



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) 320276

C 07 D 301/02, 303/36 , C 07 C 213/04

(13) B1

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19993223	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.12.19 PCT/US97/22989
(22)	Inng.dag	1999.06.29	(85)	Videreføringsdag	1999.06.29
(24)	Løpedag	1997.12.19	(30)	Prioritet	1996.12.31, US, 33801
(41)	Alm.tilgj	1999.08.24			
(45)	Meddelt	2005.11.21			
(73)	Innehaver	G D Searle LLC , c/o The Corporation Trust Company, Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, DE19801 WILMINGTON, NEW CASTLE COUNTY, US			
(72)	Oppfinner	John S Ng, c/o G D Searle & Co, P O Box 5110, Chicago, IL 60680-5110, US Chin Liu, Vernon Hills, IL, US James R. Behling, Lindenhurst, IL, US Arthur L. Campbell, Glenview, IL, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av aminoepoksider fra aminoaldehyder og in-situ dannet halometyl organometallisk reagens			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 95/14653 A1			

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for fremstilling av av et aminoepoksid hvori et beskyttet aminoaldehyd omsettes med et halometyl organometallisk reagens i et hensiktsmessig løsemiddel ved en temperatur over -80°C , hvori nevnte halometyl organometalliske reagens dannes ved reaksjon mellom et organometallisk reagens og et dihalometan, hvor forbedringen innbefatter strømming av nevnte beskyttede aminoaldehyd inn i en blandesone hvor temperaturen holdes under 0°C , hvor samtidig nevnte halometyl organometalliske reagens strømmer inn i nevnte blandesone for å bringes i kontakt i nevnte blandesone med nevnte beskyttede aminoaldehyd og også trekke ut fra nevnte blandesone reaksjonsprodukter av nevnte beskyttede aminoaldehyd og nevnte halometyl organometalliske reagens. De oppnådde aminoepoksidene er anvendelige, ved aminåpning av epoksidringen, som intermediater ved fremstilling av legemidler, f eks. HIV protease inhibitorer.

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåte for fremstilling av aminoepoksider fra aminoaldehyder og in-situ dannet halometyl organometallisk reagens

Syntese av mange legemidler som inneholder en hydroksyetylaminisoster, slik som aspartyl protease HIV protease inhibitorer, omfatter en aminåpning av et epoksidintermediat. Slike legemidler inneholder chirale sentere som kan tilsettes syntesen av legemidlet ved utnyttelse av et chiralt epoksidintermediat. Fremstillingen av slike epoksider, som omfatter chirale epoksider, kan omfatte en flertrinns syntese som starter med en L-aminosyre slik som L-fenylalanin eller et aminosyrederivat slik som en alkohol som fenylalaninol. Historisk er slike epoksider blitt fremstilt ved fremgangsmåter som omfatter reduksjon av et klormetylketonintermediat. Dette fører til et lavt totalt utbytte. Klormetylketonet ble vanligvis fremstilt ved en fremgangsmåte som krever anvendelse av det svært toksiske og svært eksplosive diazometan. På grunn av beskaffenheten til diazometan, er dets anvendelse vanligvis ikke mulig i stor skala (multikilogram) produksjon av verken intermediater eller sluttprodukter. Videre kan totalutbyttet for diastereoselektiv reduksjon av klorketoner, særlig de som anvendes ved fremstilling av HIV-protease inhibitorer, være lav.

En forbedret fremgangsmåte for fremstilling av slike epoksidintermediater er fremlagt i WO 93/23388 og WO 95/14653. Denne fremgangsmåten omfatter kald temperatur reaksjon med et halometyl litiumreagens og et aldehydintermediat. Denne fremgangsmåten er særlig egnet for fremstillingen av chirale epoksidintermediater, men den krever avkjøling av store reaktorer som inneholder store mengder av løsemiddel og reagenser. En mindre passende og mindre effektiv fremgangsmåte for generering av et halometyl litiumreagens fra litiummetall for omsetning med en alfa-aminoaldehydforbindelse er fremlagt i WO 9617821. Den foreliggende oppfinnelsen angår en forbedring i fremgangsmåten for halometyl organometallreagens-addisjon til et aldehydkarbonyl for fremstilling av epoksider. Spesielt er oppfinnelsen rettet mot diastereoselektiv produksjon av chirale epoksider ved anvendelse av en kontinuerlig strøm fremgangsmåte hvori et reagens eller reagenser kan tilsette med eller uten tilsetning mer eller mindre samtidig (mer eller mindre simultant) på en uforstyrret måte.

Roberts et al., Science, 248, 358 (1990), Krohn et al., J. Med. Chem. 344, 3340 (1991) og Getman et al., J. Med. Chem., 346, 288 (1993), har tidligere rapportert syntese av HIV-protease inhibitorer som inneholder hydroksyetylamin, hydroksyetylurea eller hydroksyetylsulfonamid isoster som inkluderte åpningen av et epoksid fremstilt i en flertrinns syntese som startet fra en aminosyre. Disse fremgangsmåtene inneholder også

trinn som inkluderer diazometan som et reagens i syntesen av klormetylketoner og reduksjonen av aminoklormetylketonintermediater til et aminohaloalkohol før dannelsen av epoksidet. Det totale utbyttet av disse syntesene er lavt. I tillegg, som angitt ovenfor, hindrer anvendelsen av toksisk og eksplosiv diazometan slike metoder fra å være
5 anvendelige for kommersiell eller prøveproduksjon av legemidler. Således, til tross for teknikkens stands angivelse av syntese av HIV-protease inhibitorer, er det et behov for mer effektive, miljømessig akseptable og kommersielt ønskelige fremgangsmåter.

Tinker et al., US patent nr. 4.268.688, fremlegger en katalytisk asymmetrisk
10 hydroformuleringsfremgangsmåte for fremstilling av optiske aktive aldehyder fra umettede olefiner. På samme måte fremlegger Reetz et al., US patent nr. 4.990.669, dannelsen av optisk aktive alfaaminoaldehyder ved reduksjonen av alfaaminokarboksylysyre eller deres estere med litiumaluminiumhydrid fulgt av oksidasjon av den resulterende beskyttede betaaminoalkoholen med
15 dimetylsulfoksid/oksalylklorid eller kromtrioksid/pyridin. Alternativt kan beskyttede alfaaminokarboksylysyre eller estere derav reduseres med diisobutylaluminiumhydrid og danne de beskyttede aminoaldehydene.

Reetz et al. (Tet. Lett., 30, 5425 (1989) fremlegger anvendelsen av sulfonium og
20 arsonium ylider og deres reaksjoner med beskyttede alfaaminoaldehyder under dannelsen av aminoalkylepoksider. Denne fremgangsmåten har den ulempen at den anvender svært toksiske arsoniumforbindelser eller anvender kombinasjon av natriumhydrid og dimetylsulfoksid som er ekstremt farlig i stor skala. Matteson, et al., Syn. Lett., 1991, 631, rapporterer om addisjon av klormetyl-litium eller brommetyl-litium
25 til achirale eller racemiske aldehyder.

Sammendraget til artikkelen "Development of a large-scale process for an HIV Protease inhibitor" av C. Lui et al., Org. Proc. Res. and Dev., vol. 1, nr. 1, januar 1997, publisert på Internett 15. desember 1996, fremlegger en kontinuerlig fremgangsmåte for
30 omsetning av et chiralt aminoaldehyd og et (klormetyl) litium og får epoksidet ved å varme opp blandingen.

Den foreliggende oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av epoksider, spesielt chirale epoksider, fra aldehyder ved anvendelse av et halometyl-litiumreagens
35 som blir kontinuerlig syntetisert in situ ved kalde temperaturer. Den kontinuerlige in situ synteseprosessen er mer allsidig, kontrollerbar, effektiv og kostnadseffektiv enn den korresponderende batch eller trinnvise synteseprosessen anvendt i teknikkens stand.

Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte ved fremstilling av et aminoepoksid hvori et beskyttet aminoaldehyd omsettes med en halometyl organometallisk reagens i et hensiktsmessig løsemiddel ved en temperatur over -80°C , hvori nevnte halometyl organometalliske reagens dannes ved reaksjon mellom et organometallisk reagens og et dihalometan, kjennetegnet ved at fremgangsmåten innbefatter:

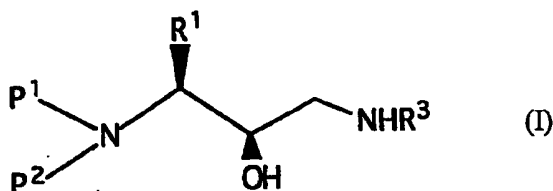
strømme nevnte beskyttede aminoaldehyd inn i en første blandesone, og også strømme nevnte dihalometan inn i nevnte første blandesone for å bringes i kontakt i første blandesone med nevnte beskyttede aminoaldehyd for å danne en første blanding;

strømme nevnte organometalliske reagens inn i en andre blandesone hvor temperaturen holdes under 0°C og også strømme nevnte første blanding inn i nevnte andre blandesone for å bringes i kontakt med nevnte andre blandesone nevnte dihalometan i nevnte første blanding med nevnte organometalliske reagens for å danne en reaksjonsblanding som inneholder nevnte halometyl organometalliske reagens;

strømme nevnte reaksjonsblanding inn i en tredje blandesone og trekke ut fra nevnte tredje blandesone reaksjonsprodukter av nevnte beskyttede aminoaldehyd og nevnte halometyl organometalliske reagens.

Spesielt, i henhold til en foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen, blir et aldehyd ifølge oppfinnelsen, som beskrevet mer i detalj nedenfor, strømmet inn i og gjennom en blandesone hvori hvilken aldehydet holdes ved en temperatur på mellom ca. -80°C og 0°C , foretrukket mellom ca. -60°C og -10°C og mer foretrukket mellom -40°C og -15°C ; mens aldehydet strømmer gjennom blandesonen, blir et dihalometan-reagens eller et organometallisk (litium) reagens tilsatt på en måte som genererer in situ et halometylittiumreagens, og et chiralt epoksid blir deretter oppnådd fra utløpet av blandesonen.

Denne oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av HIV protease inhibitorer som omfatter fremstillingen av kommersielle mengder av intermediater med formelen



hvor R^1 er utvalgt fra alkyl, aryl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, arylalkyl og aryltioalkyl, som er valgfritt substituert med en gruppe utvalgt fra alkyl, halogen, NO_2 , OR^9 eller SR^9 , hvor R^9 er hydrogen eller alkyl; og

5 R^3 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaralkyl, aminoalkyl og mono- og disubstituerte aminoalkyl radikaler, hvori nevnte substituenten er utvalgt fra alkyl, aryl, aralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heterocykloalkyl og heterocykloalkylalkyl radikaler, eller i tilfellet av et disubstituert aminoalkylradikal, danner nevnte substituenten sammen med nitrogenatomet
10 er bundet til et heterocykloalkyl eller et heteroaryl radikal. Foretrukket er R^3 radikaler som definert ovenfor som inneholder ingen alfa-forgrening, f. eks. som i et isopropylradikal eller et t-butylradikal. Foretrukne radikaler er de som inneholder en $-\text{CH}_2-$ del mellom nitrogenet og den gjenværende delen av radikalet. Slike foretrukne grupper
15 inkluderer, men er ikke begrenset til, benzyl, isobutyl, n-butyl, isoamyl, cykloheksylmetyl og lignende.

P^1 og P^2 er uavhengig utvalgt fra aminbeskyttende grupper, inkluderende, men ikke begrenset til, arylalkyl, substituert arylalkyl, cykloalkenylalkyl og substituert cykloalkenylalkyl, allyl, substituert allyl, acyl, alkoksykarbonyl, aralkoksykarbonyl og silyl.
20 Eksempler på aryllalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, benzyl, ortometylbenzyl, 2,6-diklorbenzyl, trityl og benzhydryl, som kan være valgfritt substituert med halogen, alkyl av C_1 - C_8 , alkoksy, hydroksy, nitro, alkylen, amino, alkylamino, acylamino og acyl, eller deres salter, slik som fosfonium- og ammonium-salter. Eksempler på arylgrupper
25 inkluderer fenyl, naftalenyl, indanyl, antraceny, durenyl, 9-(9-fenylfluorenyl) og fenantrenyl, cykloalkenylalkyl eller substituert cykloalkylenalkyl radikaler som inneholder cykloalkyler med C_6 - C_{10} . Egnede acylgrupper inkluderer karbobenzoksy, t-butoksykarbonyl, iso-butoksykarbonyl, benzoyl, substituert benzoyl slik som 2-metylbenzoyl, 2,6-dimetylbenzoyl, 2,4,6-trimetylbenzoyl og 2,4,6-triisopropylbenzoyl, 1-
30 naftoyl, 2-naftoylbutyryl, acetyl, tri-fluoracetyl, tri-kloracetyl, ftaloyl og lignende.

I tillegg kan de P^1 og/eller P^2 beskyttende gruppene danne en heterocyklisk ring med nitrogenet som de er bundet til, for eksempel 1,2-bis(metylen)benzen, ftalimidyl, succinimidyl, maleimidyl og lignende og hvor disse heterocykliske gruppene videre kan
35 inkludere tilstøtende aryl og cykloalkylringer. I tillegg kan de heterocykliske gruppene være mono-, di- eller tri-substituerte, f. eks. nitroftalimidyl. Begrepet silyl refererer til et silisiumatom valgfritt substituert med en eller flere alkyl, aryl og aralkylgrupper.

