roztoku peroxidu vodíka vo vode (33 %, 130 dielov, d = 1,13), pričom teplota reakčnej zmesi dosiahne 45 °C. Po 15 minútach miešania sa k reakčnej zmesi pridá 60 ml vody, organická fáza sa oddelí usadením, premyje sa dvakrát vodou (pH = 7) a suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 4,83 g očakávaného produktu, ktorý sa použije v ďalšom kroku.

D) 2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolín-2-yl]-1-etanol, racemický

(I): X = F; spôsob A, krok b)

Roztok 0,77 g zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku v 2,3 ml toluénu sa v dusíkovej atmosfére pridá k 0,05 g 50 % vlhkého 10 % paládia na uhlí. Hydrogenácia sa uskutočňuje 2,5-hodiny v atmosférickom tlaku a pri teplote 40 °C. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa k zmesi pridá voda a zmes sa okyslí pridaním 0,105 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a filtruje sa. Po oddelení usadením sa okyslená vodná fáza premyje toluénom, zalkalizuje sa 0,141 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a nechá sa miešať 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Vznikajúca zrazenina sa filtruje, premyje sa vodou a suší sa vo vákuu pri 60 °C. Získa sa 0,17 g očakávaného produktu.

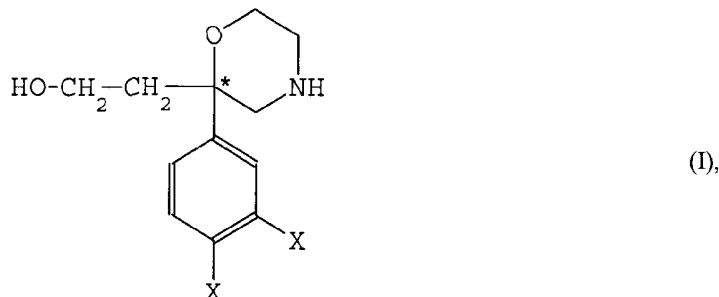
E) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluórfenyl)morfolín-2-yl]-1-etanol, sol' s kyselinou L-(-)-di-*para*-toluoylvinnou

(I): X = F; spôsob A, krok c)

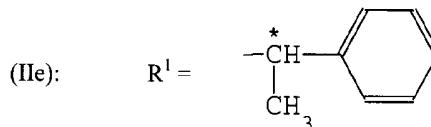
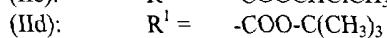
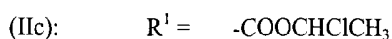
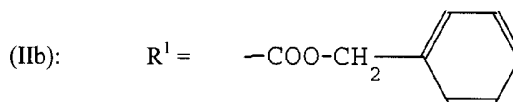
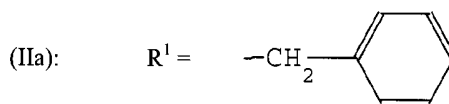
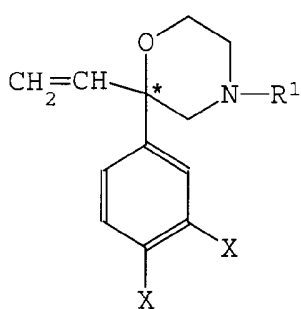
Príprava sa uskutočňuje podľa postupu opísaného v kroku G príkladu 1, pričom sa vychádza zo zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom kroku a získa sa očakávaný produkt.

PATENTOVÉ NÁROKY

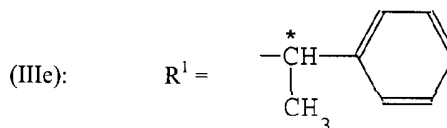
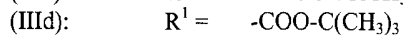
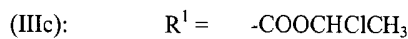
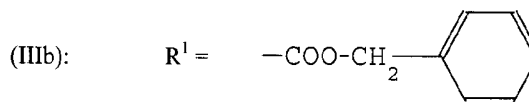
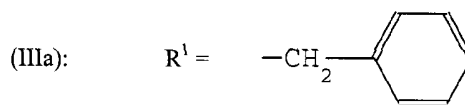
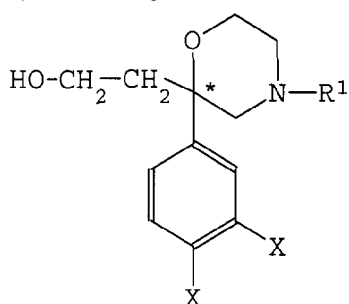
1. Spôsob prípravy derivátov 2-(2-arylmorfolin-2-yl)etanolu všeobecného vzorca (I) v enantioméne čistej forme:



- 5 kde X je atóm halogénu, jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo jej soli s opticky aktívnymi organickými kyselinami, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa
a) zlúčenina vzorca (II) v racemickej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v enantioméne čistej forme:

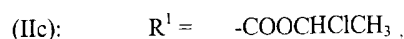
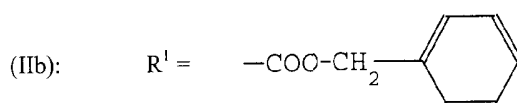
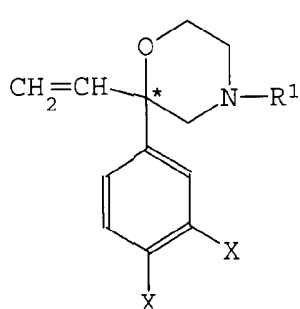


