

ÖZET**AMİNO ASİT BİLEŞİKLERİNİ HAZIRLAMA PROSESİ**

- 5 Bu buluş, (S)-2-(4-klorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-siklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-on bileşiği de dahil olmak üzere, kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan AKT kinaz inhibitörlerini hazırlama proseslerinde kullanılabilecek amino asit bileşiklerini
- 10 üretme ve saflaştırma amacına yönelik yeni prosesler sunar.

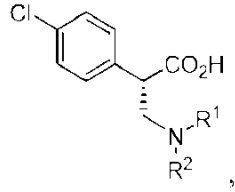
15

20

25

İSTEMLER

1. Formül I ile temsil edilen bir bileşiği:

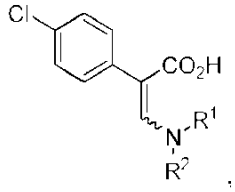


5

I

ya da onun bir tuzunu oluşturmak için, Formül II ile temsil edilen bir bileşiği ya da onun bir tuzunu indirgeme basamağını kapsayan bir proses:

10



II

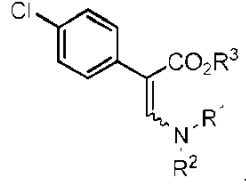
- burada:

R^1 ve R^2 simgeleri birbirinden bağımsız olarak hidrojen, C_1 - C_{12} alkil ya da bir amino koruma grubudur

15

2. İstem 1'e uygun proses olup, burada, proses ek olarak, formül II ile temsil edilen bileşiği ya da onun bir tuzunu oluşturmak için formül III ile temsil edilen bir bileşiği ya da onun bir tuzunu hidrolize etme basamağını da kapsar:

20



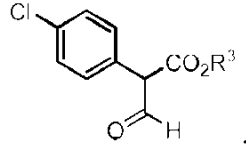
III

burada:

R^3 simgesi isteğe bağlı olarak süstitüe edilen C_1-C_{12} alkildir.

5

3. İstem 2'ye uygun proses olup, burada, proses, ek olarak, formül III ile bileşiği ya da onun bir tuzunu oluşturmak için formül IV ile temsil edilen bir bileşiği ya da bir tuzunu veya tautomerini:



IV

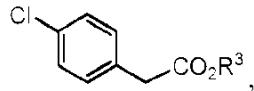
10

NHR^1R^2 ile ya da onun bir tuzuyla reaksiyona sokma basamağını da kapsar.

- 15 4. İstem 3'e uygun proses olup, burada, atıf yapılan NHR^1R^2 bileşiği NH_2 (izopropil) bileşiğidir.

5. İstem 3'e uygun proses olup, burada, proses, ek olarak, formül IV ile temsil edilen bileşiği ya da onun bir tuzunu oluşturmak için formül V ile temsil edilen bileşiğin ya da onun bir tuzunun:

20

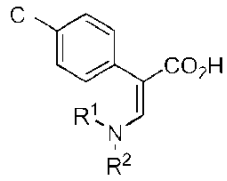


V

bazik koşullar altında HCO_2R^4 ile - burada, R^4 simgesi isteğe bağlı olarak sübstitüe edilen $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkildir - ya da onun bir tuzuyla temas ettirilmesi basamağını da kapsar.

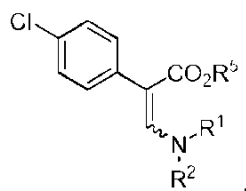
- 5 **6.** İstem 5'e uygun bir proses olup, burada atıf yapılan bazik koşullar hidroksit ya da alkoksit bazı arasından seçilen bir baz içerir.
- 10 **7.** İstem 1 - istem 6'nın herhangi birisine proses olup, burada, R^1 simgesi bir amino koruma grubudur.
- 15 **8.** İstem 1 - istem 7'nin herhangi birisine uygun proses olup, burada atıf yapılan amino koruma grubu asetil, trifloroasetil, ftalimid, benzil, trifenilmetil, benzilidenil, p-toluensülfonil, p-metoksibenzil, tert-bütiloksikarbonil, 9-florenilmetiloksikarbonil ve karbobenziloksi arasından seçilir.
- 20 **9.** İstem 1 - istem 8'in herhangi birisine uygun proses olup, burada, R^1 simgesi tert-bütiloksikarbonildir ve R^2 simgesi izopropildir.
- 25 **10.** İstem 1 - istem 9'un herhangi birisine uygun proses olup, burada atıf yapılan indirgeme işlemleri formül II ile temsil edilen bir bileşimin ya da onun bir tuzunun bir metal katalizörüyle ve hidrojen gazıyla temas ettirilmesi basamağını kapsar.
- 11.** İstem 10'a uygun proses olup, burada atıf yapılan metal katalizörü bir rutenyum, rodyum ya da paladyum katalizörüdür.