Egnede karbamatbeskyttende grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl og etylkarbamater; 9-fluorenylmetylkarmat; 9-(2-sulfo)fluorenylmetylkarmat; 9-(2,7-dibromo)fluorenylmetylkarmat; 2,7-di-t-butyl-[9-(10,10-dio-10,10,10-tetrahydro-tioksantyl)metylkarmat; 4-metoksyfenacylkarmat; 2,2,2-trikloretylkarmat; 2-trimetylsilyletylkarbamater; 2-fenyletylkarmat; 1-(1-adamantyl)-1-metyletylkarbamater; 1,f-dimetyl-2-haloetylkarmat; 1,1-dimetyl-2,2-dibrometylkarmat; 1,1-dimetyl-2,2,2-trikloretylkarmat; 1-metyl-1-(4-bifenyl)-etylkarbamater; 1-(3,5-di-t-butylfenyl)-1-metyletylkarbamater; 2-(2'- og 4'-pyridyl)etylkarbamater; 2-(N,N-dicykloheksylkarboksamido)etylkarbamater; t-butylkarbamater; 1-adamantylkarbamater; vinylkarbamater; allylkarbamater; 1-isopropylallylkarbamater; cinnamylkarbamater; 4-nitrocinnamylkarbamater; 8-quinolylkarmater; N-hydroksypiperidinylkarmater; alkyliditiokarmater; benzylkarbamater; p-metoksybenzylkarbamater; p-nitrobenzylkarbamater; p-brombenzylkarbamater; p-klorbenzylkarbamater; 2,4-diklorbenzylkarbamater; 4-metylsulfinylbenzylkarbamater; 9-antrylmetylkarmater; difenylmetylkarmater; 2-metyltioetylkarmater; 2-metylsulfonyl-etylkarbamater; 2-(p-toluensulfonyl)etylkarbamater; [2-(1,3-ditianyl)metylkarmater; 4-metyltiofenyl-2,4-dimetyltiofenyl, 2-fosfonioetylkarmater; 2-trifenylfosfonioisopropylkarbamater; 1,1-dimetyl-2-cyanoetylkarmater; m-klor-p-acyloksybenzylkarbamater; p-(dihydroksyboryl)benzylkarbamater; 5-benziosoksazolymetylkarmater; 2-(trifluormetyl)-6-kromonylmetylkarmater; m-nitrofenylkarbamater; 3,5-dimetoksybenzylkarbamater; o-nitrobenzylkarbamater; 3,4-dimetoksy-6-nitrobenzylkarbamater; fenyl(o-nitrofenyl)metylkarmater; fenotiazinyl-(10)-karbonylderivat; N'-p-toluensulfonylaminokarbonylderivat; N'-fenylaminotiokarbonylderivat t-amylkarbamater; S-benzyltiokarmater; p-cyanobenzylkarbamater; cyklobutylkarbamater; cykloheksylkarbamater; syklopentylkarbamater; syklopropylmetylkarmater; p-decyloksybenzylkarbamater; diisopropylmetylkarmater; 2,2-dimetoksykarbonylvinylkarbamater; o-(N,N-dimetylkarboksamido)benzylkarbamater; 1,1-dimetyl-3-(N,N-dimetylkarboksamido)propylkarbamater; 1,1-dimetylpropynylkarbamater; di(2-pyridyl)metylkarmater; 2-furanylmetylkarmater; 2-iodoetylkarmater; isobornylkarbamater; isobutylkarbamater; isonikotinylkarmater; p-(p'-metoksyfenylazo)benzylkarbamater; 1-metylcyklobutylkarbamater; 1-metylcykloheksylkarbamater; 1-metyl-1-cyklopropylmetylkarmater; 1-metyl-1-(3,5-dimetoksyfenyl)etylkarbamater; 1-metyl-1-(p-fenylazofenyl)etylkarbamater; og 1-metyl-1-fenyletylkarmater. T. Greene og P. Wuts ("Protective Groups In Organic Synthesis", 2. utg., John Wiley & Sons, Inc. (1991)) beskriver fremstillingen av spaltning av slike karbamatbeskyttende grupper.

Egnede silylbeskyttende grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, trimetylsilyl, trietylsilyl, tri-isopropylsilyl, tert-butyl-dimetylsilyl, dimetyl-fenylsilyl, 1,2-bis(dimetylsilyl)benzen, 1,2-bis(dimetylsilyl)etan og difenylmetylsilyl. Silylering av aminfunk-

sjonen for å tilveiebringe mono- eller bis-disilylamin kan gi derivater av aminoalkohol, aminosyre, aminosyreestere og aminosyreamid. I tilfelle av aminosyrer, aminosyreestere og aminosyreamider, gir reduksjon av karbonylfunksjonen den ønskede mono- eller bis-silyl aminoalkohol. Silylering av aminoalkohol kan føre til N,N,O-tri-silyl derivatet.

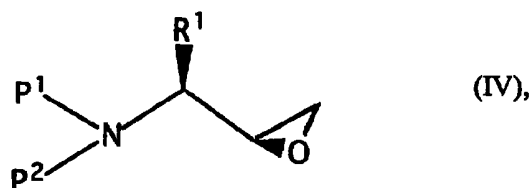
- 5 Fjerning av silylfunksjonen fra silyleterfunksjonen blir enkelt utført ved behandling med for eksempel et metallhydroksid eller ammoniumfluoridreagens, enten som et eget reaksjonstrinn eller in situ i løpet av fremstillingen av aminoaldehydreagenset. Egnede silyleringsreagenser er for eksempel trimetylsilylchlorid, tert-butyl-dimetylsilylchlorid, fenyldimetylsilylchlorid, difenylmetylsilylchlorid eller deres kombinasjonsprodukter med
- 10 imidazol eller DMF. Fremgangsmåter for silylering av aminer og fjerning av silylbeskyttende grupper er godt kjente for fagfolk. Fremgangsmåter for fremstilling av disse aminderivatene fra korresponderende aminosyrer, aminosyreamider eller aminosyreestere er også godt kjente for fagfolk i organisk kjemi inkluderende aminosyre/aminosyreester eller aminoalkoholkjemi.

15

- Foretrukket er P¹ utvalgt fra aralkyl, substituert aralkyl, alkylkarbonyl, aralkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoksykarbonyl og aralkoksykarbonyl, P² er utvalgt fra aralkyl og substituert aralkyl og R¹ er utvalgt fra aralkyl og substituert aralkyl. Alternativt, når P¹ er alkoksykarbonyl eller aralkoksykarbonyl, kan P² være hydrogen. Mer foretrukket er P¹ t-
- 20 butoksykarbonyl, fenylmetoksykarbonyl eller benzyl, P² er hydrogen eller benzyl, og R¹ er benzyl.

Beskyttede chirale aminoepoksider med formelen

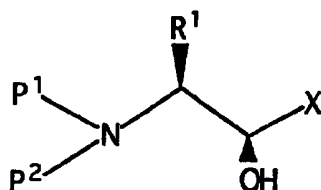
25



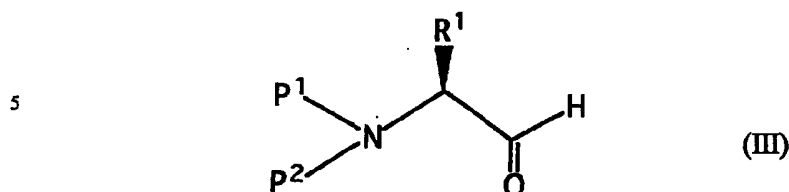
30

beskyttede chirale amino alfa-hydroksycyanider, nitrometylen og syrer med formelen

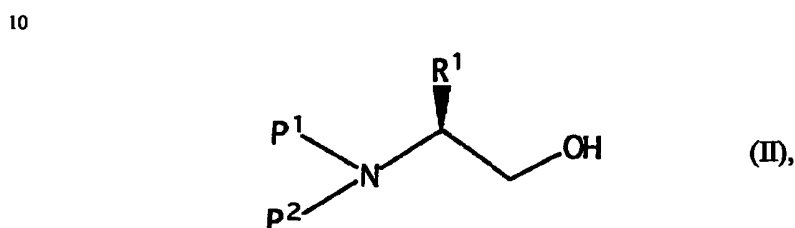
35



hvor X er -CN, -CH₂NO₂ eller -COOH, beskyttede chirale alfa-aminoaldehyd-intermediater med formelen



og beskyttede chirale alfa-aminoalkoholer med formelen



hvor P¹, P² og R¹ er som definert ovenfor, er også beskrevet heri.

Slik det anvendes heri, betyr begrepet "aminoepoksid", alene eller i kombinasjon, et aminosubstituert alkylepoksid hvor aminogruppen kan være en primær (substituert med en ytterligere gruppe), eller sekundær (substituert med to ytterligere grupper) amino-

20 gruppe som inneholder substituenten utvalgt fra hydrogen, og alkyl, aryl, aralkyl, alkenyl, alkoksykarbonyl, aralkoksykarbonyl, cykloalkenyl, silyl, cykloalkylalkenyl radikaler og lignende og epoksidet kan være alfa til aminet. Begrepet "aminoaldehyd", alene eller i kombinasjon, betyr et aminosubstituert alkylaldehyd hvor aminogruppen

25 kan være en primær eller sekundær aminogruppe som inneholder substituenten utvalgt fra hydrogen, og alkyl, aryl, aralkyl, alkenyl, aralkoksykarbonyl, alkoksykarbonyl, cykloalkenyl, silyl, cykloalkylalkenyl radikaler og lignende og aldehydet kan være alfa til aminet. Begrepet "alkyl", alene eller i kombinasjon, betyr et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal som inneholder fra 1 til 10, fortrukket fra 1 til 8, karbonatomer. Eksempler

30 på slike radikaler inkluderer metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, heksyl, oktyl og lignende. Begrepet "alkenyl", alene eller i kombinasjon, betyr et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal som har en eller flere dobbeltbindinger og som inneholder fra 2 til ca. 18 karbonatomer, foretrukket fra 2 til ca. 8 karbonatomer. Eksempler på egnede alkenylradikaler inkluderer etenyl, propenyl,

35 allyl, 1,4-butadienyl og lignende. Begrepet "alkoksy", alene eller i kombinasjon, betyr et alkyletterradikal hvor begrepet alkyl er som definert ovenfor. Eksempler på egnede alkyletterradikaler inkluderer metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, iso-

butoksy, sec-butoksy, tert-butoksy og lignende. Begrepet "cykloalkenyl", alene eller i kombinasjon, betyr et alkylradikal som inneholder fra ca. 3 til ca. 8 karbonatomer og er cyklisk og som inneholder minst en dobbeltbinding i ringen som har en ikke-aromatisk karakter. Begrepet "alkynyl", alene eller i kombinasjon, betyr et rettkjedet hydrokarbonradikal som har en eller flere trippelbindinger og som inneholder fra 2 til 10 karbonatomer. Eksempler på alkynylradikaler inkluderer etynyl, propynyl, (propargyl), butynyl og lignende. Begrepet "cykloalkenylalkyl" betyr cykloalkenylradikal som definert ovenfor som er bundet til et alkylradikal, hvor den cycliske delen inneholder fra 3 til ca. 8, foretrukket fra 3 til ca. 6, karbonatomer. Eksempler på slike cykloalkenylradikaler inkluderer syklopropenyl, syklobutenyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, dihydrofenyl og lignende. Begrepet "cykloalkyl", alene eller i kombinasjon, betyr et alkylradikal som inneholder fra ca. 3 til ca. 8 karbonatomer og er cyklisk. Begrepet "cykloalkylalkyl" betyr et alkylradikal som definert ovenfor som er substituert med et cykloalkylradikal som inneholder fra ca. 3 til ca. 8, foretrukket fra ca. 3 til ca. 6, karbonatomer.

Eksempler på slike cykloalkylradikaler inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og lignende. Begrepet "aryl", alene eller i kombinasjon, betyr et karbocyklisk aromatisk system som inneholder en, to eller tre ringer hvori slike ringer kan være bundet sammen etter hverandre eller kan være sammensmeltet. Eksempler på "aryl" inkluderer fenyl eller naftylradikal hvor begge valgfritt kan være en eller flere substituent utvalgt fra alkyl, alkoksy, halogen, hydroksy, amino, nitro og lignende, så vel som p-tolyl, 4-metoksyfenyl, 4-(tert-butoksy)fenyl, 4-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-hydroksyfenyl, 1-naftyl, 2-naftyl og lignende. Begrepet "aralkyl", alene eller i kombinasjon, betyr et alkylradikal som definert ovenfor hvori et hydrogenatom er erstattet med et arylradikal som definert ovenfor, slik som benzyl, 2-fenyletyl og lignende. Eksempler på substituert aralkyl inkluderer 3,5-dimetoksybenzylbromid, 3,4-dimetoksybenzylbromid, 2,4-dimetoksybenzylbromid, 3,4,5-trimetoksybenzylbromid, 4-nitrobenzyljodid, 2,6-diklorbenzylbromid, 1,4-bis(klormetyl)benzen, 1,2-bis(bromometyl)benzen, 1,3-bis(klormetyl)benzen, 4-klorbenzylklorid, 3-klorbenzylklorid, 1,2-bis(klormetyl)benzen, 6-klorpiperonylklorid, 2-klorbenzylklorid, 4-klor-2-nitrobenzylklorid, 2-klor-6-fluorbenzylklorid, 1,2-bis(klormetyl)-4,5-dimetylbenzen, 3,6-bis(klormetyl)duren, 9,10-bis(klormetyl)antracen, 2,5-bis(klormetyl)-p-xylen, 2,5-bis(klormetyl)-1,4-dimetoksybenzen, 2,4-bis(klormetyl)anisol, 4,6-(diklormetyl)-m-xylen, 2,4-bis(klormetyl)mesitylen, 4-(bromometyl)-3,5-diklorbenzofenon, n-(alfa-klor-o-tolyl)-benzylaminhydroklorid, 3-(klormetyl)benzoylklorid, 2-klor-4-klormetyltoauen, 3,4-diklorbenzylbromid, 6-klor-8-klormetylbenzo-1,3-dioksan, 4-(2,6-diklorbenzylsulfonyl)benzylbromid, 5-(4-klor-metylfenyl)-3-(4-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol, 5-(3-klormetylfenyl)-3-(4-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol, 4-(klormetyl)benzoylklorid, di(klormetyl)toluen, 4-klor-3-nitrobenzyl-

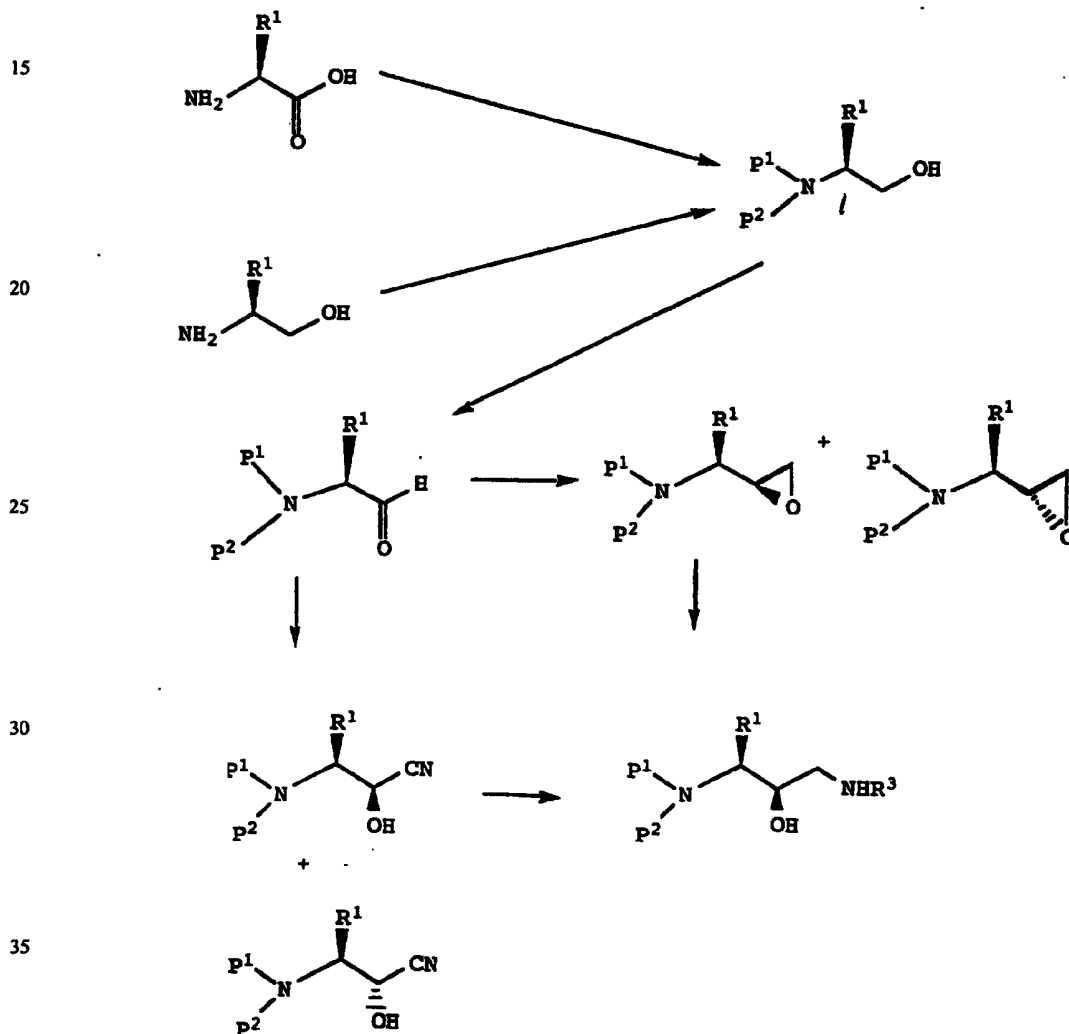
klorid, 1-(dimetylklorosilyl)-2-(p,m-klormetylfenyl)etan, 1-(dimetylklorosilyl)-2-(p,m-klormetylfenyl)etan, 3-klor-4-metoksybenzylklorid, 2,6-bis(klormetyl)-4-metylfenol, 2,6-bis(klormetyl)-p-tolylacetat, 4-brombenzylbromid, p-brombenzoylbromid, alfaalfa'-dibrom-m-xylen, 3-brombenzylbromid, 2-brombenzylbromid, 1,8-bis(brommetyl)-naftalen, o-xylylendibromid, p-xylylendibromid, 2,2'-bis(brommetyl)-1,1'-bifenyl, alfa,alfa'-dibrom-2,5-dimetoksy-p-xylen, benzylklorid, benzylbromid, 4,5-bis(brommetyl)fenantren, 3-(brommetyl)benzyltrifenylfosfoniumbromid, 4-(brommetyl)-benzyltrifenylfosfoniumbromid, 2-(brommetyl)benzyltrifenylfosfoniumbromid, 1-(2-brometyl)-2-(brommetyl)-4-nitrobenzen, 2-brom-5-fluorbenzylbromid, 2,6-bis(brommetyl)fluorbenzen, o-brommetylbenzoylbromid, p-brommetylbenzoylbromid, 1-brom-2-(brommetyl)naftalen, 2-brom-5-metoksybenzylbromid, 2,4-diklorbenzylklorid, 3,4-diklorbenzylklorid, 2,6-diklorbenzylklorid, 2,3-diklorbenzylklorid, 2,5-diklorbenzylklorid, metyldiklorosilyl(klormetylfenyl)etan, metyldiklorosilyl(klormetylfenyl)-etan, metyldiklorosilyl(klormetylfenyl)etan, 3,5-diklorbenzylklorid, 3,5-dibrom-2-hydroksybenzylbromid, 3,5-dibrombenzylbromid, p-(klormetyl)fenyltriklorosilan, 1-triklorosilyl-2-(p,m-klormetylfenyl)etan, 1-triklorosilyl-2-(p,m-klormetylfenyl)etan, 1,2,4,5-tetrakis(brommetyl)benzen.