- 10 kde X je rovnaké ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (I) a R^1 je skupina chrániaca atóm dusíka vybraná zo skupiny, ktorú tvorí benzylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, 1-chlóretyloxykarbonylová skupina, *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, prevedie na zlúčeninu vzorca (III) v racemickej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v enantioméne čistej forme:

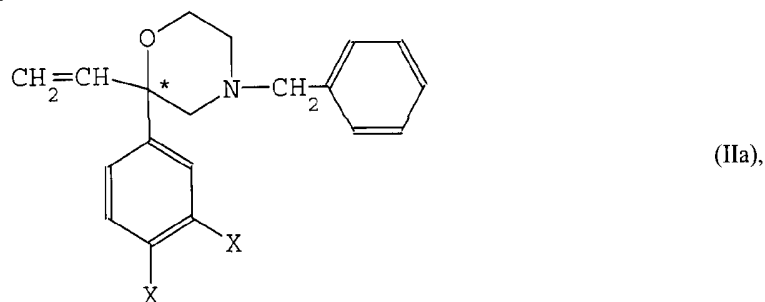


- 15 b) z takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa odstránia ochranné skupiny;
c) pokiaľ je to vhodné, keď je takto pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I) v racemickej forme, enantioméry sa oddelia a prípadne sa enantioméne čistá zlúčenina vzorca (I) prevedie na jednu z jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II) v enantioméne čistej forme alebo v racemickej forme:

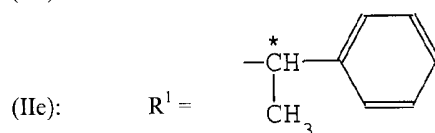
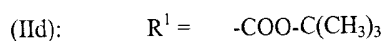
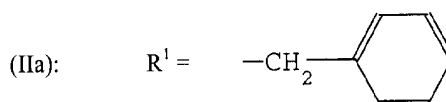
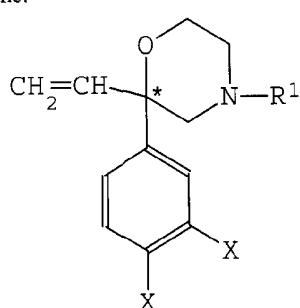


kde X je atóm halogénu a R^1 je benzyloxykarbonylová skupina alebo 1-chlóretyloxykarbonylová skupina, pripraví reakciou zlúčeniny vzorca (IIa) v enantioméne čistej forme alebo v racemickej forme:

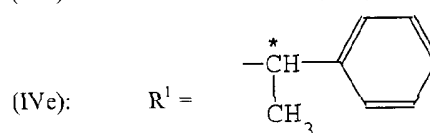
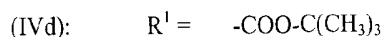
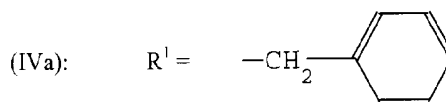
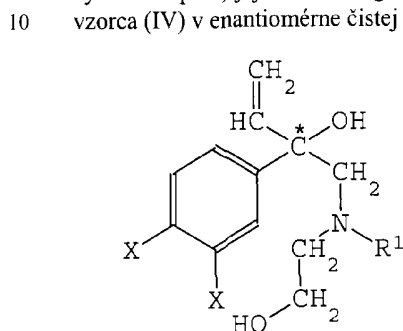


kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (II), s benzylchloroformiátom alebo 1-chlóretylchloroformiátom v prítomnosti bázy, s alebo bez rozpúšťadla.

- 5 3. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 a 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II) v enantioméne čistej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v racemickej forme:

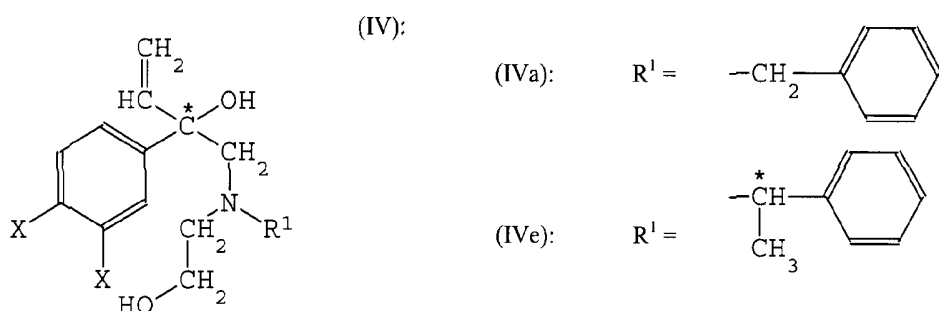


kde X je atóm halogénu a R^1 je benzylová skupina, *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, sa pripraví cyklizáciou zlúčeniny vzorca (IV) v enantioméne čistej forme, vo forme zmesi diastereoizomérov alebo v racemickej forme:



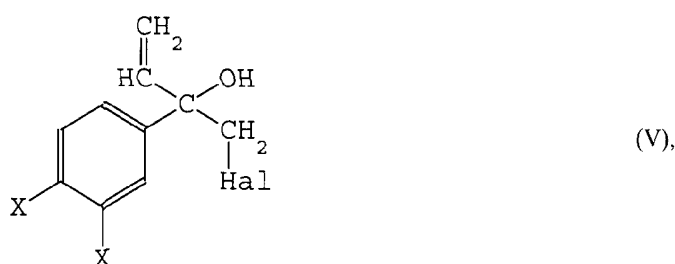
kde X a R^1 sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (II), a prípadne sa takto získaná zlúčenina vzorca (II) prevedie na jednu z jej solí.

4. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (IV) v enantioméne čistej forme:

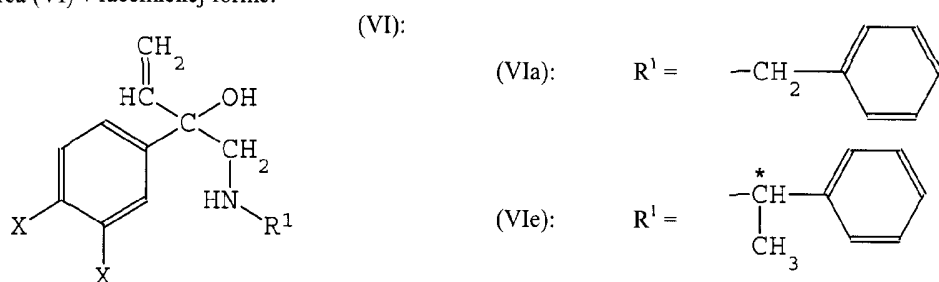


kde X je atóm halogénu a R^1 je benzylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, pripraví:

a) reakciou zlúčeniny vzorca (V) v racemickej forme:



- 5 kde X je rovnaké, ako je definované pre zlúčeninu vzorca (IV) a Hal je atóm halogénu, s benzylaminom alebo R -(+)- alebo S -(-)- α -metylbenzylaminom v prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle, za vzniku zlúčeniny vzorca (VI) v racemickej forme:



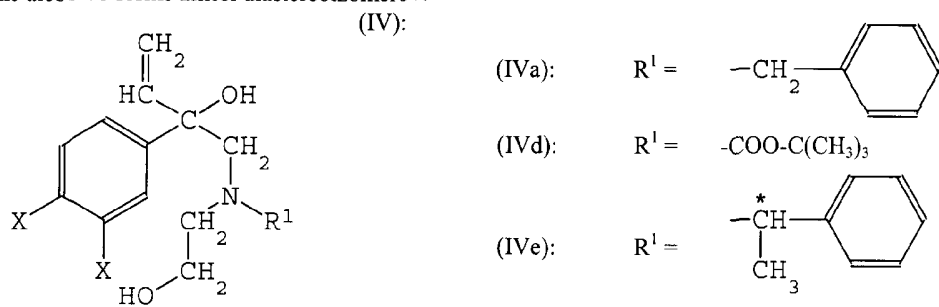
b) rozdelením enantiomérov alebo diastereoizomérov takto získanej zlúčeniny vzorca (VI);

c) reakciou takto získanej enantiomérsne čistej zlúčeniny vzorca (VI):

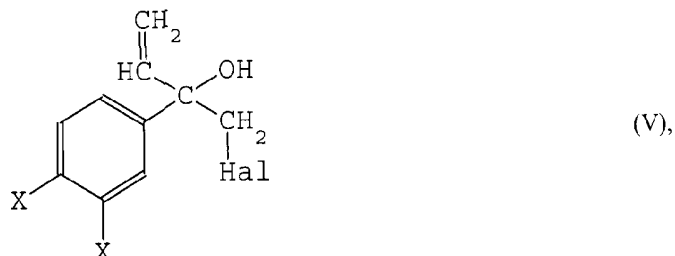
- buď s etylénoxidom v katalytickej prítomnosti kyseliny v inertnom rozpúšťadle;
- 10 - alebo so zlúčeninou vzorca $Hal''''-CH_2-CH_2-O-R^2$ (XXI), kde R^2 je skupina chrániaca atóm kyslíka a Hal'''' je atóm halogénu, v prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle a potom odstránením skupiny chrániacej atóm kyslíka;
- a prípadne prevedením takto získanej enantiomérsne čistej zlúčeniny vzorca (IV) na jednu z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

- 15 5. Spôsob podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v kroku a) sa použije zlúčenina všeobecného vzorca (V), kde Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu.

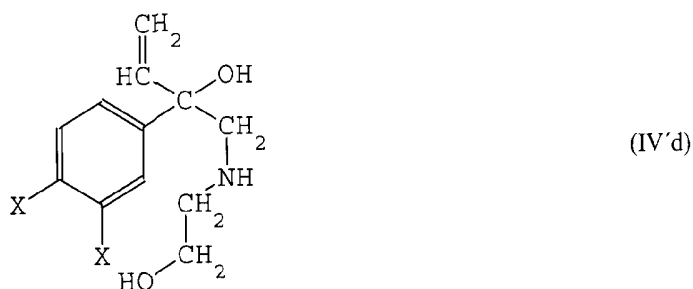
6. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina vzorca (IV) v racemickej forme alebo vo forme zmesi diastereoizomérov:



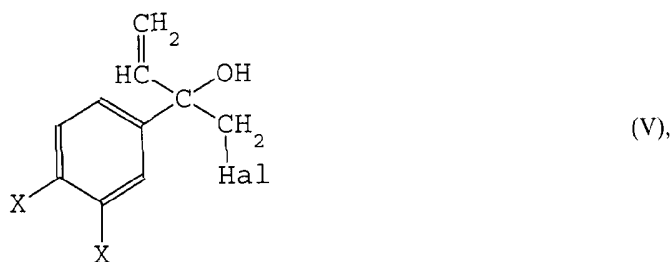
kde X je atóm halogénu a R¹ je benzylová skupina, *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo α -metylbennylová skupina, alebo jedna z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami, pripraví a) reakciou zlúčeniny vzorca (V) v racemickej forme:



- 5 kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (IV) a Hal je atóm halogénu, buď s 2-(benzylamino)-1-etanolom, alebo s 2-amino-1-etanolom, alebo s (*R*)- alebo (*S*)-2-(α -metylbenzylamino)-1-etanolom, v prítomnosti bázy a inertného rozpúšťadla a prípadne prevedením takto získanej zlúčeniny vzorca (IVa) alebo (IVe) na jednu z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami;
b) pokiaľ je to vhodné, keď sa zlúčenina vzorca (V) použije v kroku a) s 2-amino-1-etanolom, reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca (IV'd):



- 10 s di-*tert*-butyldikarbonátom v prítomnosti bázy a inertného rozpúšťadla, za vzniku zlúčeniny vzorca (IVd).
7. Spôsob podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použije zlúčenina vzorca (V), kde Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu.
8. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 a 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina vzorca (V):



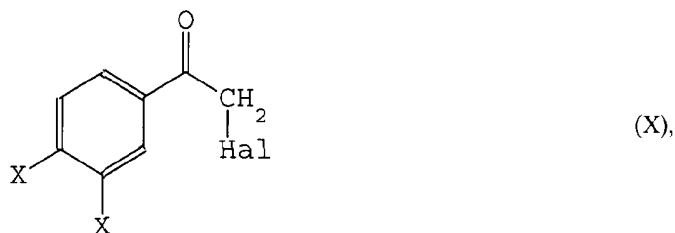
- 15 kde X je atóm halogénu a Hal je atóm halogénu, pripraví:
a) reakciou zlúčeniny vzorca (VIII):



kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (V), so zlúčeninou vzorca (IX):



- 20 kde Hal' a Hal je atóm halogénu, v prítomnosti Lewisovej kyseliny a inertného rozpúšťadla, za vzniku zlúčeniny vzorca (X):



b) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca (X) zo zlúčeninou vzorca (XI):

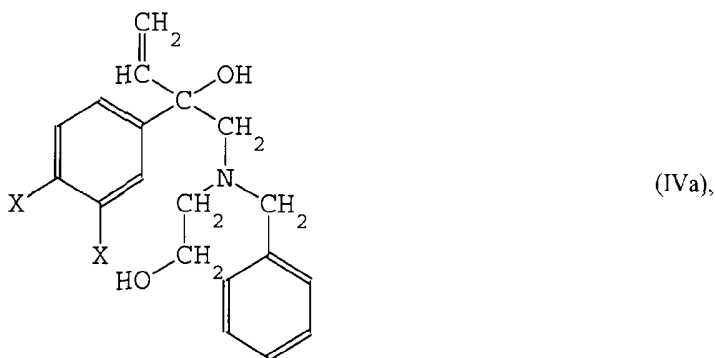


kde Hal'' je atóm halogénu, v inertnom rozpúšťadle, kde po tejto reakcii nasleduje hydrolyza a získa sa zlúčenina vzorca (V).

9. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa pripraví zlúčenina vzorca (V), kde Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu.

10. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku a) použije zlúčenina vzorca (IX), kde Hal' a Hal sú každý nezávisle od seba atóm chlóru alebo atóm brómu a v kroku b) sa použije zlúčenina vzorca (XI), kde Hal'' je atóm chlóru alebo atóm brómu.

11. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina vzorca (IVa) v racemickej forme:



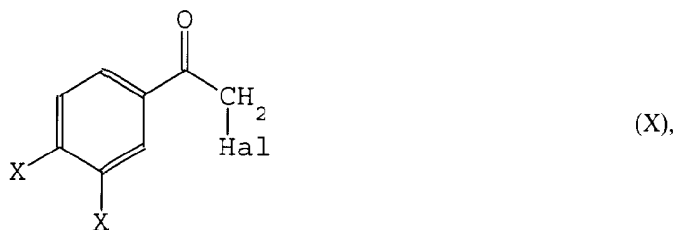
kde X je atóm halogénu, alebo jedna z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami, pripraví: a) reakciou zlúčeniny vzorca (VIII):



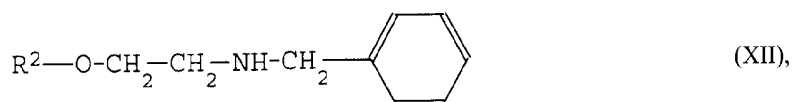
15 kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (IVa), so zlúčeninou vzorca (IX):