12. İstem 10 ya da istem 11'e uygun proses olup, burada atıf yapılan metal katalizörü [(S)-BINAPRuCl(benzen)]Cl'dir.
13. İstem 1 - istem 12'nin herhangi birisine uygun proses olup, burada, R^2 simgesi bir amino koruma grubudur.
14. İstem 1 - istem 13'ün herhangi birisine uygun proses olup, burada, R^2 simgesi C_1-C_{12} alkildir.
15. İstem 1 - istem 14'ün herhangi birisine uygun proses olup, burada, R^2 simgesi izopropildir.
16. İstem 1 - istem 15'in herhangi birisine uygun proses olup, burada, atıf yapılan indirgeme işlemi, formül I ile temsil edilen bileşiği ya da onun bir tuzunu oluşturmak için formül IIb ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun indirgenmesi basamağını kapsar:



IIb

17. Formül VI ile temsil edilen bir bileşik:



VI

ya da onun bir tuzu; burada:

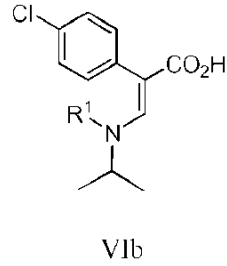
R^1 simgesi hidrojen ya da t-bütiloksikarbonildir;

R^2 simgesi C_1-C_{12} alkildir ve

5 R^5 simgesi hidrojen ya da C_1-C_{12} alkildir.

18. İstem 17'ye uygun bileşik olup, burada R^1 simgesi hidrojendir;
 R^2 simgesi izopropildir ve R^5 simgesi hidrojen ya da etildir.

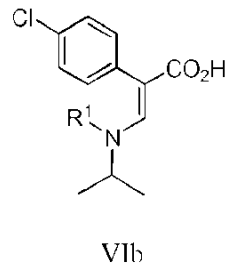
10 19. İstem 17'ye uygun olan ve formül VIb'te sahip olan bileşik:



15 ya da onun bir tuzu; burada R^1 simgesi hidrojen ya da t-bütiloksikarbonildir.

20. İstem 17 ya da istem 19'a uygun bileşik olup, burada,
 R^1 simgesi t-bütiloksikarbonildir.

20 21. Formül VIb ile temsil edilen bir bileşik:



25 ya da onun bir tuzu; burada, R^1 simgesi hidrojen ya da bir amino koruma grubudur.

24341

TARİFNAME**AMİNO ASİT BİLEŞİKLERİNİ HAZIRLAMA PROSESİ**

5

BULUŞUN ALANI

Bu buluşta, AKT kinaz aktivitesi inhibitörlerinin sentezi için amino asit bileşiklerini hazırlama ve saflaştırma prosesleri açıklanmaktadır.

10

BULUŞ HAKKINDA ÖN BİLGİ

Protein Kinaz B/Akt enzimleri, belirli insan tümörlerinde aşırı eksprese edilen serin/treonin kinazlardan oluşan bir gruptur.

- 15 Uluslararası Patent Başvurusu Yayın Numarası WO 2008/006040 ve ABD Patent No. 8.063.050, (S)-2-(4-klorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-siklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-on (GDC-0068) bileşiği de dahil birçok AKT inhibitörünü açıklamaktadır. WO 2008/006040 ve ABD
- 20 Patent No. 8.063.050’de tarif edilen prosesler, AKT protein kinaz inhibitörleri olarak hidroksillenmiş siklopenta[d]pirimidin bileşiklerini sunmak için kullanılabilmesine rağmen, bu bileşikleri büyük ölçekli üretilmesi için kullanılanlar da dahil alternatif ya da gelişmiş proseslere ihtiyaç vardır

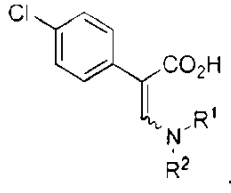
25

BULUŞUN KISA ÖZETİ

Burada tarif edilen bileşikleri hazırlama, ayırma ve saflaştırma amacına yönelik prosesler bu buluşta açıklanmaktadır. Burada sunulan

bileşikler arasında AKT protein kinaz inhibitörleri, onların tuzları ve bu bileşikleri hazırlama prosesinde kullanılabilecek ara ürünler vardır.