Begrepet aryltioalkyl betyr en arylgruppe som er bundet til en alkylgruppe via et tioetersvovelatome, f. eks. Ar-S-CH₂-. Begrepet aralkoksykarbonyl betyr en aralkoksygruppe bundet til et karbonyl. Karbobenzoksy er et eksempel på aralkoksykarbonyl. Begrepet "heterocyklisk ringsystem" betyr et mettet eller delvis umettet monocyklisk, bicyklisk eller tricyklisk heterocykel som inneholder et eller flere heteroatomer som ringatomer, utvalgt fra nitrogen, oksygen, silisium og svovel, som er valgfritt substituert på et eller flere karbonatomer av halogen, alkyl, alkoksy, okso og lignende, og/eller på et sekundært nitrogenatom (dvs. -NH-) av alkyl, aralkoksykarbonyl, alkanoyl, fenyl eller fenylalkyl eller på et tertiært nitrogenatom (dvs. =N-) ved oksido og som er bundet via et karbonatom. Heteroaryldelen av en heteroaroyl, heteroaryloksykarbonyl eller en heteroaralkoksykarbonylgruppe eller lignende er en aromatisk monocyklisk, bicyklisk eller tricyklisk heterocykel som inneholder heteroatomene og er valgfritt substituert som definert ovenfor med hensyn til definisjonen av aryl. Eksempler på slike heterocykliske grupper er pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, thiamorfolinyl, pyrrolyl, ftalimid, succinimid, maleimid og lignende. Også inkludert er heterocykler som inneholder to silisiumatomer simultant bundet til nitrogenet og forbundet med karbonatomer. Begrepet "alkylamino", alene eller i kombinasjon, betyr en aminosubstituert alkylgruppe hvori aminogruppen kan være en primær eller sekundær aminogruppe som inneholder substituent utvalgt fra hydrogen, og alkyl, aryl, aralkyl, cykloalkyl, cyklo-

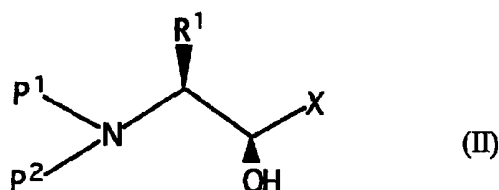
alkylalkyl radikaler og lignende. Begrepet "halogen" betyr fluor, klor, brom eller jod. Begrepet dihaloalkyl betyr to halogenatomer, like eller forskjellige, substituert på samme karbonatom. Begrepet "oksidasjonsmiddel" inkluderer et enkelt middel eller en blanding av oksidasjonsreagenser. Eksempler på blandinger av oksidasjonsreagenser inkluderer svoveltrioksid-pyridin/dimetylsulfoksid, oksalyklorid/dimetylsulfoksid, acetylklorid/dimetylsulfoksid, acetylanhydrid/dimetylsulfoksid, trifluoracetylklorid/dimetylsulfoksid, toluensulfonylbromid/dimetylsulfoksid, fosforpentaklorid/-dimetylsulfoksid og isobutyklorformat/dimetylsulfoksid.

Et generelt skjema for fremstillingen av aminoepoksider, anvendelige som intermediater ved syntesen av HIV protease inhibitorer, er vist i Skjema 1 nedenfor.

Skjema I



Den økonomiske og sikre storskala fremgangsmåten for fremstilling av protease inhibitorer ifølge oppfinnelsen kan alternativt utnytte aminosyrer eller aminoalkoholer for å danne N,N-beskyttet alfa-aminoalkohol med formelen



10 hvori P¹, P² og R¹ er beskrevet ovenfor.

Om forbindelsene med formel II dannes fra aminosyrer eller aminoalkoholer, har slike forbindelser aminet beskyttet med gruppene P¹ og P² som tidligere identifisert.

15 Nitrogenatomet kan alkyleres slik som ved tilsetning av egnede alkyleringsmidler i et hensiktsmessig løsemiddel under nærvær av base.

Alternative baser anvendt ved alkylering inkluderer natriumhydroksid, natriumbi-
 karbonat, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, kaliumkarbonat, natriumkarbonat,
 20 cesiumhydroksid, magnesiumhydroksid, kalsiumhydroksid eller kalsiumoksid, eller
 tertiære aminbaser slik som trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylpiperidin, pyridin,
 dimetylamino-pyridin og azabicyklononan. Reaksjoner kan være homogene eller hetero-
 gene. Egnede løsemidler er vann og protiske løsemidler eller løsemidler blandbare med
 vann, slik som metanol, etanol, isopropylalkohol, tetrahydrofuran og lignende, med eller
 25 uten tilsatt vann. Dipolare aprotiske løsemidler kan også anvendes med eller uten tilsatte
 protiske løsemidler inkluderende vann. Eksempler på dipolare aprotiske løsemidler
 inkluderer acetonitril, dimetylformamid, dimetylacetamid, acetamid, tetrametylurea og
 dets cykliske analog, dimetylsulfoksid, N-metylpyrrolidon, sulfolan, nitrometan og
 lignende. Reaksjonstemperatur kan variere mellom ca. -20°C og 100°C med den fore-
 30 trukne temperaturen på ca. 25-85°C. Reaksjonen kan utføres under en inert atmosfære
 slik som nitrogen eller argon, eller normal eller tørr luft, under atmosfærisk trykk eller i
 en forseglet reaksjonsbeholder under positivt trykk. De mest foretrukne alkylerings-
 reagenser er benzylbromid eller benzyklor eller monosubstituerte aralkylhalider eller
 polysubstituerte aralkylhalider slik som 2,6-diklorbenzyklorid. Sulfat eller sulfonat-
 35 estere er også egnede reagenser for å tilveiebringe de korresponderende benzylanaloger
 og de kan utføres fra den korresponderende benzyalkoholen eller dannes in situ ved
 fremgangsmåter godt kjente for fagfolk. Trityl, benzhydryl, substituert trityl og substi-

tuert benzhydryl grupper, uavhengig, er også effektive aminbeskyttende grupper [P^1 , P^2] som er allyl og substituerte allylgrupper. Deres halidderivater kan også fremstilles fra de korresponderende alkoholer ved fremgangsmåter godt kjente for fagfolk som behandling med thionylklorid eller bromid eller med fosfortri- eller pentaklorid, bromid eller jodid eller det korresponderende fosforyltri-halidet. Eksempler på grupper som kan substi-
5 tueres på arylringen inkluderer alkyl, alkoksy, hydroksy, nitro, halo og alkylene, amino, mono- og dialkylamino og acylamino, acyl og vannløselige grupper slik som fosfonium-salter og ammoniumsalter. Arylringen kan avledes fra for eksempel benzen, naftelen, indan, antracen, 9-(9-fenylfluorenyl, duren, fenantren og lignende. I tillegg kan 1,2-bis-
10 (substituert alkylene) arylhalider eller sulfonatestere bli anvendt for å danne et nitrogen som inneholder aryl eller ikke-aromatisk heterocyklisk derivat [med P^1 og P^2] eller bis-heterocykler. Cykloalkylenalkyl eller substituert cykloalkylenradikaler som inneholder 6-10 karbonatomer og alkylene-radikaler består av en ytterligere akseptabel klasse av substituenten på nitrogen fremstilt som angitt ovenfor, inkluderende for eksempel
15 cykloheksylenmetylen.

Forbindelser med formel II kan også fremstilles ved reduktiv alkylering ved for eksempel forbindelser og intermediater dannet fra tilsetningen av et aldehyd med aminet og et reduksjonsmiddel, reduksjon av en Schiff-base, karbinolamin eller enamin eller
20 reduksjon av et acylert aminderivat. Reduksjonsmidler inkluderer metaller [platina, palladium, palladiumhydroksid, palladium på karbon, platinaoksid, rhodium og lignende] med hydrogengass eller hydrogenoverføringsmolekyler slik som cykloheksen eller cykloheksadien eller hydridmidler slik som litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid, litiumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, diisobutylaluminiumhydrid eller
25 litium-tri-tert-butoksyaluminiumhydrid.

Additiver slik som natrium eller kaliumbromid, natrium eller kaliumjodid, kan katalysere eller akselerere hastigheten på aminalkylering, særlig benzyklorid anvendes som nitrogenalkyleringsmidlet.

30

Faseoverføringskatalysatorer hvori aminet som skal beskyttes og nitrogenalkyleringsmidlet reagerer med base i en løsemiddelblanding under nærvær av et faseoverføringsreagens, katalysator eller fremmer er en annen fremgangsmåte for alkylering av et amin-nitrogen. Blandingen kan bestå av for eksempel toluen, benzen, etylendiklorid, cykloheksan, metylenklorid eller lignende med vann eller en vandig løsning av et organisk vannløselig løsemiddel slik som THF. Eksempler på faseoverføringskatalysatorer eller reagenser inkluderer tetrabutylammoniumklorid eller jodid eller bromid, tetrabutyl-

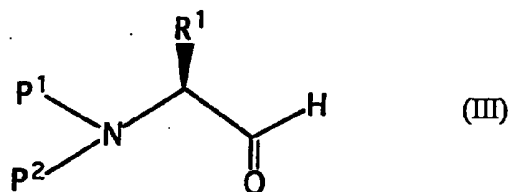
ammoniumhydroksid, tri-butylloktylammoniumklorid, dodecyltriheksylammoniumhydroksid, metyltriheksylammoniumklorid og lignende.

En foretrukket fremgangsmåte for å danne substituerte aminer omfatter vandig addisjon av ca. 3 mol organisk halid til en aminosyre eller ca. 2 mol til en aminoalkohol. I en mer foretrukken fremgangsmåte for å danne en beskyttet aminoalkohol, blir ca. 2 mol benzylhalid i en basisk vandig løsning anvendt. I en enda mer foretrukket fremgangsmåte finner alkyleringen sted ved 50°C til 80°C med kaliumkarbonat i vann, etanol/vann eller denaturert etanol/vann. I en mer foretrukket fremgangsmåte for å danne en beskyttet aminosyreester, blir ca. 3 mol benzylhalid tilsatt til en løsning som inneholder aminosyren.

Den beskyttede aminosyreesteren blir deretter redusert til den beskyttede aminoalkoholen i et organisk løsemiddel. Foretrukne reduseringsmidler inkluderer litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, natriumborhydrid, boran, litium tri-tert-butoksyaluminiumhydrid, boran-THF kompleks. Mest foretrukket er reduksjonsmidlet diisobutylaluminiumhydrid (DiBAL-H) i toluen. Disse reduksjonsbetingelsene tilveiebringer et alternativ til en litiumaluminiumhydridreduksjon.

Rensning med kromatografi er mulig. I den foretrukne rensningsfremgangsmåten kan alfa aminoalkoholen renses med en syrestopping av reaksjonen, slik som med saltsyre, og det resulterende saltet kan filtreres fra som et fast stoff og aminoalkoholen kan frigjøres slik som ved syre/base ekstraksjon.

Den beskyttede alfa aminoalkoholen oksideres og danner et chiralt aminoaldehyd med formelen



Akseptable oksidasjonsmidler inkluderer for eksempel svoveltrioksidpyridin-kompleks og DMSO, oksalyklorid og DMSO, acetylklorid eller anhydrid og DMSO, trifluoracetylklorid eller anhydrid og DMSO, metansulfonylklorid og DMSO eller tetrahydro-*t*-afen-S-oksid, toluensulfonylbromid og DMSO, trifluormetansulfonylanhydrid (triflic anhydrid) og DMSO, fosforpentaklorid og DMSO, dimetylfosforylklorid og DMSO og

isobutylklorformat og DMSO. Oksidasjonsbetingelsene rapportert av Reetz et al. [Angew Chem., 99, s. 1186, (1987), Angew Chem. Int. Ed. Engl., 26, s. 1141, (1987)] anvender oksalyklorid og DMSO ved -78°C .

- 5 Den foretrukne oksidasjonsfremgangsmåten beskrevet i denne oppfinnelsen anvender svoveltrioksidpyridinkompleks, trietylamin og DMSO ved romtemperatur. Dette systemet tilveiebringer svært gode utbytter av det ønskede chirale beskyttede amino-
- 10 aldehydet som kan anvendes uten behov for rensning, dvs. behovet for rensning av kilogram av intermediater ved kromatografi er eliminert, og storskala operasjoner er gjort mindre farlige. Reaksjon ved romtemperatur eliminerer også behovet for anvendelsen av lavtemperaturreaktor, som gjør fremgangsmåten mer egnet for kommersiell produksjon.