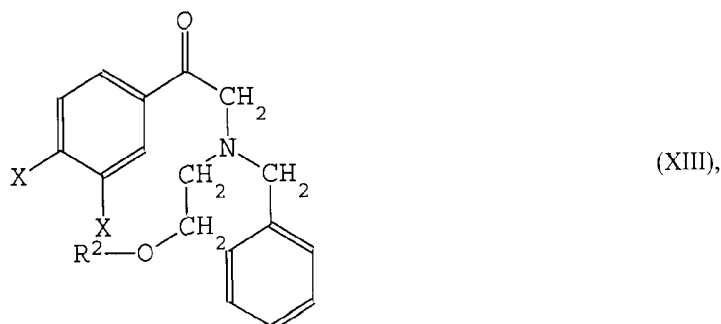
kde Hal' a Hal sú atómy halogénu, v prítomnosti Lewisovej kyseliny a inertného rozpúšťadla, za vzniku zlúčeniny vzorca (X):



20 b) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca (X) zo zlúčeninou vzorca (XII):



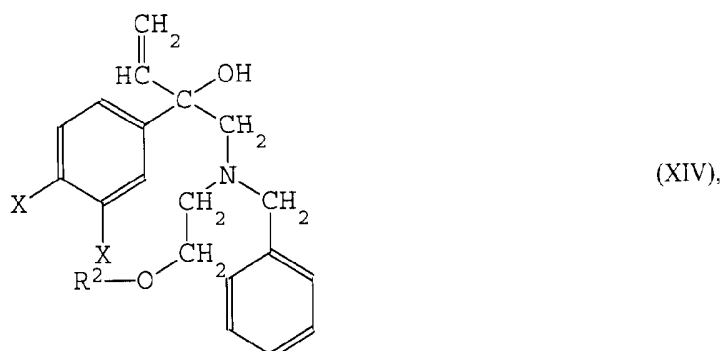
kde R^2 je skupina chrániaca atóm kyslíka, v prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle, za vzniku zlúčeniny vzorca (XIII):



c) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca (XIII) zo zlúčeninou vzorca (XI):



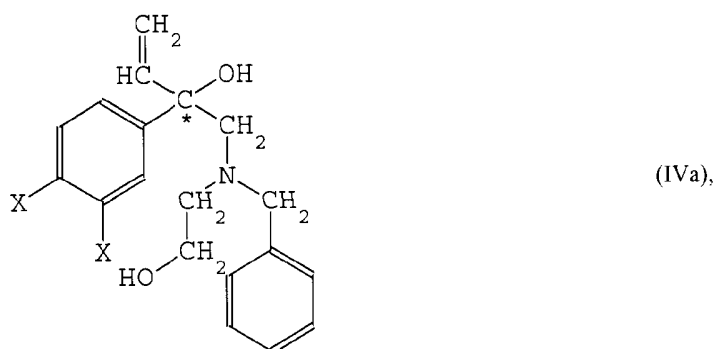
kde Hal'' je atóm halogénu, v inertnom rozpúšťadle, kde po tejto reakcii nasleduje hydrolyza za vzniku zlúčeniny vzorca (XIV):



d) odstránením chrániacej skupiny zo zlúčeniny XIV a prípadne prevedením takto získanej zlúčeniny vzorca (IVa) na jednu z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

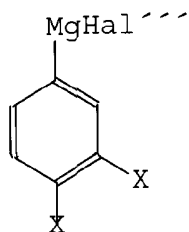
12. Spôsob podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku a) použije zlúčenina vzorca (IX), kde Hal a Hal' sú každý nezávisle od seba atóm chlóru alebo atóm brómu, v kroku b) sa použije zlúčenina vzorca (XII), kde R^2 je tetrahydropyran-2-yllová skupina a v kroku c) sa použije zlúčenina vzorca (XI), kde Hal'' je atóm chlóru alebo atóm brómu.

13. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina vzorca (IVa) v enantioméne čistej forme:



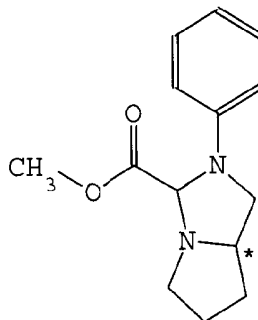
kde X je atóm halogénu, alebo jedna z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami, pripraví:

a) reakciou zlúčeniny vzorca (XV):



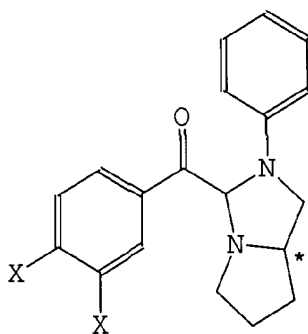
(XV),

kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (IVa) a Hal''' je atóm halogénu, s metyl-(*R*)-alebo (*S*)-2-fenylhexahydropyrol[1,2-*c*]imidazol-3-karboxylátom vzorca (XVI):



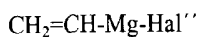
(XVI),

v prítomnosti chloridu horečnatého v inertnom rozpúšťadle, kde po tejto reakcii nasleduje hydrolýza za vzniku zlúčeniny vzorca (XVII) v enantioméne čistej forme:



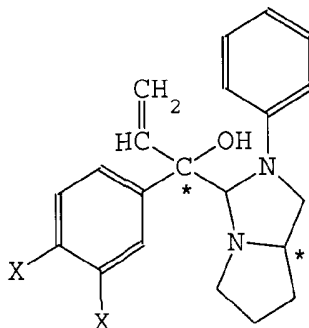
(XVII),

- 5 b) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca (XVII) so zlúčeninou vzorca (XI):



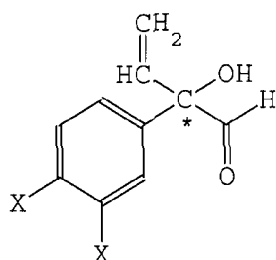
(XI),

kde Hal'' je atóm halogénu, v inertnom rozpúšťadle, kde po tejto reakcii nasleduje hydrolýza za vzniku zlúčeniny vzorca (XVIII) v enantioméne čistej forme:



(XVIII),

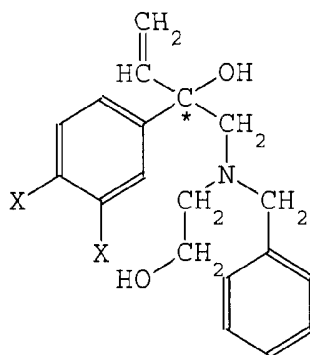
- 10 c) hydrolýzou takto získanej zlúčeniny vzorca (XVIII) pôsobením kyseliny v inertnom rozpúšťadle v zmesi s vodou za vzniku zlúčeniny vzorca (XIX) v enantioméne čistej forme:



(XIX),

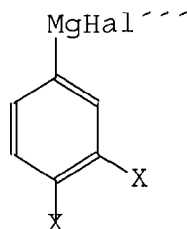
d) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca (XIX) s 2-(benzylamino)-1-etanolom v prítomnosti kyseliny v inertnom rozpúšťadle, potom redukcii imíniovej soli vznikajúcej ako medziprodukt pomocou redukčného činidla a prípadne prevedením enantiomérne čistej zlúčeniny vzorca (IVa) na jednu z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

- 5 14. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina vzorca (IVa) v enantiomérne čistej forme:



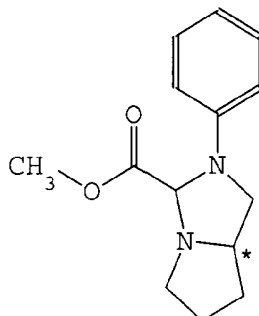
(IVa),

kde X je atóm halogénu, alebo jedna z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami, pripraví:
a) reakciou zlúčeniny vzorca (XV):



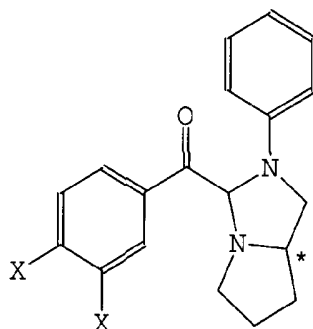
(XV),

- 10 kde X je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca (IVa) a Hal''' je atóm halogénu, s metyl-(R)- alebo (S)-2-fenylhexahydropyrol[1,2-c]imidazol-3-karboxylátom vzorca (XVI):



(XVI),

v prítomnosti chloridu horečnatého v inertnom rozpúšťadle, kde po tejto reakcii nasleduje hydrolýza, pričom sa získa zlúčenina vzorca (XVII) v enantiomérne čistej forme:

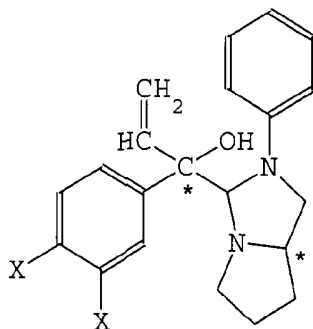


(XVII),

b) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca (XVII) so zlúčeninou vzorca (XI):

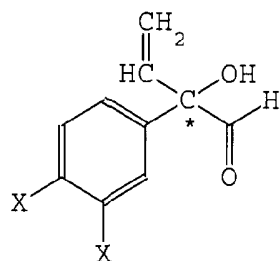


5 kde Hal'' je atóm halogénu, v inertnom rozpúšťadle, kde po tejto reakcii nasleduje hydrolýza za vzniku zlúčeniny vzorca (XVIII) v enantiomérne čistej forme:



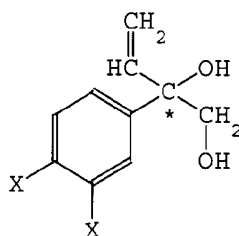
(XVIII),

c) hydrolýzou takto získanej zlúčeniny vzorca (XVIII) pôsobením kyseliny v inertnom rozpúšťadle ako zmesi s vodou za vzniku zlúčeniny vzorca (XIX) v enantiomérne čistej forme:



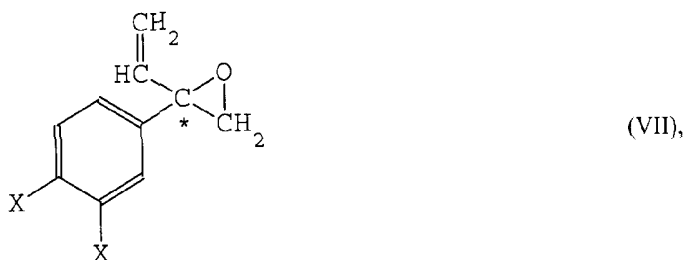
(XIX),

d) redukciou takto získanej zlúčeniny vzorca (XIX) pomocou redukčného činidla v inertnom rozpúšťadle za vzniku zlúčeniny vzorca (XX):