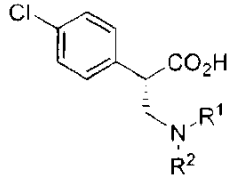
- 5 Bu buluşun bir özelliği, formül II ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun indirgenmesi basamağını içeren bir prosesi kapsar.



II

burada, R^1 ve R^2 simgeleri formül I ile temsil edilen bir bileşiği:

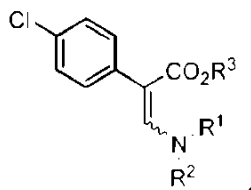
10



I

ya da onun bir tuzunu oluşturmak için burada tarif edildiği gibidir.

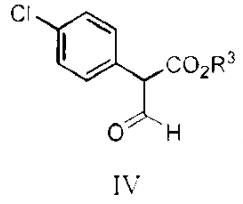
- 15 Bu buluşun başka bir özelliği, formül III ile temsil edilen bir bileşiği ya da onun tuzunu hidrolize etme basamağını içeren bir prosesi kapsar:



III

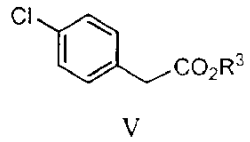
burada, R^3 simgesi formül II ile temsil edilen bir bileşiği ya da onun tuzunu oluşturmak için burada tarif edildiği gibidir.

Bu buluşun başka bir özelliği, formül IV ile temsil edilen bir bileşiğin
5 ya da onun bir tuzu veya tautomerinin:



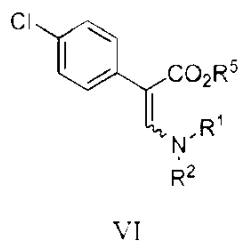
- NHR^1R^2 ile ya da onun bir tuzuyla reaksiyona sokularak formül III
10 ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması
amacına yönelik bir prosesi kapsar.

Bu buluşun başka bir özelliği, formül V ile temsil edilen bir bileşiğin
15 ya da onun bir tuzunun



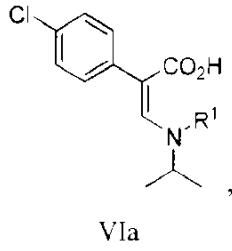
HCO_2R^4 ile temas ettirilerek - burada, R^4 simgesi burada tarif edildiği
gibidir - formül IV ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir
20 tuzunun oluşturulmasını basamağından oluşan bir prosesi kapsar.

Bu buluşun başka bir özelliği, formül VI ile temsil edilen bir bileşiği:



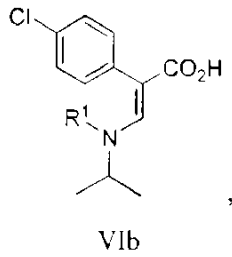
ya da onun bir tuzunu kapsar; burada, R^1 , R^2 ve R^5 simgeleri burada tarif edildiği gibidir.

5 Bu buluşun başka bir özelliği, formül VIa ile temsil edilen bir bileşiği:



10 ya da onun bir tuzunu kapsar; burada, R^1 simgesi burada tarif edildiği gibidir.

Bu buluşun başka bir özelliği, formül VIb ile temsil edilen bir bileşiği:



15

ya da onun bir tuzunu kapsar; burada R^1 simgesi burada tarif edildiği gibidir.

ŞEKİLLERİN KISA TANIMI

20

Şekil 1, E-konfigürasyonu gösteren (E)-3-(tert-bütoksikarbonil

(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilik asidin çözünmüş tekli kristal x-ışını analizini göstermektedir.

BULUŞUN DETAYLI TANIMI

5

Bu bölümde, örnekleri ekli yapılarda ve formüllerde gösterilen buluş konusu belirli yapılara detaylı atıf yapılacaktır. Bu buluş, sıralanan yapılara bağlantılı olarak tarif edilecek olmasına rağmen, bunların buluşu bu yapılara sınırlandırma amacına yönelik olmadığı anlaşılmalıdır. Bunun aksine, bu buluşun mevcut istemler kapsamına giren tüm alternatifleri, modifikasyonları ve eşdeğerleri kapsamaması hedeflenmektedir. Atıf yapılan literatürün ve benzer materyallerin birinin veya daha fazlasının sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın tanımlanan terimler, terim kullanımları, tarif edilen teknikler ya da benzeri de dahil bu patent başvurusundan farklı olduğu ya da onunla 15 çeliştiği durumlarda, bu başvuru geçerlidir.