Reaksjonen kan utføres under en inert atmosfære slik som nitrogen eller argon, eller

15 normal eller tørr luft, under atmosfæretrykk eller i en forseglet reaksjonsbeholder under positivt trykk. Foretrukket er en nitrogenatmosfære. Alternative aminbaser inkluderer for eksempel tri-butylamin, tri-isopropylamin, N-metylpiperidin, N-metylmorfolin, azabicyklononan, diisopropyletylamin, 2,2,6,6-tetrametylpiperidin, N,N-dimetylaminopyridin, eller blandinger av disse basene. Trietylamin er en foretrukken base. Alternativer til ren DMSO som løsemiddel inkluderer blandinger av DMSO med ikke-protiske eller halogenerte løsemidler slik som tetrahydrofuran, etylacetat, toluen, xylen, diklor-

20 metan, etylendiklorid og lignende. Dipolare aprotiske løsemidler inkluderer acetonitril, dimetylformamid, dimetylacetamid, acetamid, tetrametylurea og dets cykliske analog, N-metylpyrrolidon, sulfolan og lignende. Heller enn N,N-dibenzylfenylalaninol

25 som aldehydførøperen, kan fenylalaninolderivatene diskutert ovenfor anvendes for å tilveiebringe det korresponderende N-monosubstituerte [enten P^1 eller $\text{P}^2 = \text{H}$] eller N,N-disubstituerte aldehydet.

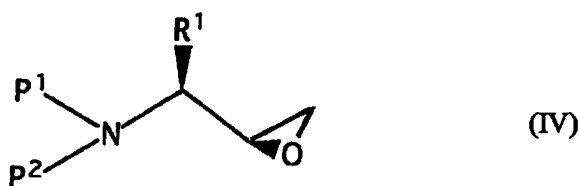
I tillegg kan hydridreduksjonen av et amid eller esterderivat av det korresponderende

30 alkyl, benzyl eller cykloalkenylnitrogenbeskyttede fenylalaninet, substituerte fenylalaninet eller cykloalkylanalogen av fenylalaninderivatet utføres for å tilveiebringe en forbindelse med formel III. Hydridoverføring er en ytterligere metode for aldehydsyntese under betingelser hvor aldehydkondensasjoner unngås, jfr. Oppenauer oksidasjon.

35

Aldehydene i denne fremgangsmåten kan også fremstilles ved fremgangsmåter for redusering av beskyttet fenylalanin og fenylalaninanaloger eller deres amid eller

- esterderivater ved f. eks. natriumamalgam med HCl i etanol eller litium eller natrium eller kalium eller kalsium i ammoniakk. Reaksjonstemperaturen kan være fra ca. -20°C til ca. 45°C , og foretrukket fra ca. 5°C til ca. 25°C . To ytterligere metoder for å oppnå det nitrogenbeskyttede aldehydet inkluderer oksidasjon av den korresponderende
- 5 alkoholen med blekemiddel under nærvær av en katalytisk mengde av 2,2,6,6-tetrametyl-1-pyridyloksyfri radikal. I en andre fremgangsmåte blir oksidasjonen av alkoholen til aldehydet utført med en katalytisk mengde tetrapropylammonium-perruthenat under nærvær av N-metylmorfolin-N-oksid.
- 10 Alternativt kan et syrekloridderivat av en beskyttet fenylalanin eller fenylalaninderivat som beskrevet ovenfor reduseres med hydrogen og en katalysator slik som Pd på bariumkarbonat eller bariumsulfat, med eller uten et ytterligere katalysatormodererende middel slik som svovel eller et thiol (Rosenmund-reduksjon).
- 15 Et viktig aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen er en reaksjon som omfatter addisjon av klormetyllitium eller brommetyllitium til alfa-aminoaldehydet. Selv om addisjon av klormetyllitium eller brommetyllitium til aldehyder er kjent, er den i det vesentlige kontinuerlige in situ syntesen og etterfølgende addisjon av slike emner til racemiske eller chirale aminoaldehyder under betingelsene som er beskrevet i det følgende for å
- 20 danne aminoepoksider med formelen



- 25 ny. Tilsettingen av klormetyllitium eller brommetyllitium til et chiralt aminoaldehyd ved denne fremgangsmåten er svært diastereoselektiv. Klormetyllitiumet eller brommetyllitiumet genereres in-situ fra reaksjonen mellom et dihalometan og n-butyllitium.
- 30 Akseptable metyleningshalometaner inkluderer klorjodometan, bromklormetan, dibrommetan, dijodmetan, bromfluormetan og lignende. Sulfonatesteren av addisjonsproduktet av for eksempel hydrogenbromid til formaldehyd er også et metyleningsmiddel. Tetrahydrofuran er det foretrukne løsemiddel, imidlertid kan alternative løsemidler slik som toluen, dimetoksyetan (DME), etylendiklorid (EDC), metylenklorid
- 35 (ME) eller tert-butylmetyleter (TBME) anvendes som rene løsemidler eller som en blanding. Dipolare aprotiske løsemidler slik som acetonitril, DMF, N-metylpyrrolidon er anvendelige som løsemidler eller som del av en løsemiddelblanding. Reaksjonen kan

utføres under en inert atmosfære slik som nitrogen eller argon. n-butyllitium kan erstattes med andre substituerte organometalliske reagenser slik som metyllitium, tert-butyllitium, sec-butyllitium, fenyllitium, fenylnatrium og lignende. De organometalliske reagensene blir vanligvis anvendt som løsningsmidler i løsemidler slik som heksan, toluen og lignende. Litiummetall er også blitt anvendt til å generere halometyllitiumreagentet. Det kan tilsettes som det er eller forbehandles eller aktiveres med for eksempel et løsemiddel, litiumnaftalid, ultralyd, riping, maling, avfetting og/eller fjerning av litiumhydroksid. Halometylengenereringen ifølge oppfinnelsen kan utføres ved temperaturer mellom ca. -80°C og 0°C , men foretrukket mellom ca. -60°C til -10°C . De mest foretrukne reaksjonstemperaturen er mellom -40°C og -15°C . Reagenser kan tilsettes alene eller samtidig, som vil bli diskutert nedenfor. Foretrukket trykk ved reaksjonen er atmosfæretrykk, imidlertid er et positivt trykk verdifullt ved visse betingelser slik som omgivelser med høy fuktighet. Et negativt trykk kan anvendes for eksempel ved fjerning av reagenser, reaksjonsblandinger eller løsninger fra en kolbe til en annen eller mellom addisjonssystemer. Atmosfæren til reaksjonen er vanligvis en inertgass eller gassblanding slik som nitrogen, helium eller argon.

Tilsetningen av n-butyllitium til dihalometan, slik som BrCH_2Cl , og aldehyd (III) løsning er en ekstremt eksoterm reaksjon. I tilfelle av et batch eller trinnvist addisjonssystem som beskrevet i litteraturen, er n-BuLi addisjonshastigheten begrenset ved for eksempel evnen til kjølesystemet å holde en konstant temperatur og unngå varme punkter. Som et resultat, blir trinnsvis tilsetning av for eksempel n-butyllitium til de andre reagensene praktisert og prosessen krever hyppige, langsomme og relativt små tilsetninger av dette reagentet. For multikilogramsfremstillinger kan den totale tilsetningstiden overstige 24 timer. Anvendelsen av litiummetall krever fremstilling og håndtering av et fast stoff. Tilsetting av et fast metall til et halidreagens krever ofte åpning og lukking av reaksjonsbeholdere, generering av varme og varme flekker i reaksjonskolben eller reaksjonsløsningen og på overflaten av metallet, og derigjennom forårsake hastighetsforskjeller mellom batch'er og/eller individuelle addisjonstrinn. Disse variablene og vanskelighetene kan gjelde eller finne sted over eller mellom fremstillinger (batch'er) eller innen den samme fremstillingen eller batch'en. Det er også i virkeligheten umulig å tilføre eksakt det samme antallet av kjemiske ekvivalenter av rent metall til å reagere fullstendig og nøyaktig med et haloalkyl eller dihaloalkylreagens. Som regel kan disse faktorene gjøre metallreagenssystemet upraktisk, dyrt og farlig, særlig i et storskalasystem. Den nye kontinuerlige in situ synteseprosessen ifølge oppfinnelsen tilveiebringer epoksid (IV) med et forbedret eller i det minste sammenlign-

bart utbytte god sikkerhet og enkel utførelse. Fremgangsmåten tillater også mer effektivitet, og derfor redusert anvendelse av disse dyre reagensene.

Et eksempel på et arrangement for implementering av den kontinuerlige in situ synteseprosessen ifølge oppfinnelsen involverer en reaktor A som kan røres med eller uten en kontrollert atmosfære og/eller holdes ved romtemperatur, avkjøles eller varmes hvis ønskelig. Fra reaktor A kan et reagens eller reagenser med eller uten løsemiddel (foretrukket aldehydet (III) med en liten mengde av dihalometanreagenset) bli pumpet (mekanisk, gasstrykkforskjell eller gravitasjon) eller ved hjelp av hevert over i en blandesone som innbefatter en blander B eller innbefatter en blander B og en blander B' som er i det vesentlige lik blander B og forbundet som blander B med reaktor A. Blander B og blander B' kan knyttes sammen eller virke på hverandre i serie eller i parallell. Blander B og/eller B' kan holdes ved en lav, høy eller romtemperatur, ha en kontrollert atmosfære, kan inneholde utstyr for økt blanding ved mekaniske midler slik som "paddles" eller skovler slik som de som anvendes i Morton Flasks, tillate statisk blanding via reagenstilføringssystemene, tillate mekaniske blandings- eller rørings-systemer eller en kombinasjon av metodene hvis ønskelig. Blanderne kan også utstyres med en måte eller utstyr slik som diskutert ovenfor for reaktor A som tillater addisjonen av et nytt reagens eller reagenser og/eller en ytterligere mengde av et tidligere eller nåværende anvendt reagens eller blanding av reagenser direkte til mikserne. Utløpet av blander B og/eller blander B' overføres ved en hvilken som helst av måtene diskutert ovenfor til en reaktor B. Reaktor B kan være utstyrt som reaktor A, for eksempel for å varme eller avkjøle reaksjonsblandingen og være utstyrt for tilsetningen av reagenser eller løsemidler som kreves for fortsettelsen av en kjemisk syntese eller for opparbeiding av en kjemisk syntesereaksjon for å tilveiebringe det ønskede intermediet eller sluttproduktet.

Det er flere fremgangsmåter for implementering av den kontinuerlige in situ synteseprosessen for fremstilling av epoksid IV. For eksempel kan et organometallisk reagens bli kontinuerlig tilsatt til en blanding av dihalometan og aldehyd III, et organometallisk reagens kan kontinuerlig tilsettes og, uavhengig, et dihalometan kontinuerlig tilsettes til aldehydet III, et organometallisk reagens kan kontinuerlig tilsettes og ytterligere dihalometan kan kontinuerlig tilsettes til en blanding av dihalometan og et aldehyd III, en blanding av et organometallisk reagens og et dihalometan kan kontinuerlig tilsettes til et aldehyd III, separate strømmer av et organometallisk reagens, et dihalometan og et aldehyd kan kontinuerlig blandes ved anvendelse av en blander eller et organometallisk reagens og et dihalometan og et aldehyd kan kontinuerlig blandes ved anvendelse av to

blandere. Slik det er angitt tidligere, er aldehydet blandet med minst en porsjon av dihalometanreagenset og deretter blir det organometalliske reagenset kontinuerlig tilsatt, generelt ved samtidig addisjon av ytterligere dihalometan, for kontinuerlig in situ syntese av halometylittiumreagenset. I stedet for anvendelse av et ferdig organometallisk reagens, kan en blanding av et metall og et organisk halid også anvendes. Et eksempel på slikt er anvendelsen av n-butylbromid og litiummetall. En foretrukket prosess for implementering omfatter den foreliggende oppfinnelsen den kontinuerlige blandingen av et organometallisk reagens, f. eks. n-butyllitium, med en ferdig blanding av aldehyd III og dihalometan. Andre permutasjoner vil bli funnet fram til av fagfolk.

10

Alternative fremgangsmåter for omdannelsen av epoksidene ifølge oppfinnelsen inkluderer substitusjon av andre ladede metyleringsforløperemner fulgt av deres behandling med base for å danne det analoge anionet. Eksempler på disse emnene inkluderer trimetylsulfoksoniumtosylat eller triflat, tetrametylammoniumhalid, metyldifenylsulfoksoniumhalid hvor halidet er klor, brom eller jod.

15

Omdannelsen av aldehydene med formel III til deres epoksidderivater har også blitt utført i flere trinn. For eksempel tilsetningen av anionet av thioanisol fremstilt fra for eksempel et butyl- eller aryllitiumreagens til det beskyttede aminoaldehydet, oksidasjon av den resulterende beskyttede aminosulfidalkoholen med godt kjente oksidasjonsmidler slik som hydrogenperoksid, tert-butylyhypokloritt, blekemiddel eller natriumperjodat for å gi et sulfoksid. Alkylering av sulfoksidet med for eksempel metyljodid eller bromid, metyltosylat, metylmesylat, metyltriflat, etylbromid, isopropylbromid, benzylklorid og lignende, under nærvær av en organisk eller uorganisk base. Alternativt kan den beskyttede aminosulfidalkoholen bli alkylert med for eksempel alkyleringsmidlene ovenfor for å tilveiebringe et sulfoniumsalt som er etterfølgende omdannet til de gjeldende epoksider med tertamin eller mineralske baser.

20

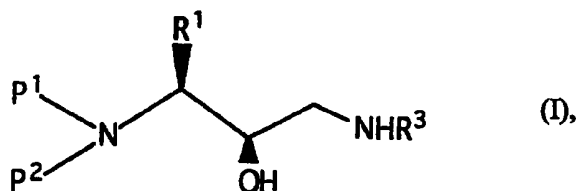
25

De ønskede epoksidene danner, ved anvendelse av de foretrukne betingelser ifølge oppfinnelsen, diastereoselektivt i mengdeforhold som er minst et 85:15 forholdstall (S:R). Produktet kan renses ved kromatografi som gir det diastereomere og enantiomere rene produktet, men produktet er mer egnet anvendt direkte, uten rensning, for å fremstille HIV protease inhibitorer.

30

Epoksidet blir deretter omsatt, i et egnet løsemiddelsystem, med en lik mengde, eller foretrukket et overskudd av, et amin (R^3NH_2) for å danne aminoalkoholen med formel I

35

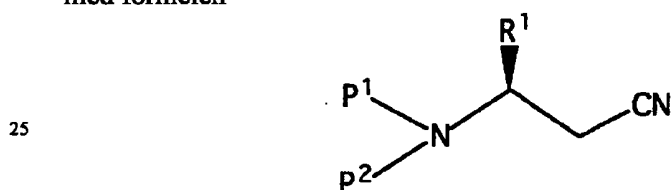


hvor R^3 er som definert ovenfor.

10 Reaksjonen kan utføres ved mange temperaturer, for eksempel fra ca. 10°C til ca. 100°C , men er foretrukket, men ikke nødvendigvis, utført ved en temperatur hvor løsemidlet begynner å refluxere. Egnede løsemiddelsystemer inkluderer de hvor løsemidlet er en alkohol, slik som metanol, etanol, isopropanol og lignende, etere slik som tetrahydrofuran, dioksan og lignende, og toluen, *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, og blandinger derav. Et foretrukket løsemiddel er isopropanol. Eksempler på aminer som

15 korresponderer til formelen $R^3\text{NH}_2$ inkluderer benzylamin, isobutylamin, *n*-butylamin, isopentylamin, isoamylamin, cykloheksanmetylamin, naftylenmetylamin og lignende. I noen tilfeller kan aminet ($R^3\text{NH}_2$) i seg selv anvendes som løsemidlet, slik som isobutylamin.