(XX),

10 e) cyklizáciou takto získanej zlúčeniny vzorca (XX) za vzniku zlúčeniny vzorca (VII) v enantiomérne čistej forme:

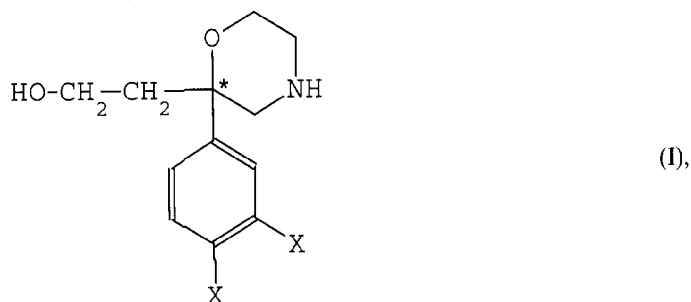


f) reakciou takto získanej zlučieniny vzorca (VII) s 2-(benzylamino)-1-etanolom v prítomnosti bázy a inertného rozpúšťadla a prípadne prevedením takto získanej enantiomérne čistej zlučieniny vzorca (IVa) na jednu z jej solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

15. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 13 a 14, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku a) použije zlučienina vzorca (XV), kde Hal''' je atóm chlóru alebo atóm brómu a v kroku b) sa použije zlučienina vzorca (XI), kde Hal'' je atóm chlóru alebo atóm brómu.

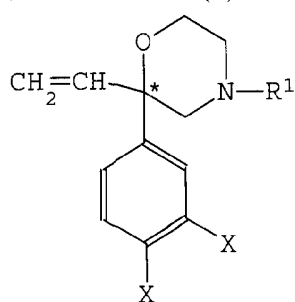
16. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13 a 14, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa pripraví zlučieniny vzorca (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IVa), (IVd), (IVe) alebo (V), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru.

17. Enantiomérne čistá zlučienina vzorca (I):

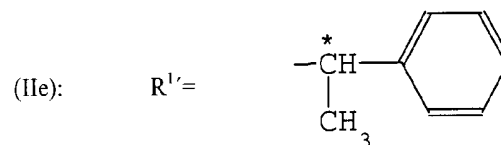
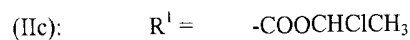
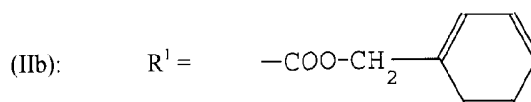
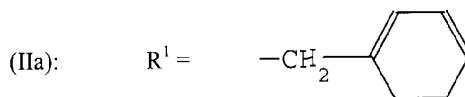


kde X je atóm halogénu, vo forme opticky aktívnej soli s kyselinou L-(-)- alebo D-(+)-di-*para*-toluoylvinnou.

18. Zlučienina vzorca (II):

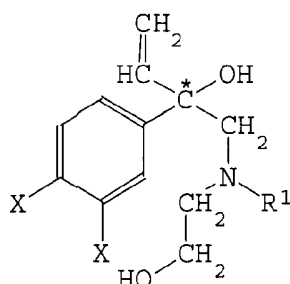


(II):

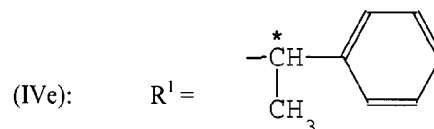
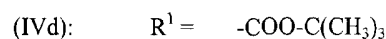
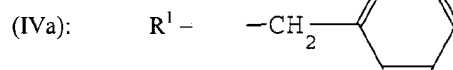


kde X je atóm halogénu a R^1 je skupina chrániaca atóm dusíka vybraná zo skupiny, ktorú tvorí benzylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, 1-chlóretyloxykarbonylová skupina, *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, v racemickej forme, v enantiomérne čistej forme alebo vo forme zmesi diastereoizomérov a jej prípadné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

19. Zlúčenina vzorca (IV):

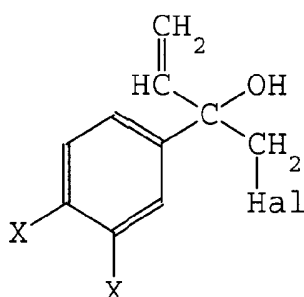


(IV):



kde X je atóm halogénu a R^1 je benzylová skupina, *tert*-butyloxykarbonylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, v racemickej forme, v enantioméne čistej forme alebo vo forme zmesi diastereoizomérov a jej prípadné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

5 20. Zlúčenina vzorca (V):



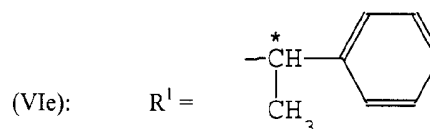
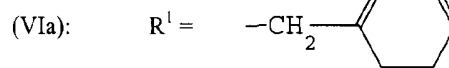
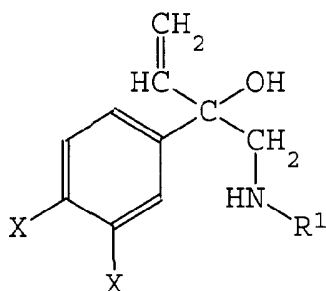
(V),

kde X je atóm halogénu a Hal je atóm halogénu.