"Açıl", formül -C(O)-R ile temsil edilen sübstitüent içeren bir karbonil anlamına gelir; burada, R simgesi hidrojen, alkil, bir sikloalkil, bir 20 heterosiklil, sikloalkil-sübstitüe alkil ya da heterosiklil-sübstitüe alkildir ve burada, alkil, alkoksi, sikloalkil ve heterosiklil birbirinden bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir ve burada tarif edildiği gibidir. Açıl grupları arasında alkanoil (örneğin, asetil), aroil (örneğin, benzoil) ve heteroaroil (örneğin, piridinoil) vardır.

25

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "alkil" terimi, bir ilâ on iki adet karbon atomu ve bu buluşun başka bir yapısında, bir ilâ altı adet karbon atomu içeren, bir doymuş lineer ya da dallanmış zincirli

monovalent hidrokarbon radikaline atıf yapmaktadır; burada, alkil radikali, burada tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir. Alkil gruplarına örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın,

5 metil (Me, $-\text{CH}_3$), etil (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propil (n-Pr, n-propil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propil (i-Pr, i-propil, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-bütil (n-Bu, n-bütil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-bütil, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-bütil (s-Bu, s-bütil, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-bütil, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentil (n-pentil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-bütil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-bütil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-bütil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-bütil ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-heksil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-heksil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-heksil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentil ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-bütil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-bütil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptil ve 1-oktil gösterilebilir.

10
15
20

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "alkilen" terimi, bir ilâ on iki adet karbon atomu ve bu buluşun başka bir yapısında, bir ilâ altı adet karbon atomu içeren, bir doymuş lineer ya da dallanmış doymuş

25 divalent hidrokarbon radikaline atıf yapmaktadır; burada, alkilen radikali, burada tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir. Örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, metilen, etilen,

propilen, 2-metilpropilen ve pentilen gösterilebilir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "alkenil" terimi, iki ilâ on iki adet karbon atomu ve bu buluşun başka bir yapısında, iki ilâ altı adet karbon atomu içeren ve en az bir adet doymamışlık yeri, yani bir karbon-karbon, sp^2 çift bağı bulunan, bir doymuş lineer ya da dallanmış zincirli monovalent hidrokarbon radikaline atıf yapmaktadır; burada, alkenil radikali, burada tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir ve "cis" ve "trans" oryantasyonlarına ya da alternatif olarak, "E" ve "Z" oryantasyonlarına sahip radikalleri kapsar. Örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, etilenil ya da vinil ($-CH=CH_2$), allil ($-CH_2CH=CH_2$), 1-propenil, 1-buten-1-il ve 1-buten-2-il gösterilebilir.

15

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "alkinil" terimi, iki ilâ on iki adet karbon atomu ve bu buluşun başka bir yapısında, iki ilâ altı adet karbon atomu içeren ve en az bir adet doymamışlık yeri, yani bir karbon-karbon, sp üçlü bağı bulunan, bir lineer ya da dallanmış monovalent hidrokarbon radikaline atıf yapmaktadır; burada, alkinil radikali, burada tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir. Örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, etinil ($-C\equiv CH$) ve propinil (propargil, $-CH_2C\equiv CH$) gösterilebilir.

25

"Alkoksi" terimi, formül $-OR$ ile temsil edilen bir lineer ya da dallanmış monovalent radikale atıf yapmaktadır; burada, R simgesi alkil, alkenil, alkinil ya da sikloalkildir ve bunlar, ek olarak, isteğe

göre burada tarif edildiği gibi süstitüe edilebilir. Alkoksi grupları arasında metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, mono-, di- ve tri-florometoksi ve siklopropoksi bulunur.