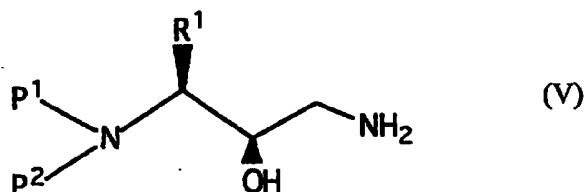
20 Alternativt kan det beskyttede aminoaldehydet med formel III også omsettes med et cyanidsalt, slik som natriumcyanid eller kaliumcyanid for å danne et chiralt cyanohydrin med formelen



30 Foretrukket anvendes en reaksjonshastighetsøker, slik som natriumbisulfitt, for å øke hastigheten på cyanohydrindannelsen. Alternativt kan trimetylsilylnitril anvendes for å danne trimetylsilyloksycyano intermediat, som kan enkelt hydrolyseres til cyanohydrinet.

35 Reaksjonen kan utføres ved temperaturer på ca. -5°C til 5°C , men foretrukket mellom ca. 0°C og 5°C . De ønskede cyanohydrinene danner, ved anvendelse av natriumcyanid og natriumbisulfitt, diastereoselektivt i mengdeforhold på minst ca. et 88:12 forholdstall (S:R). Produktet kan renses med kromatografi som gir diastereomerisk og enantiomerisk rent produkt.

Cyanogruppen kan reduseres til aminet med formel V



Reduksjonen kan utføres ved anvendelse av et antall reduksjonsmidler, slik som hydridoverføring, metallreduksjoner og katalytisk hydrogenering som er godt kjente for fagfolk. Eksempler på hydridreagenser med eller uten tungmetall(er) eller tungmetallsalter som tilleggsreagenser inkluderer for eksempel litiumaluminiumhydrid, litium tert-butoksyaluminiumhydrid, litium trimetoksy-aluminiumhydrid, aluminiumhydrid, diboran (eller boran), boran/THF, boran/dimetylsulfid, boran/pyridin, natriumborhydrid, litiumborhydrid, natriumborhydrid/koboltsalter, natriumborhydrid/Raney-nikkel, natriumborhydrid/eddiksyre og lignende. Løsemidler for reaksjonen inkluderer, for de mer reaktive hydridene, THF, dietyleter, dimetoksyetan, diglym, toluen, heptan, cykloheksan, metyl tert-butyleter og lignende. Løsemidler eller løsemiddelblandinger for reduksjoner som anvender reagenser slik som natriumborhydrid, i tillegg til de ikke-protiske løsemidlene listet ovenfor, kan inkludere etanol, n-butanol, tert-butylalkohol, etylenglykol og lignende. Metallreduksjoner inkluderer for eksempel natrium og etanol. Reaksjonstemperaturer kan variere mellom løsemiddelrefluks og -20°C . En inert atmosfære slik som nitrogen eller argon er vanligvis foretrukket, særlig hvor det er mulighet for brennbar gass eller løsemiddelproduksjon/evolusjon. Katalytisk hydrogenering (metallkatalysator pluss hydrogengass) kan utføres i de samme løsemidlene som ovenfor med metaller eller metallsalter slik som nikkel, palladiumklorid, platina, rhodium, platinaoksid eller palladium på karbon eller andre katalysatorer kjente for fagfolk. Disse katalysatorene kan også modifiseres med for eksempel fosfinligander, svovel eller svovelinneholdende forbindelser eller aminer slik som quinolin. Hydrogeneringer kan utføres ved atmosfæretrykk eller ved hevede trykk til ca. 1500 psi ved temperaturer mellom 0°C og 250°C . Det mest foretrukne reduksjonsmidlet er diboran-tetrahydrofuran, foretrukket ved romtemperatur under en atmosfære av nitrogen og atmosfæretrykk.

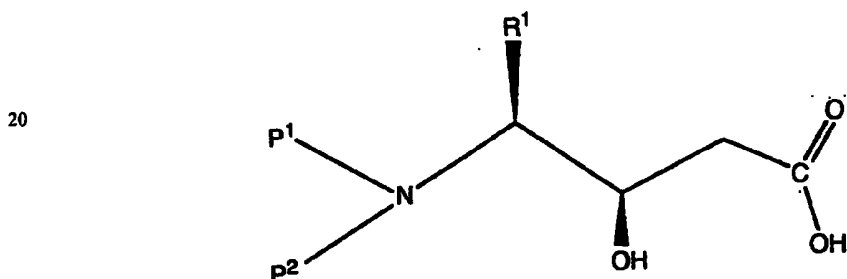
Aminet med formel V kan deretter omsettes med R^3L , hvor L er en leaving gruppe utvalgt fra halogen, tosylat og lignende, og R^3 er alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl, heterocykloalkylalkyl, aralkyl og heteroaralkyl. Alternativt kan den primære aminogruppen med formel V reduktivt alkyleres med et aldehyd for å introdusere R^3 -gruppen. For eksempel, når R^3 er

en isobutylgruppe, gir behandling med formel V med isobutyraldehyd under reductive amineringsbetingelser den ønskede formel I. På samme måte, når R^3 er en isoamylgruppe, gir behandling av formel V med isovaleraldehyd under reductive amineringsbetingelser den ønskede formel I. Andre aldehyder kan anvendes for å introdusere forskjellige R^3 -grupper. Reduktiv aminering kan utføres ved anvendelse av et stort antall reaksjonsbetingelser godt kjente for fagfolk. For eksempel kan reaktiv aminering av formel V med et aldehyd utføres med et reduksjonsmiddel slik som natriumcyano-

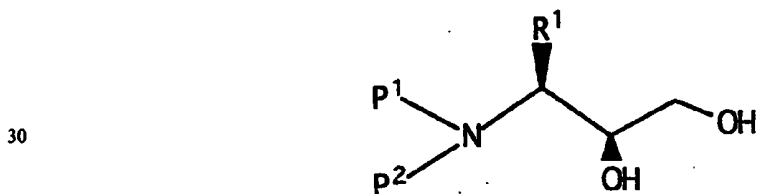
5 borhydrid eller natriumborhydrid i et egnet løsemiddel, slik som metanol, etanol, tetrahydrofuran og lignende. Alternativt kan den reductive amineringen utføres ved

10 anvendelse av hydrogen under nærvær av en katalysator slik som palladium eller platina, palladium på karbon eller platina på karbon, eller forskjellige andre metallkatalysatorer kjente for fagfolk, i et egnet løsemiddel slik som metanol, etanol, tetrahydrofuran, etylacetat, toluen og lignende.

15 Alternativt kan aminet med formel I fremstilles ved reduksjon av den beskyttede aminosyren med følgende formel

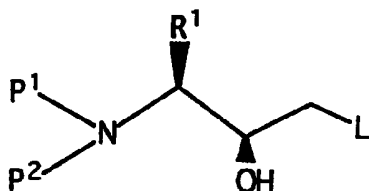


25 (kommersielt tilgjengelig fra Nippon Kayaku, Japan) til den korresponderende alkoholen med formel

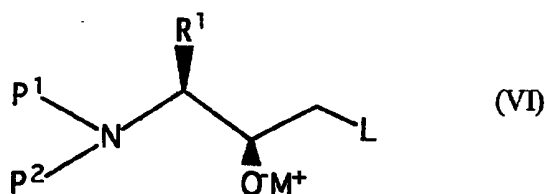


Reduksjonen kan utføres ved anvendelse av et stort antall reduksjonsmidler og betingelser. Et foretrukket reduksjonsmiddel er diboran-tetrahydrofuran. Alkoholen blir

35 deretter omdannet til en leaving-gruppe (L') ved tosylering, mesylering eller omdannelse til en halogengruppe, slik som klor eller brom:



Til slutt blir leaving-gruppen (L) omsatt med R^3NH_2 som beskrevet ovenfor og danner aminoalkoholen med formel I. Alternativt kan basebehandling av alkoholen resultere i dannelsen av aminoepoksidet med formel IV. Et verdifullt intermediat i denne prosessen er metallsaltet av alkoholen vist i struktur VI



Det foretrukne metall M^+ er litium når saltet dannes under vannfrie betingelser, men natrium og kalium er tilfredsstillende. Et hvilket som helst av disse saltene og også kvaternære ammoniumsalter er tilfredsstillende når reaksjonen utføres under betingelser hvori et protisk løsemiddel eller ko-løsemiddel anvendes. Begrepet protisk løsemiddel inkluderer vann. Metallet kan også være to-ladet slik som kan avledes fra kalsium, magnesium, kobber og lignende. Det bør bemerkes at struktur VI også antas å være et intermediat i den kontinuerlige prosessen med halometyllitiumreagensdannelse og reaksjon med et aldehyd diskutert nedenfor.

Fremstillingen ovenfor av aminoalkohol med formel I anvendes for blandinger av optiske isomerer i tillegg til oppløste forbindelser. Hvis en bestemt optisk isomer er ønskelig, kan den velges ut ved valget av utgangsstoffer, for eksempel L-fenylalanin, D-fenylalanin, L-fenylalaninol, D-fenylalaninol, D-heksahydrofenylalaninol og lignende, eller oppløsningen kan finne sted i et intermediat- eller sistetrinn. Chirale hjelpestoffer slik som en eller to ekvivalenter av kamforsulfonsyre, citronsyre, kamforsyre, 2-metoksyfenyleddiksyre og lignende kan anvendes for å danne salter, estere og amider av forbindelser ifølge oppfinnelsen. Disse forbindelsene eller derivatene kan krystalliseres eller separeres ved kromatografi ved anvendelse enten av en chiral eller achiral kolonne som er godt kjent for fagfolk.

En videre fordel ved den foreliggende oppfinnelsen er at materialene kan føres gjennom trinnene ovenfor uten rensning av intermediatproduktene. Imidlertid, hvis rensning er nødvendig, kan de fremlagte intermediatene fremstilles og lagres i ren tilstand.

- 5 Den praktiske og effektive syntesen beskrevet her er med hell blitt skalert opp for å fremstille store mengder av intermediater for fremstillingen av HIV protease inhibitorer. Det gir flere fordeler for multikilogramfremstillinger: (1) det krever ikke anvendelse av farlige reagenser slik som diazometan, (2) rensning ved kromatografi er ikke påkrevd, men kan anvendes, (3) den er rask og effektiv, (4) den anvender billige og lett tilgjengelige kommersielle reagenser og (5) den gir alfa aminoepoksider med tilfredsstillende enantiomer renhet. Spesielt gir fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen enantiomerisk rene epoksider som kreves for fremstillingen av enantiomerisk rene intermediater for videre syntese av HIV protease inhibitorer. Det er også forventet at den foreliggende oppfinnelsen tillater mer effektiv anvendelse av de dihalometane og organometalliske
- 10
- 15 reagensene relativt til den trinnvise addisjonsprosessen i litteraturen.

Den nye kontinuerlige in situ fremgangsmåten har flere ytterligere fordeler som er spesielt verdifulle når det anvendes storskala multikilogramfremstillinger. Den eliminerer den hyppige batch-tilsetningen av reagenser og derigjennom krever den mindre kjemikertid. Den krever også mindre tid til overvåkning av reaksjonen(e). I den kontinuerlige in situ synteseprosessen ifølge oppfinnelsen er temperaturkontroll av reaksjonsbeholderen eller -beholderne (blanderne) hvori reagensblanding finner sted mye enklere og mindre kostbar siden små beholdere kreves. Store, dyre lavtemperatur reaktorer er ikke påkrevd på grunn av rask, kontinuerlig strøm gjennom aldehydet (III)

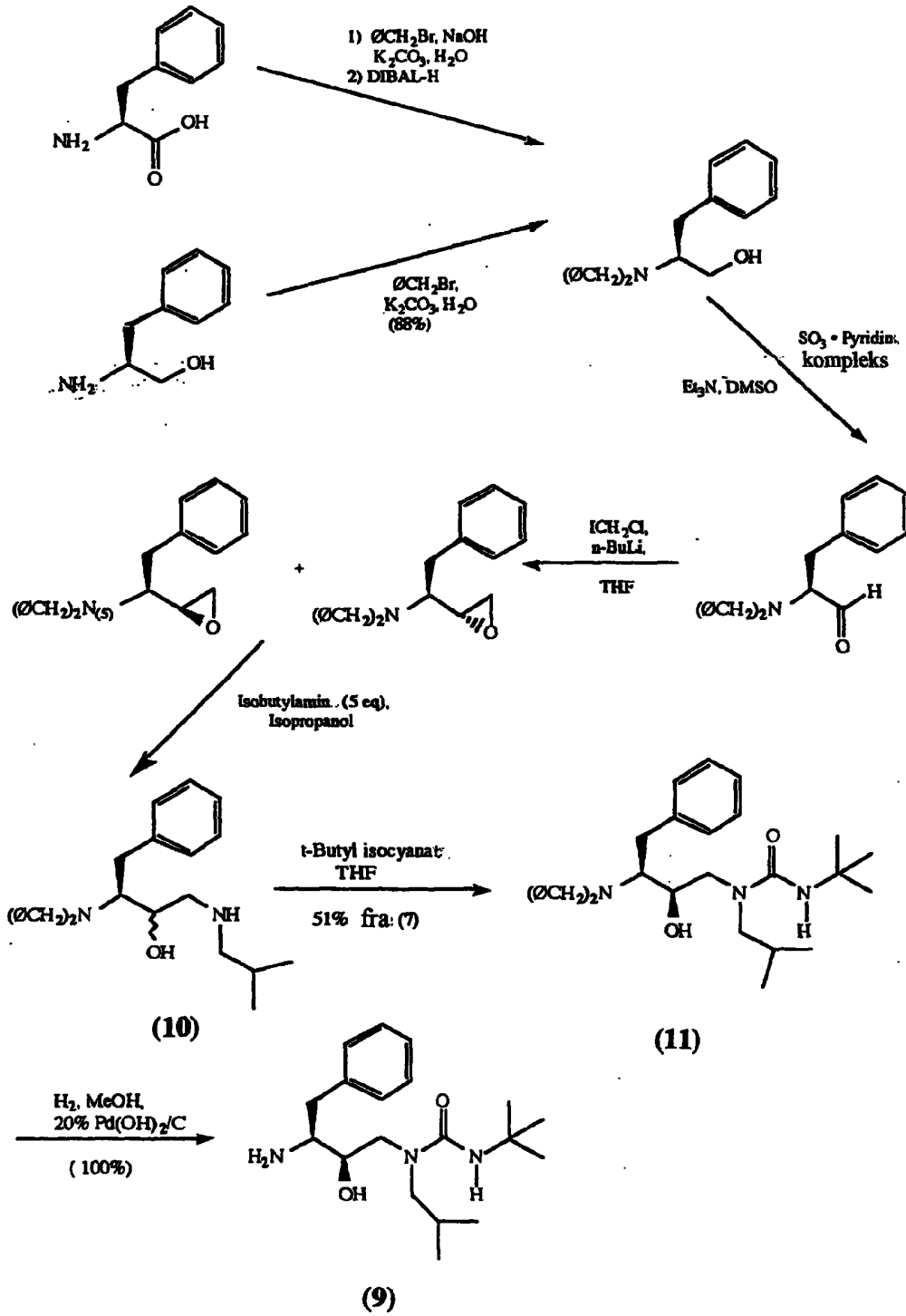
20

25 og det in situ genererte halometylittiumreagenset. Forbedringer i temperaturkontroll tillater også ytterligere valg med hensyn til temperaturer og hastighet.