21. Zlúčenina podľa nároku 20 všeobecného vzorca (V), kde Hal je atóm chlóru alebo atóm brómu.

22. Zlúčenina všeobecného vzorca (VI):

(VI):



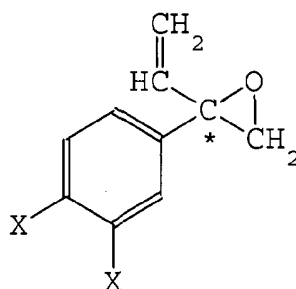
kde X je atóm halogénu a R^1 je benzylová skupina alebo α -metylbenzylová skupina, v racemickej forme, v enantioméne čistej forme alebo vo forme zmesi diastereoizomérov a jej soli s anorganickými kyselinami alebo organickými kyselinami, alebo s opticky aktívnymi kyselinami.

10

23. Enantioméne čistá zlúčenina vzorca (VIa) podľa nároku 22 vo forme soli s kyselinou L-(+)- alebo D-(-)-mandľovou.

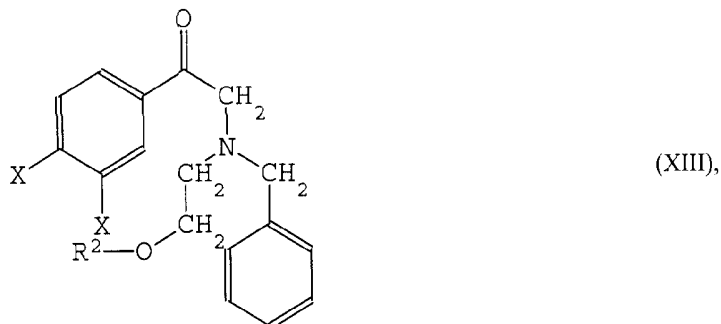
24. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII):

(VII),



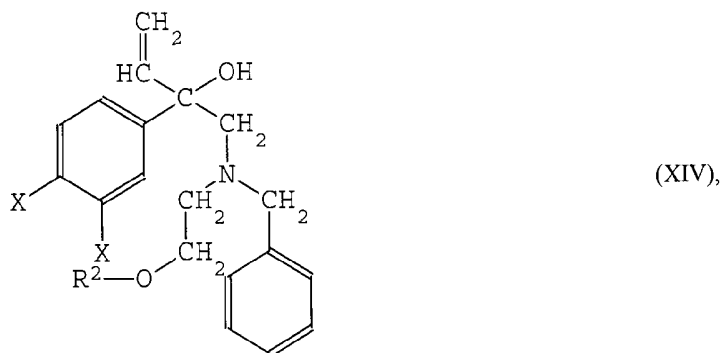
15 kde X je atóm halogénu, v racemickej forme alebo v enantioméne čistej forme.

25. Zlúčenina všeobecného vzorca (XIII):



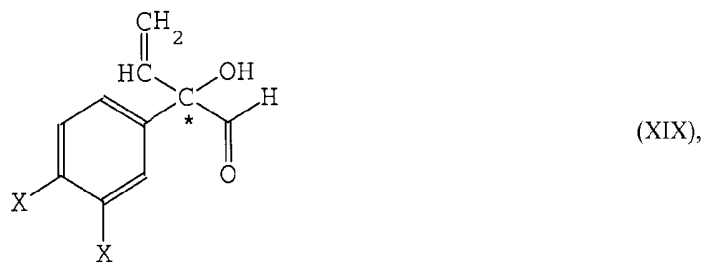
kde X je atóm halogénu a R^2 je tetrahydropyran-2-ylóvá skupina, a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

26. Zlúčenina všeobecného vzorca (XIV):



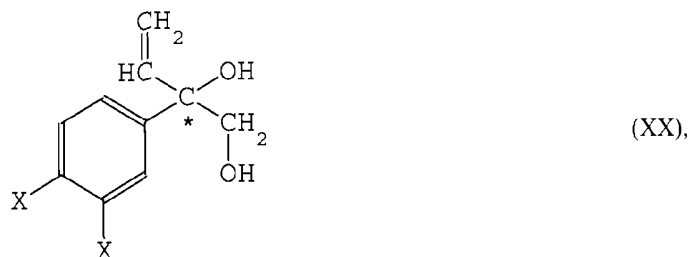
5 kde X je atóm halogénu a R^2 je tetrahydropyran-2-ylóvá skupina, a jej soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

27. Zlúčenina vzorca (XIX):



kde X je atóm halogénu, v racemickej forme alebo v enantioméne čistej forme.

28. Zlúčenina vzorca (XX):



10 kde X je atóm halogénu, v racemickej forme alebo v enantioméne čistej forme.

29. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 28 všeobecného vzorca (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII), (XIII), (XIV), (XIX) alebo (XX), kde X je atóm chlóru alebo atóm fluóru.