- 5 "Amino", isteğe bağı olarak süstitüe edilen primer (yani, $-NH_2$), sekonder (yani, $-NRH$), tersiyer (yani, $-NRR$) ve kuaterner (yani, $-N^+RRRX^-$) aminler anlamına gelir; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkoksi, bir sikloalkil, bir heterosiklil, sikloalkil, -süstitüe alkil ya da heterosiklil-süstitüe alkildir ve burada, alkil, 10 alkoksi, sikloalkil ve heterosiklil burada tarif edildiği gibidir. Belirli sekonder ve tersiyer aminler arasında alkilamin, dialkilamin, arilamin, diarilamin, aralkilamin ve diaralkilamin vardır; burada, alkiler ve ariller burada tarif edildiği gibidir ve birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir. Belirli sekonder ve tersiyer aminler 15 arasında metilamin, etilamin, propilamin, izopropilamin, fenilamin, benzilamin dimetilamin, dietilamin, dipropilamin ve diizopropilamin vardır.

- Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "sikloalkil," "karbosikl", 20 "karbosiklil" ve "karbosiklik halkası" terimleri dönüşümlü olarak kullanılmaktadır ve üç ilâ on iki adet karbon atomu ve bu buluşun başka bir yapısında, üç ilâ sekiz adet karbon atomu içeren, doymuş ya da kısmen doymamış siklik hidrokarbon radikaline atıf yapmaktadır. "Sikloalkil" terimi, monosiklik ve polisiklik (örneğin, bisiklik ve 25 trisiklik) sikloalkil yapılarını kapsamaktadır; burada, polisiklik yapılar, isteğe bağı olarak, bir doymuş, kısmen doymamış ya da aromatik sikloalkil veya heterosiklik halkasına füzyonlanmış bir doymuş ya da kısmen doymamış sikloalkil halkasını kapsar. Sikloalkil

gruplarına örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil, sikloheksenil, sikloheksadienil ve sikloheptenil gösterilebilir. Bisiklik karbosikller arasında örneğin bir bisiklo [4,5], [5,5], [5,6] veya [6,6] sistemi olarak ya da köprülenmiş sistemler, örneğin bisiklo[2.2.1]heptan, bisiklo[2.2.2]oktan ve bisiklo[3.2.2]nonan olarak dizilmiş 7 ilâ 12 adet halka atomuna sahip olanlar vardır. Sikloalkil, burada tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir.

10

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "aril" terimi, bir ana aromatik halka sisteminin bir tekli karbon atomundan bir hidrojen atomunun çıkartılması suretiyle elde edilen 6 - 20 karbon atomlu bir monovalent aromatik hidrokarbon anlamına gelir. Aril, bir doymuş halkaya, kısmen doymamış halkaya ya da aromatik karbosiklik veya heterosiklik halkaya füzyonlanmış bir aromatik halka içeren bisiklik radikalleri kapsar. Örnek aril grupları arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, benzen, naftalen, antrasen, bifenil, inden, indan, 1,2-dihidronaftalen ve 1,2,3,4-tetrahidronaftalenden türetilen radikaller vardır. Aril grupları, burada tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilebilir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "heterosikl", "heterosiklil" ve "heterosiklik halka" terimleri dönüşümlü olarak kullanılmaktadır ve en az bir halka atomunun birbirinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen ve sülfür arasından seçilen bir heteroatom olduğu, geriye kalan halka atomlarının C olduğu ve bir veya daha fazla halka atomunun aşağıda

25

tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre sübstitüe edilebileceği 3 ilâ 12 üyeli halka atomlarından oluşan bir doymuş ya da kısmen doymamış karbosiklik radikale atıf yapmaktadır. Buluşun bir yapısı, en az bir halka atomunun birbirinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen ve sülfür arasından seçilen bir heteroatom olduğu, geriye kalan halka atomlarının C olduğu ve bir veya daha fazla halka atomunun aşağıda tarif edilen bir veya daha fazla sübstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre sübstitüe edilebileceği 3 ilâ 7 üyeli halka atomlarından oluşan heterosiklleri kapsar. Radikal, bir karbon radikali ya da heteroatom radikali olabilir. "Heterosikl" terimi, heterosikloalkoksiyi kapsar. "Heterosiklil" ayrıca heterosikl radikallerinin bir doymuş, kısmen doymamış ya da aromatik karbosiklik veya heterosiklik halkayla füzyonlandığı radikalleri de kapsar. Heterosiklik halkalara örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, dihidrofuranil, tetrahidrotienil, tetrahidropiranil, dihidropiranil, tetrahidrotiyopiranil, piperidino, morfolino, tiyomorfolino, tiyoksanil, piperazinil, homopiperazinil, azetidini, oksetanil, tietanil, homopiperidinil, oksepanil, tiepanil, oksazepinil, diazepinil, tiyazepinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, indolinil, 2H-piranil, 4H-piranil, dioksanil, 1,3-dioksolanil, pirazolinil, ditianil, ditiyolanil, dihidropiranil, dihidrotienil, dihidrofuranil, pirazolidinilimidazolinil, imidazolidinil, 3-azabisiko[3.1.0]heksanil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, azabisiklo[2.2.2]heksanil, 3H-indolil kinolizinil ve N-piridil üre gösterilebilir. Spiro moiyeteleri de bu tanımın kapsamına dahil edilir. Heterosikl, mümkün olduğu yerde C-ekli veya N-ekli olabilir. Örneğin, pirrolden türetilen bir grup, pirrol-1-il (N-ekli) ya da pirrol-