Aminoepoksidene ble fremstilt ved anvendelse av følgende fremgangsmåte som fremlagt i Skjema II nedenfor.

Skjema II

5

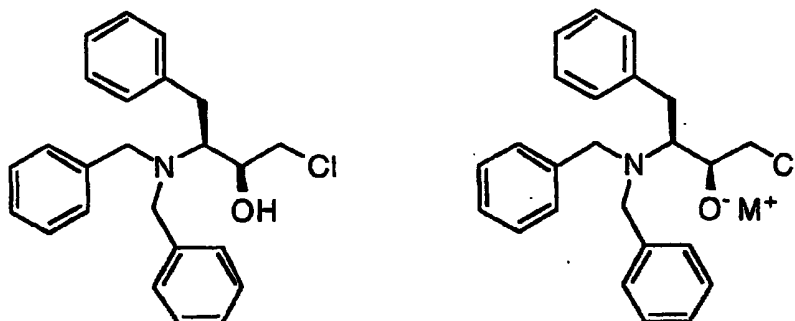


I Skjema II er det vist en syntese av epoksidet, chiral N,N, α -S-tris(fenylmetyl)-2S-oksiranmetanamin. Syntesen begynner med L-fenylalanin. Aldehydet fremstilles i tre trinn fra L-fenylalanin eller fenylalinol. L-fenylalanin omdannes til N,N-dibenzylamino-syrebenzylester ved anvendelse av benzylbromid under vandige betingelser. Reduksjonen av benzylester utføres ved anvendelse av diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) i toluen. I stedet for rensning ved kromatografi, blir produktet rensed ved en syre (saltsyre)-stopping av reaksjonen, hvor hydrokloridsaltet filtreres fra som et hvitt fast stoff og deretter frigjøres ved en syre/base ekstraksjon. Etter en rekrystallasjon, oppnås den kjemisk og optisk rene alkoholen. Alternativt kan alkoholen hvis foretrukket oppnås i et trinn i 88% utbytte ved benzylering av L-fenylalaninol ved anvendelse av benzylbromid under vandige betingelser. Oksidasjonen av alkohol til aldehyd er også modifisert for å gjøre oppskalingsoperasjonen mer praktisk. I stedet for standard Swern-prosedyrer som anvender oksalyklorid og DMSO i metylenklorid ved lave temperaturer (svært eksoterm reaksjon), ble svoveltrioksidpyridin/DMSO anvendt (Parikh, J., Doering, W., J. Am. Chem. Soc., 89, s. 5505, 1967) som kan med fordel utføres ved romtemperatur som gir svært gode utbytter av det ønskede aldehydet med høy kjemisk og enantiomer renhet som ikke krever rensning.

I den foreliggende oppfinnelsen genereres klormetylittium eller brommetylittium in-situ fra klorjodmetan (eller bromklormetan) eller dibrommetan og n-butyllitium ved en temperatur i området fra ca. -80°C til ca. 0°C i THF under nærværet av aldehyd. Foretrukne temperaturer er mellom -60°C og -10°C . De mest foretrukne reaksjonstemperaturene er mellom -40°C og -15°C . Produktene fra denne reaksjonen antas å være

25

30



klorhydrinet og/eller dets litiumsalt er som vist ovenfor. Metallsaltet er startproduktet og intermediet fra addisjonen av det halometylorganometalliske reagenset til aldehydet. Det er også et intermediat i omdannelsen av halohydrinet til epoksidet. Det ønskede klorhydrinet eller bromhydrinet er dannet som kan ses fra TLC-analyse. Etter oppvarm-

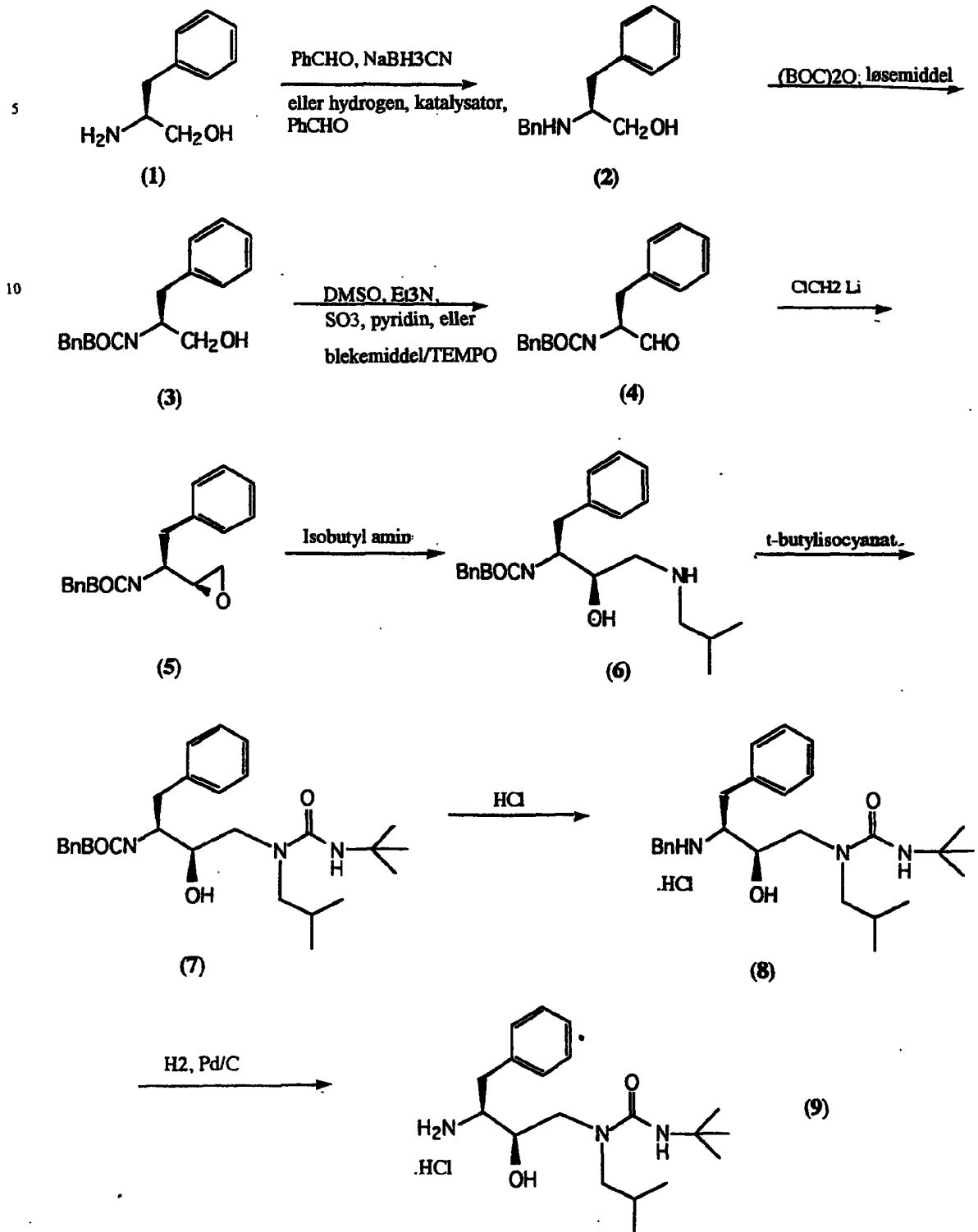
ing til romtemperatur, dannes det ønskede epoksidet diastereoselektivt med et 85:15 forholdstall (S:R). Produktet kan renses med kromatografi som gir det diastereomert rene produktet som en fargeløs olje, men det er mer hensiktsmessig å anvende det direkte uten rensning.

5

Skjema II viser også et eksempel på fremstillingen av et verdifullt urea slik som forbindelse (9). Det samme intermedietet (10) kan anvendes på samme måte for fremstilling av nye og verdifulle sulfonamider slik som vist i Eksempel 33.

- 10 Skjema III illustrerer fremstillingen av aminopropylurea (9) som anvender blandet beskyttet amin av fenylalaninol, hvor BOC er t-butoksykarbonyl og Bn er benzyl.

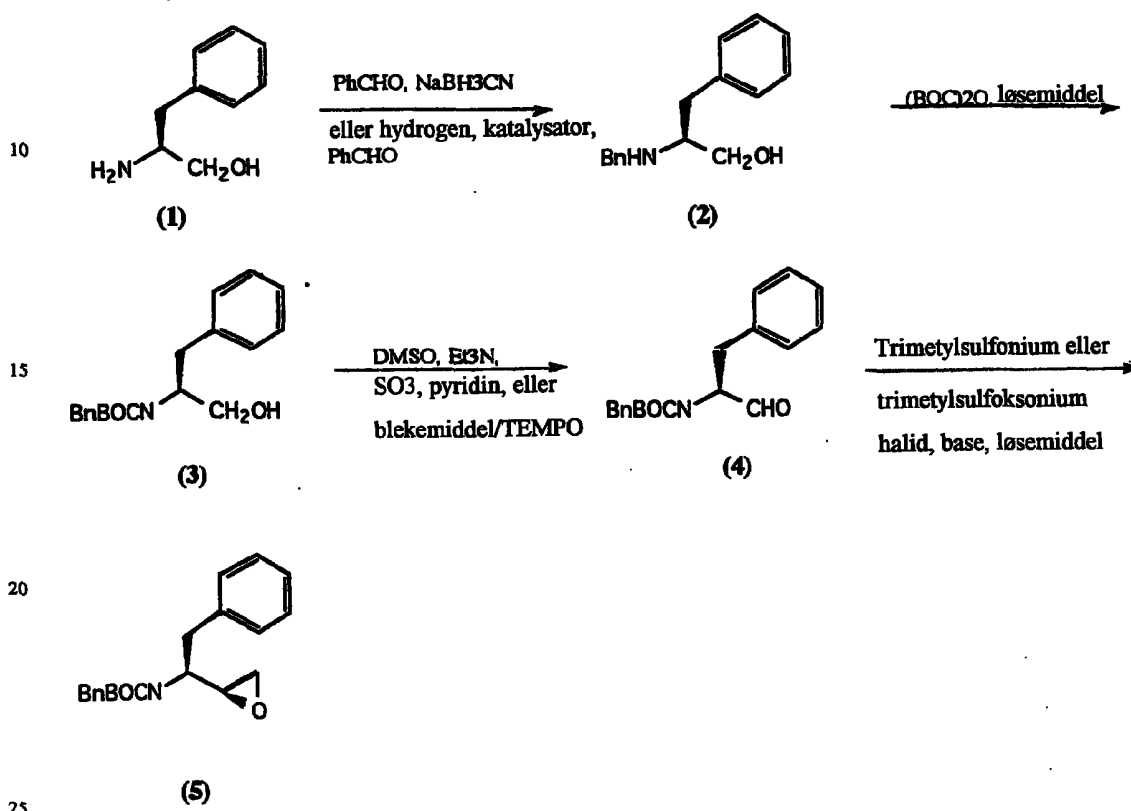
Skjema III



Skjema IV illustrerer en alternativ fremstilling av aminoepoksidet (5) som anvender et svovelylid.

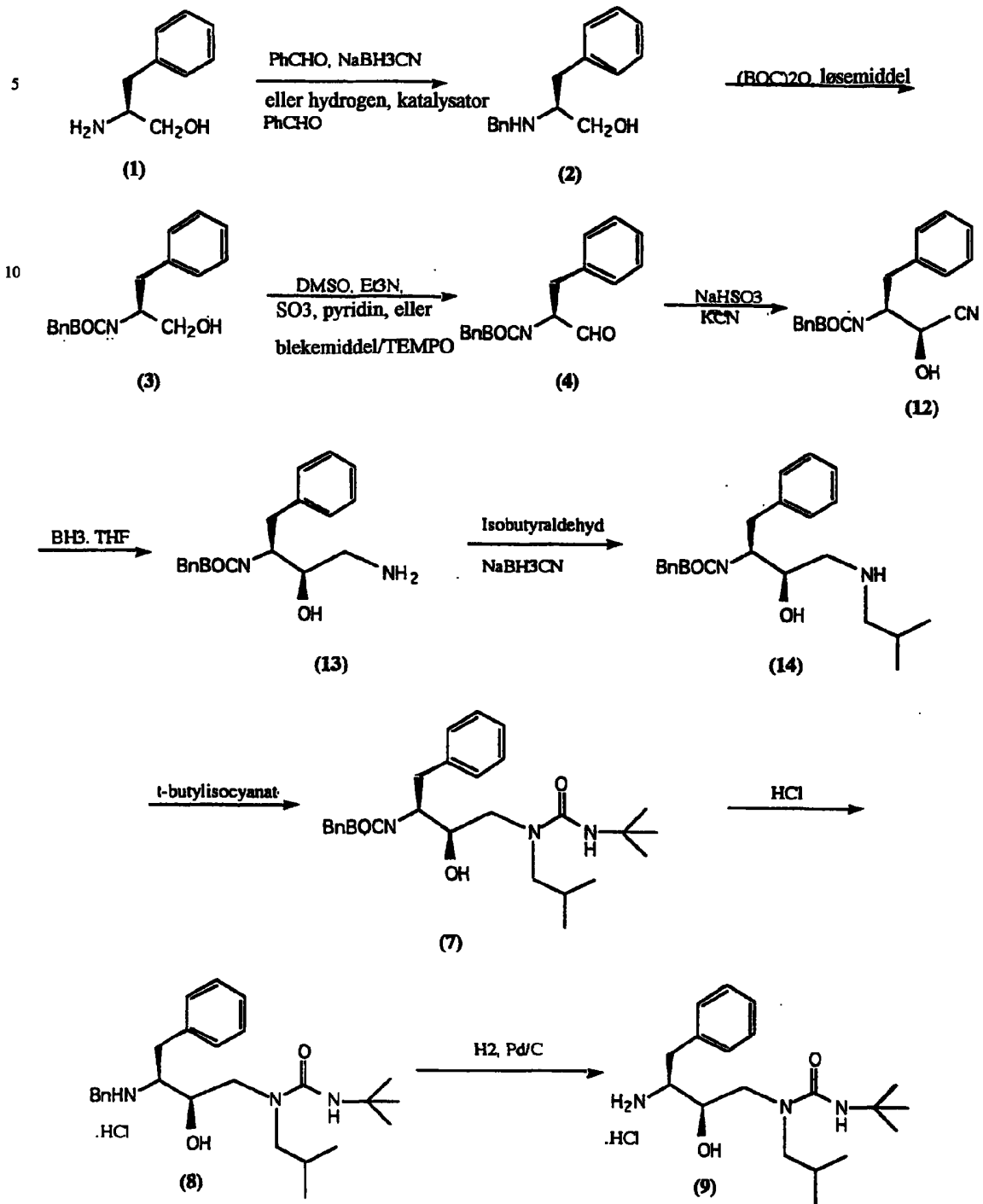
Skjema IV

5



Aminopropylureaet (9) ble også fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten som er fremlagt i Skjema V nedenfor.