3-il (C-ekli) olabilir. Ek olarak, imidazolden türetilen bir grup, imidazol-1-il (N-ekli) ya da imidazol-3-il (C-ekli) olabilir. 2 halka karbon atomunun okso (=O) moiyeteleriyle süstitüe edildiği heterosiklik gruplara örnek olarak izoindolin-1,3-dionil ve 1,1-
 5 diokso-tiyomorfolinil gösterilebilir. Burada heterosikl grupları, burada tarif edilen bir veya daha fazla süstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "heteroaril" terimi, bir 5-, 6- ya
 10 da 7-üyeli halkanın bir monovalent aromatik radikaline atıf yapmaktadır ve birbirinden bağımsız olarak nitrojen, oksijen ve sülfür arasından seçilen en az bir heteroatom içeren 5 - 10 atomdan oluşan füzyonlanmış halka sistemlerini (bunlardan en az biri aromatiktir) kapsar. Heteroaril gruplarına örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı
 15 kalmaksızın, piridinil, imidazolil, imidazopiridinil, pirimidinil, pirazolil, triazolil, pirazinil, tetrazolil, furil, tienil, izoksazolil, tiazolil, oksazolil, izotiazolil, pirrolil, kinolinil, izokinolinil, indolil, benzimidazolil, benzofuranil, sinnolinil, indazolil, indolizinil, ftalazinil, piridazinil, triazinil, izoindolil, pteridinil, purinil,
 20 oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, tiadiazolil, furazanil, benzofurazanil, benzotiyofenil, benzotiazolil, benzoksazolil, kinazolinil, kinoksalinil, naftiridinil ve furopiridinil gösterilebilir. Spiro moiyeteleri de bu tanımlamanın kapsamına dahil edilir. Heteroaril grupları, burada tarif edilen bir veya daha fazla süstitüentle birbirinden bağımsız olarak ve
 25 isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

"Ayrılma grubu", bir kimyasal reaksiyondaki bir birinci reaktanın kimyasal reaksiyonda o birinci reaktandan çıkartılan bir kısmına atıf

yapmaktadır. Ayrılma gruplarına örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, hidrojen, halojen, hidroksil grupları, sülfhidril grupları, amino grupları (örneğin, -NRR; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da

5 heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir), silil grupları (örneğin -SiRRR; burada R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve siteğe göre süstitüe edilir), -N(R)OR (burada R simgesi birbirinden bağımsız

10 olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir), alkoksi grupları (örneğin -OR; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir),

15 tiyol grupları (örneğin -SR; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir), sülfoniloksi grupları (örneğin -OS(O)₁₋₂R; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da

20 heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir), sülfamat grupları (örneğin -OS(O)₁₋₂NRR; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir), karbamat grupları (örneğin -OC(O)₂NRR; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da heterosiklildir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir) ve karbonat grupları (örneğin -OC(O)₂RR; burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil,