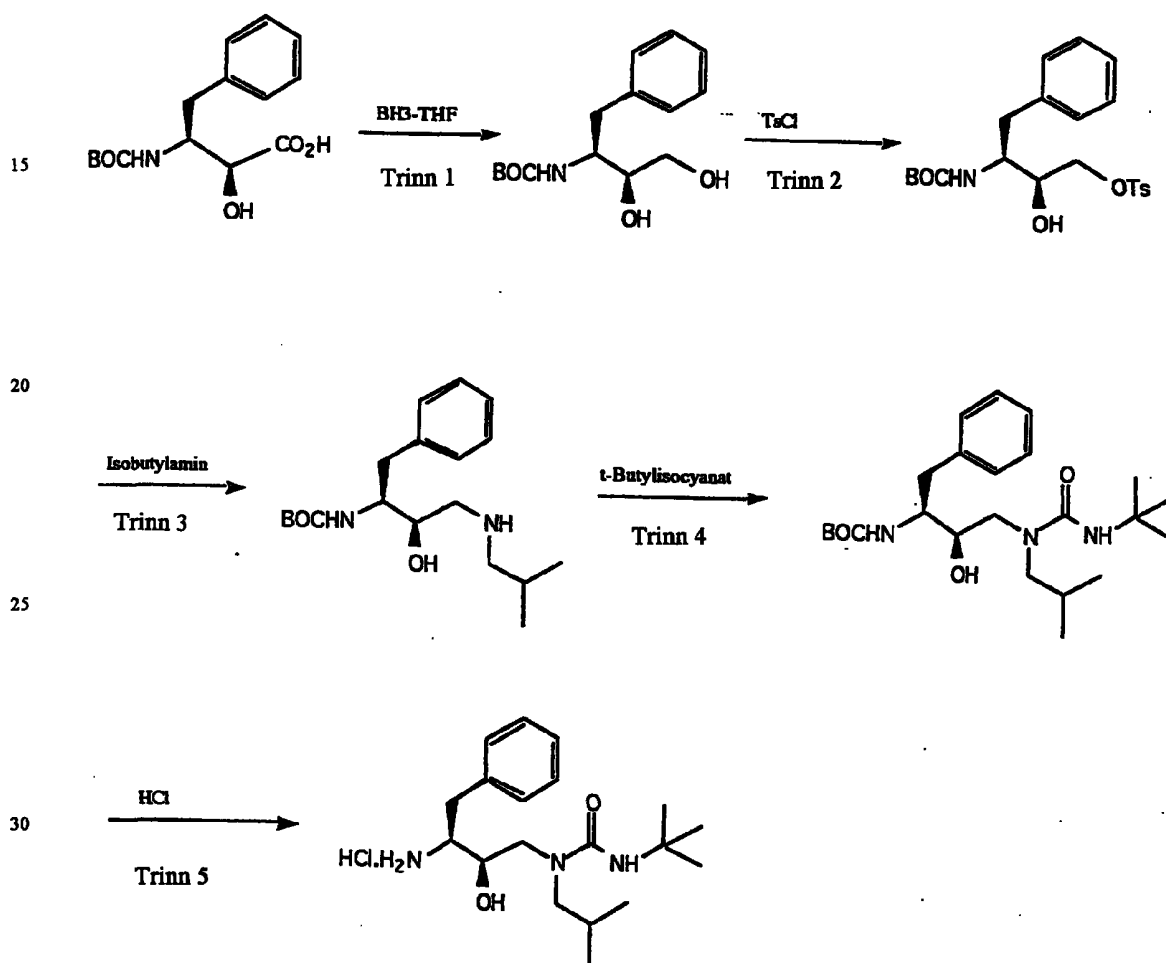
Skjema V



I Skjema V ble et blandet beskyttet amin av fenylalaninal, hvor BOC er t-butoksykarbonyl og Bn er benzyl, omsatt med kaliumcyanid som ga det ønskede stereoisomere cyanohydrinet (12) i høyt utbytte. I tillegg til at cyanohydrinreaksjonen er stereospesifikk, har denne reaksjonen den ytterligere fordelen av å være enklere og
5 mindre kostbar, da temperaturen ved reaksjonene ikke trenger å være mindre enn -5°C .

Aminoureaset (9) ble også fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten som fremlagt i Skjema VI nedenfor.

10 **Skjema VI**



Fremgangsmåten i Skjema VI krever bare en beskyttende gruppe, BOC, for aminet av hydroksyaminosyren. Denne fremgangsmåten har fordelen ved å ha den ønskede stereokjemien til benzylet og hydroksygruppene etablert i utgangsstoffet. Således trenger chiraliteten ikke å bli introdusert med det resulterende tapet av materiale på grunn av fremstilling av diastomerer.

Skjemaene ovenfor illustrerer reaksjonen mellom et substituert 1-amino-2-hydroksy-3-(beskyttet)amino-4-substituert-butandiamin og et isocyanat som gir et urea som et viktig intermediat ved fremstillingen av HIV-protease inhibitorer. Behandling av for eksempel det substituerte 1-amino-2-hydroksy-3-(beskyttet)amino-4-substituert-butandiaminet med et sulfonylklorid vil gi et viktig intermediat ved syntesen av sulfonamid HIV-protease inhibitorer.

Metode 1:

I en rundkolbe utstyrt med mekanisk røring, termometer, tilsetningstrakt ble det tilsatt THF (760 ml) fulgt av α S-[bis(fenylmetyl)amino]benzen-propanaldehyd (76 g, 230,7 mmol) under nitrogen. Løsningen ble deretter avkjølt til -30°C og BrCH_2Cl (39,7 g, 306,8 mmol) ble deretter tilsatt reaksjonsblandingen. Løsningen ble rørt i 5 minutter og temperaturen ble holdt ved $-35 \pm 5^{\circ}\text{C}$. I dette eksperimentet ble n-butyllitium tilsatt kontinuerlig med periodiske tilsetninger av ytterligere mengder av dihalometanreagens. En første porsjon av n-BuLi (144 ml) ble tilsatt til reaktoren gjennom en tilsetningstrakt. En liten porsjon av BrCH_2Cl (6 ml) ble raskt tilsatt reaksjonsblandingen ved anvendelse av en sprøyte uten å stoppe n-BuLi tilsetningen. Etter at ytterligere 44 ml n-BuLi (kontinuerlig tilsatt) hadde blitt tilsatt til reaksjonsblandingen, ble en ytterligere porsjon av BrCH_2Cl (6 ml) overført til reaksjonsblandingen på samme måte. Etter at ytterligere 44 ml n-BuLi var tilsatt til reaksjonsblandingen, ble igjen BrCH_2Cl (3 ml) tilsatt reaksjonsblandingen fulgt av 22 ml n-BuLi. Denne addisjonssekvensen ble gjentatt 7 ganger uten å forstyrre n-BuLi tilsetningen. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet til romtemperatur og rørt i ytterligere 4 timer. En liten aliquot ble tatt ut og sjekket med TLC for fullstendig epoksiddannelse. Reaksjonsblandingen ble deretter stoppet med 16% NH_4Cl (aq) (440 ml). Etter faseseparasjon, ble det organiske sjiktet kondensert ved 60°C under redusert trykk, som ga 82,2 g urent produkt som inneholder det ønskede N,N, α S-tris(fenylmetyl)-2S-oksiran-metanamin.

Metode 2:

Til en rundkolbe utstyrt med mekanisk røring og termometer ble det tilsatt THF (220 ml) fulgt av α S-[bis(fenylmetyl)amino]benzen-propanaldehyd (25 g, 75,9 mmol) under nitrogen. Løsningen ble deretter avkjølt til -35°C og BrCH_2Cl (5,7 ml, 87,7 mmol) ble tilsatt reaksjonsblandingen. Løsningen ble rørt i 5 minutter og temperaturen ble holdt ved $-35 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Bromklormetylen (BrCH_2Cl) (6,8 ml) og 1,6 M n-BuLi (104,2 ml) ble nesten simultant tilsatt reaktoren ved en sprøytepumpe med en tilsetningshastighet på 0,16 ml/min og 2,5 ml/min respektivt. Etter at tilsetningen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen deretter varmet til romtemperatur og rørt i 4 timer. Den resulterende reaksjonsblandingen ble deretter stoppet med 16% NH_4Cl (aq) (190 ml) og de resulterende fasene ble separert. Den organiske fasen ble vasket med vann (190 ml) og deretter kondensert under redusert trykk ved 60°C . Residuet i form av en olje ble azeotropbehandlet med toluen (30 ml x 2) som ga 27,14 g uren olje. HPLC-analyse viste 40,2 vekt-% av ønsket N,N, α S-tris(fenylmetyl)-2S-oksiran-metanamin (41,8% utbytte).

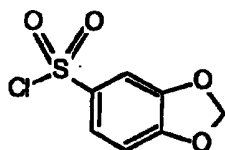
Metode 3:

I en rundkolbe utstyrt med en mekanisk rører, et teflonutløpsrør og et termometer ble det tilsatt THF (500 ml) fulgt av α S-[bis(fenylmetyl)amino]benzen-propanaldehyd (10 g, 30,4 mmol) under nitrogen. Deretter ble BrCH_2Cl (5 ml, 76,9 mmol) tilsatt reaktoren og løsningen ble rørt i 5 minutter ved romtemperatur. Teflonutløpet til reaktor A ble koblet til en statisk blander som ble senket ned i et kjølebad ved en temperatur på ca. -30°C . En separat kolbe utstyrt med en mekanisk rører, et tefloninnløpsrør og et termometer ble koblet til utløpet til den statiske blanderen. Aldehyd/ BrCH_2Cl /THF-løsningen i den første kolben ble pumpet gjennom den statiske blanderen gjennom teflonrøret i en hastighet på 21 ml/min. Samtidig ble n-BuLi (1,6 M) (ca. 42 ml) tilsatt den statiske blanderen med en sprøytepumpe i en hastighet av 1,8 ml/min. Reaksjonsblandingen fra den statiske blanderen ble rørt i en andre reaktor og varmet til romtemperatur umiddelbart. Etter at klorhydrinet var omdannet til epoksidet, ble reaksjonsblandingen stoppet med 16% NH_4Cl (aq) (150 ml). Det organiske sjiktet ble vasket med H_2O (150 ml) og deretter konsentrert. Residuet ble deretter azeotropisk behandlet med toluen (100 ml) som ga 11,06 g brunt urent N,N, α S-tris(fenylmetyl)-2S-oksiran-metanamin. HPLC-analysen viste 52,3 vekt-% av ønsket epoksid N,N, α S-tris(fenylmetyl)-2S-oksiran-metanamin (55,48% utbytte).

EKSEMPEL 1A

En løsning av aldehydet 3 (190 kg; 576 mol) og klorjodmetan (48,8 L; 751 mol) i tetrahydrofuran (1900 L) ble avkjølt til -40 til -45°C i en rustfri stålreaktor. En løsning av n-butyllitium i heksan (1,6 M, 244 kg) ble deretter tilsatt i en hastighet som holdt temperaturen under -30°C. Etter tilsetning ble løsningen rørt ved -30 til -35°C i 10 minutter. Ytterligere reagenser ble tilsatt på følgende måte: (1) Ytterligere klorjodmetan (15,2 L) ble tilsatt, fulgt av n-butyllitium (73,3 kg) ved < -30°C. Etter at tilsetningen var ferdig, ble løsningen rørt ved -30 til -35°C i 10 minutter. Dette ble gjentatt tre ganger. En prøve ble tatt ut for å kontrollere prosessen med HPLC. Klorhydrinreaksjonen ble ansett fullstendig når aldehydinnholdet var mindre enn 5%. Reaksjonsblandingen ble varmet til omgivelsestemperatur og rørt ved romtemperatur i minst 2 timer inntil HPLC eller TLC (silikagel, 20% etylacetat/heksan) viste at epoksideringsreaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 5°C og stoppet med 16% ammoniumkloridløsning (1092 L). Etter røring med temperaturen under 25°C i 30 minutter, ble sjiktene separert. Den organiske fasen ble ekstrahert med vann (825 L). Etter fase-separasjon, ble den organiske fasen konsentrert ved 60°C under vakuum til et minste rørbart volum. Toluen (430 L) ble deretter tilsatt reaktoren og fordampet til et minimum rørbart volum. Denne prosedyren ble gjentatt to ganger, som ga et brunt oljeaktig residue 4 (det urene produktets vekt var >100% utbytte). Sammensetningen av denne urene oljeaktige produktblandingen ble analysert med HPLC (kolonne, Partisil 5 (produsent Whatman); 250 mm x 4,6 mm i.d., 5 µm partikkelstørrelse; mobil fase, heksan/metyl tert-butyleter, 95:5 (v/v); strømningshastighet, 1,0 ml/min; UV-detektor ved 215 nm; retensjonstid til alkohol = 6,5 min; retensjonstid for uønsket epoksid = 9,5 min; retensjonstid for ønsket epoksid = 10,5 min). Det urene produktet inneholdt ca. 55% av det ønskede epoksidet på dette tidspunktet. Den optiske renheten av produktet ble bestemt til å være >99,9%. De andre analytiske data slik som NMR var i overensstemmelse med publisert litteratur. Det oppnådde oljeaktige stoffet ble anvendt i neste trinn uten rensning.

EKSEMPEL 2



Fremstilling av 1,3-benzodioxol-5-sulfonylchlorid

Metode 1:

Til en løsning av 4,25 g vannfri N,N-dimetylformamid ble det ved 0°C tilsatt 7,84 g sulfurylchlorid under nitrogen, hvorved et fast stoff ble dannet. Etter røring i 15 minutter, ble 6,45 g 1,3-benzodioksol tilsatt og blandingen varmet til 100°C i 2 timer. Reaksjonen ble avkjølt, helt over i isvann, ekstrahert med metylenklorid, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert som ga 7,32 g av urent materiale som et svart oljeaktig stoff. Dette ble kromatografert på silikagel ved anvendelse av 20% metylenklorid/-heksan som ga 1,9 g av (1,3-benzodioksol-5-yl)sulfonylchlorid.

10

Metode 2:

Til en 22 liters rundkolbe utstyrt med en mekanisk røring, en avkjølingskondensator, en varmemantel og en trykkutlignende dryppetrakt ble det tilsatt svoveltrioksid DMF kompleks (2778 g, 18,1 mol). Dikloretan (4 liter) ble deretter tilsatt og røring startet. 1,3-benzodioksol (1905 g, 15,6 mol) ble deretter tilsatt gjennom dryppetrakten i løpet av fem minutter. Temperaturen ble deretter hevet til 75°C og holdt ved denne temperaturen i 22 timer (NMR viste at reaksjonen var ferdig etter 9 timer). Reaksjonen ble avkjølt til 26°C og oksalyklorid (2290 g, 18,1 mol) ble tilsatt i en hastighet slik at temperaturen ble holdt under 40°C (1,5 time). Blandingens ble varmet til 67°C i 5 timer fulgt av avkjøling til 16°C med isbad. Reaksjonen ble stoppet med vann (5 l) i en hastighet som holdt temperaturen under 20°C. Etter at tilsetning av vann var ferdig, ble løsningen rørt i 10 minutter. Sjøktene ble separert og det organiske sjiktet ble vasket to ganger til med vann (5 l). Det organiske sjiktet ble tørket med magnesiumsulfat (500 g) og filtrert for å fjerne tørkemidlet. Løsemidlet ble fjernet under vakuum ved 50°C. Den resulterende varme løsningen ble avkjølt hvorved et fast stoff begynte å dannes. Etter en time, ble det faste stoffet vasket med heksan (400 ml), filtrert og tørket som ga det ønskede sulfonylchloridet (2823 g). Heksanvasken ble konsentrert og det resulterende faste stoffet ble vasket med 400 ml heksan som ga ytterligere sulfonylchlorid (464 g). Det totale utbytte var 3287 g (95,5% basert på 1,3-benzodioksol).

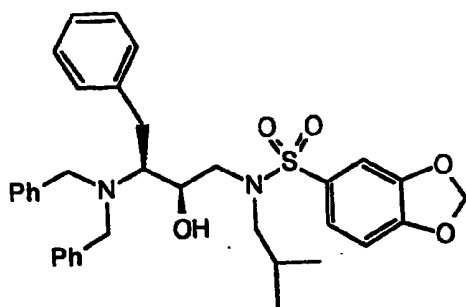
30

Metode 3:

1,4-benzodioksan-6-sulfonylchlorid ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fremlagt i EP 583960, omfattet heri med referanse.

35

EKSEMPEL 3



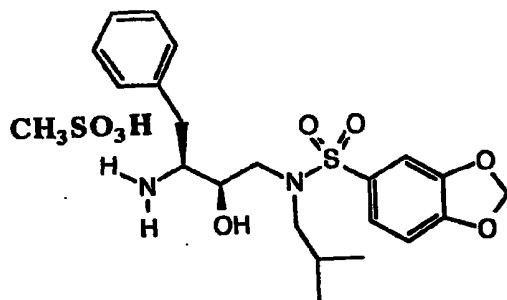
Fremstilling av 1-[N-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-metylpropyl)amino]-3(S)-[bis(fenylmetyl)amin]-4-fenyl-2(R)-butanol

Metode 1:

15

Til en 5000 ml 3-halset rundkolbe utstyrt med en mekanisk rører ble det tilsatt N-[3(S)-[N,N-bis(fenylmetyl)amino]-2(R)-hydroksy-4-fenylbutyl]-N-isobutylamin-oksalsyresalt (WO 96/22275) (354,7 g, 0,7 mol) og 1,4-dioksan (2000 ml). En løsning av kaliumkarbonat (241,9 g, 1,75 mol) i vann (250 ml) ble deretter tilsatt. Den resulterende
 20 heterogene blandingen ble rørt i 2 timer ved romtemperatur fulgt av tilsetning av 1,3-benzodioxol-5-sulfonylchlorid (162,2 g, 0,735 mol) løst i 1,4 dioksan (250 ml) i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Etylacetat (1000 ml) og vann (500 ml) ble tilsatt reaktoren og røringen fortsatte i ytterligere 1 time. Det vandige sjiktet ble separert og ytterligere ekstrahert med etylacetat (200 ml). De
 25 kombinerte etylacetatsjiktene ble vasket med 25% saltvannløsning (500 ml) og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter filtrering og vasking av magnesiumsulfatet med etylacetat (200 ml), ble løsemidlet i filtratet fjernet under redusert trykk som ga det ønskede sulfonamidet som et viskøst gult oljeaktig skum (440,2 g, 105% utbytte). HPLC/MS (elektrospray) (m/z 601 [M+H]⁺).

EKSEMPEL 4



10 Fremstilling av 1-[N-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-metylpropyl)amino]-3(S)-amino-4-fenyl-2(R)-butanol-metansulfonsyresalt

Metode 1:

15 Uren 1-[N-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-metylpropyl)amino]-3(S)-[bis(fenylmetyl)amino-4-fenyl-2(R)-butanol (6,2 g, 0,010 mol) ble løst i metanol (40 ml). Metansulfonsyre (0,969 g, 0,010 mol) og vann (5 ml) ble deretter tilsatt til løsningen. Blandingen ble plassert i en 500 ml Parr hydrogeneringsflaske som inneholder 20% Pd(OH)₂ på karbon (255 mg, 50% vanninnhold). Flasken ble plassert i hydrogenatoren

20 og overstrømmet 5 ganger med nitrogen og 5 ganger med hydrogen. Reaksjonen ble kjørt ved 35°C med 63 psi hydrogentrykk i 18 timer. Ytterligere katalysator (125 mg) ble tilsatt, og etter overstrømming fortsatte hydrogeneringen ytterligere i 20 timer. Blandingen ble filtrert gjennom celitt som ble vasket med metanol (2 x 10 ml). Ca. en tredjedel av metanolet ble fjernet under redusert trykk. Det gjenværende metanolet ble

25 fjernet ved aziotropisk destillasjon med toluen ved 80 torr. Toluen ble tilsatt i 15, 10, 10 og 10 ml porsjoner. Produktet krystalliserte fra blandingen og ble filtrert og vasket to ganger med 10 ml porsjoner med toluen. Det faste stoffet ble tørket ved romtemperatur ved 1 torr i 6 timer som ga aminsaltet (4,5 g, 84%). HPLC/MS (elektrospray) var i samsvar med det ønskede produktet (m/z 421 [M+H]⁺).

30

Metode 2:

Del A: N-[3(S)-[N,N-bis(fenylmetyl)amino]-2(R)-hydroksey-4-fenylbutyl]-N-isobutylamin-oksalsyresalt (2800 g, 5,53 mol) og THF (4 L) ble tilsatt til en 22 liters rundkolbe

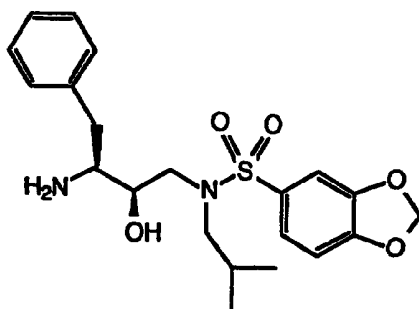
35 utstyrt med en mekanisk rører. Kaliumkarbonat (1921 g, 13,9 mol) ble løst i vann (2,8 L) og tilsatt til THF-slurrien. Blandingen ble deretter rørt i en time. 1,3-benzodioxol-5-sulfonylchlorid (1281 g, 5,8 mol) ble løst i THF (1,4 L) og tilsatt reaksjonsblandingen i

løpet av 25 minutter. Ytterligere 200 ml THF ble anvendt for å rense tilsetningstrakten. Reaksjonen ble rørt i 14 timer og deretter ble vann (4 L) tilsatt. Denne blandingen ble rørt i 30 minutter og sjiktene separert. Sjiktene ble fjernet og det vandige sjiktet vasket to ganger med THF (500 ml). De kombinerte THF-sjiktene ble tørket med magnesiumsulfat (500 g) i en time. Denne løsningen ble deretter filtrert for å fjerne tørkemidlet og anvendt i etterfølgende reaksjoner.

Del B: Til THF-løsningen av urent 1-[N-[(1,3-benzodioksol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-metylpropyl)amino]-3(S)-[bis(fenylmetyl)amino]-4-fenyl-2(R)-butanol ble det tilsatt vann (500 ml) fulgt av metansulfonsyre (531 g, 5,5 mol). Løsningen ble rørt for å sikre fullstendig blanding og tilsatt til en 5 gallon autoklav. Pearlman's katalysator (200 g av 20% Pd(OH)₂ på C/50% vann) ble tilsatt til autoklaven ved hjelp av THF (500 ml). Reaktoren ble overstrømmet fire ganger med nitrogen og fire ganger med hydrogen. Reaksjonen ble tilført hydrogen med 60 psig og røring ved 450 rpm startet. Etter 16 timer, viste HPLC-analyse at en liten mengde av monobenzylintermediatet fremdeles var til stede. Ytterligere katalysator (50 g) ble tilsatt og reaksjonen ble kjørt over natten. Løsningen ble deretter filtrert gjennom celitt (500 g) for å fjerne katalysator og konsentrert under vakuum i fem porsjoner. Til hver porsjon ble toluen (500 ml) tilsatt og fjernet under vakuum for azeotropisk fjerning av restvann. Det resulterende faste stoffet ble delt i tre porsjoner og hver vasket med metyl t-butyleter (2 L) og filtrert. Restløsemidlet ble fjernet ved romtemperatur i en vakuumovn ved mindre enn 1 torr som ga 2714 g av det forventede saltet.

Hvis ønskelig, kan produktet renses ytterligere ved følgende fremgangsmåte. Totalt 500 ml metanol og 170 g materiale fra ovenfor ble varmet til reflux til full oppløsning. Løsningen avkjøles, 200 ml isopropanol tilsettes og deretter 1000-1300 ml heksan, hvorved et hvitt fast stoff presipiterer. Etter avkjøling til 0°C, samles dette presipitatet opp og vaskes med heksan som gir 123 g av det ønskede materiale. Ved denne prosedyren ble det opprinnelige materialet som var en 95:5 blanding av alkoholdiastereomerer større enn 99:1 av den ønskede diastereomeren.

EKSEMPEL 5



Fremstilling av 2R-hydroksey-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-1S-(fenylmetyl)propylamin

Del A: Fremstilling av 2R-hydroksey-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-1S-(fenylmetyl)propylkarbamidsyre fenylmetyler

Til en løsnings av 3,19 g (8,6 mmol) av N-[3S-benzyloksey-karbonylamino-2R-hydroksey-4-fenyl]-N-isobutylamin i 40 ml vannfri metylenklorid ble det tilsatt 0,87 g trietylamin. Løsnings ble avkjølt til 0°C og 1,90 g (1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonylklorid ble tilsatt, rørt i 15 minutter ved 0°C, og deretter i 17 timer ved romtemperatur. Etylacetat ble tilsatt, vasket med 5% citronsyre, mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket og konsentrert som ga urent materiale. Dette ble rekrystallisert fra dietyler/heksan som ga 4,77 g av ren 2R-hydroksey-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-1S-(fenylmetyl)propylkarbamidsyre fenylmetyler.

Del B: Fremstilling av 2R-hydroksey-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-1S-(fenylmetyl)propylamin

En løsnings av 4,11 g av karbamidsyre, 2R-hydroksey-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-1S-(fenylmetyl)propyl-, fenylmetyler i 45 ml tetrahydrofuran og 25 ml metanol ble hydrogenert over 1,1 g 10% palladium på karbon under 50 psig hydrogen i 16 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert som ga 1,82 g av det ønskede 2R-hydroksey-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-1S-(fenylmetyl)propylamin.

Fra den foregående detaljerte beskrivelsen kan fagfolk enkelt fastslå de vesentlige karakteristikkene ifølge oppfinnelsen og, uten å fjerne seg fra ånden og omfanget derav,

gjøre forskjellige forandringer og modifikasjoner av oppfinnelsen for å tilpasse den til forskjellige anvendelser og betingelser.

Slik det er beskrevet ovenfor, refererer den foreliggende oppfinnelsen ovenfor til den
5 kontinuerlige in situ syntesen som omfatter flere hovedtrekk. I henhold til fremstill-
ingen, blir et beskyttet aminoaldehyd, som for eksempel kan fremstilles ved oksidasjon
av en beskyttet aminoalkohol, strømmet inn i en blandesone hvor temperaturen holdes
under 0°C, blir det samtidig også strømmet et halometyl organometallisk reagens, enten
separat tilsatt eller dannet in situ fra reaksjonen mellom et organometallisk reagens og et
10 dihalometan (eller en blanding av dihalometaner), i blandesonen i et molart overskudd
relativt til nevnte beskyttede aminoaldehyd for å bringes i kontakt i nevnte blandesone
med nevnte beskyttede aminoaldehyd. Samtidig blir reaksjonsproduktet (-produktene)
av nevnte beskyttede aminoaldehyd og nevnte halometyl organometallisk reagens fjernet
fra nevnte blandesone og ved oppvarming av reaksjonsproduktet (-produktene) dannes
15 aminoepoksidet. Ytterligere detaljer vedrørende denne fremgangsmåten kan fåes fra Liu,
et al., *Organic Process Research & Development*, 1(1): 45-54 (1997), som herved er
omfattet med referanse.

Ved å mate det beskyttede aminoaldehydet til en blandesone med en hensiktsmessig
20 molar mengde (overskudd) av det halometyl organometalliske reagenset, blir tids-
perioden som trengs for å fullføre reaksjonen med det beskyttede aminoalkoholet
signifikant minsket, samtidig som det overraskende blir færre uønskede sidereaksjoner.
Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen tillater at man fjerner omfanget av blandesonen fra
mengden av beskyttet aminoaldehyd som skal omsettes. Derved tillater fremgangs-
25 måten at man anvender en mindre blandesone, hvorved temperaturen kan kontrolleres
enklere og mer forsiktig, selv for syntesen av multikilogrammengder av aminoepoksid.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte ved fremstilling av et aminoepoksid hvori et beskyttet aminoaldehyd
5 omsettes med en halometyl organometallisk reagens i et hensiktsmessig løsemiddel ved
en temperatur over -80°C , hvori nevnte halometyl organometalliske reagens dannes ved
reaksjon mellom et organometallisk reagens og et dihalometan, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten innbefatter:

10 strømme nevnte beskyttede aminoaldehyd inn i en første blandesone, og også strømme
nevnte dihalometan inn i nevnte første blandesone for å bringes i kontakt i første
blandesone med nevnte beskyttede aminoaldehyd for å danne en første blanding;

strømme nevnte organometalliske reagens inn i en andre blandesone hvor temperaturen
15 holdes under 0°C og også strømme nevnte første blanding inn i nevnte andre blandesone
for å bringes i kontakt med nevnte andre blandesone nevnte dihalometan i nevnte første
blanding med nevnte organometalliske reagens for å danne en reaksjonsblanding som
inneholder nevnte halometyl organometalliske reagens;

20 strømme nevnte reaksjonsblanding inn i en tredje blandesone og trekke ut fra nevnte
tredje blandesone reaksjonsprodukter av nevnte beskyttede aminoaldehyd og nevnte
halometyl organometalliske reagens.

2.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
organometalliske reagenset er et organolitiumreagens tilveiebragt i et molart overskudd
relativt til nevnte beskyttede aminoaldehyd.

3.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at
organolitiumreagenset er n-butyllitium.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at
35 dihalometan er utvalgt fra bromklormetan, klorjodmetan, jodbrommetan, dibrommetan,
dijodmetan og bromfluormetan.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte andre blandesone holdes ved en temperatur i området fra -80°C til 0°C .

5 6.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte andre blandesone holdes ved en temperatur i området fra -40°C til -15°C .

7.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at de separate strømmene av beskyttet aminoaldehyd og dihalometan strømmer inn i nevnte første blandesone, og separate strømmer av organometallisk reagens og nevnte første blanding strømmer inn i nevnte andre blandesone.

15 8.

Fremgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at det organometalliske reagenset er et organolitiumreagens tilveiebragt i et molart overskudd relativt til nevnte beskyttede aminoaldehyd.

20 9.

Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at dihalometan er utvalgt fra bromklormetan, klorjodmetan, jodbrommetan, dibrommetan, diiodmetan og bromfluormetan.

25 10.

Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte andre blandesone holdes ved en temperatur i området fra -80°C til 0°C .

11.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte andre blandesone holdes ved en temperatur i området fra -40°C til -15°C .

12.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det halometyl organometalliske reagenset er et halometyllitium tilveiebragt i et molart overskudd relativt til nevnte beskyttede aminoaldehyd.

13.

Fremgangsmåte ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d a t dihalometanet er utvalgt fra bromklormetan, klorjodmetan, jodbrommetan, dibrommetan, diiodmetan og bromfluormetan.