25

alkenil, alkinil, sikloalkil, fenil ya da heterosiklilidir ve R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir) gösterilebilir. Sülfoniloksi grupları arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, alkilsülfoniloksi grupları (örneğin metil sülfoniloksi (mesilat grubu) ve triflorometilsülfoniloksi (triflat grubu)) ve arilsülfoniloksi grupları (örneğin p-toluensülfoniloksi (tosilat grubu) ve p-nitrosülfoniloksi (nosilat grubu)) vardır. Ayrılma gruplarının başka örnekleri arasında süstitüe edilmiş ve süstitüe edilmemiş amino grupları, örneğin amino, alkilamino, dialkilamino, hidroksilamino, alkoksilamino, N-alkil-N-alkoksiamino, açilamino ve sülfonilamino vardır.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "amino-koruma grubu" terimi, diğer fonksiyonel gruplarda gerçekleştirilen reaksiyonlar esnasında amino gruplarını reaksiyondan uzak tutmak için yaygın kullanılan gruplara atıf yapmaktadır. Bu koruma gruplarına örnek olarak karbamatlar, amidler, alkil ve aril grupları, iminler ve yanı sıra, istenen amin grubunu yeniden oluşturmak için çıkarılabilecek birçok N-heteroatom türevi gösterilebilir. Belirli amino koruma grupları arasında Ac (asetil), trifloroasetil, ftalimid, Bn (benzil), Tr (trifenilmetil ya da tritil), benzilidenil, p-toluensülfonil, Pmb (p-metoksibenzil), Boc (tert-bütiloksikarbonil), Fmoc (9-florenilmetiloksikarbonil) ve Cbz (karbobenziloksi) vardır. Bir örnek olarak Ac (asetil), trifloroasetil, ftalimid, Bn (benzil), Tr (trifenilmetil ya da tritil), benzilidenil, p-toluensülfonil, Pmb (p-Metoksibenzil), Fmoc (9-Florenilmetiloksikarbonil) ve Cbz (Karbobenziloksi) gösterilebilir. Bu grupların ilave örnekleri aşağıda atıf yapılan referansta bulunabilir: Wuts, P. G. M. and Greene, T. W. (2006)

Frontmatter, in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. "Korunan amino" terimi, yukarıdaki amino koruma gruplarından biriyle sübstitüe edilen bir amino grubuna atıf yapmaktadır.

5

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "sübstitüe" terimi, en az bir hidrojen atomunun bir sübstitüentle ikame edildiği yukarıdaki gruplardan (örneğin, alkil, alkilen, alkenil, alkinil, sikloalkil, aril, heterosiklil ve heteroaril) herhangi birisi anlamına gelir. Bir okso sübstitüenti ("=O") söz konusu olduğunda, iki hidrojen atomu ikame edilir. Bu buluş bağlamında kullanılan "sübstitüentler" arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, halojen, hidroksi, okso, siyano, nitro, amino, alkilamino, dialkilamino, alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, alkoksi, sübstitüe alkil, tiyoalkil, haloalkil (perhaloalkil de dahil), hidroksialkil, aminoalkil, sübstitüe alkenil, sübstitüe alkinil, sübstitüe sikloalkil, aril, sübstitüe aril, heteroaril, sübstitüe heteroaril, heterosikl, sübstitüe heterosikl, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(=O)R^f$, $-NR^eC(=O)NR^eR^f$, $-NR^eC(=O)OR^f-NR^eSO_2R^f$, $-OR^e$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-OS(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2OR^e$ vardır; burada, R^e ve R^f simgeleri aynı ya da farklıdır ve birbirinden bağımsız olarak hidrojen, alkil, sübstitüe alkil, alkenil, sübstitüe alkenil, alkinil, sübstitüe alkinil, sikloalkil, sübstitüe sikloalkil, aril, sübstitüe aril, heteroaril, sübstitüe heteroaril, heterosikl, sübstitüe heterosikldir.

25

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "halo" ya da "halojen" terimi floro, kloro, bromo ya da iyodo anlamına gelir.

Bu dokümanda kullanıldığı anlamıyla "bir" sözcüğü bir veya daha fazla anlamına gelir.

Bu dokümanda "yaklaşık" bir değere ya da parametreye yapılan atıf, bu değerin veya parametrenin kendisine yönlendirilen ve bir yapıda, verilen değerin artı veya eksi %20'sine yönlendirilen yapıları içerir (ve tarif eder). Örneğin, "yaklaşık X" değerine atıf yapan tarif, "X" traifini kapsar.

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlar" ibaresi hem asit hem de baz ilave tuzlarını kapsar. Örnek tuzlar arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, sülfat, sitrat, asetat, oksalat, klorür, bromür, iyodür, nitrat, bisülfat, fosfat, asit fosfat, izonikotinat, laktat, salisilat, asit sitrat, tartrat, oleat, tannat, pantotenat, bitartrat, askorbat, süksinat, maleat, gentisinat, fumarat, glukonat, glukuronat, sakkarat, format, benzoat, glutamat, metansülfonat, etansülfonat, benzensülfonat, p-toluensülfonat ve pamoat (yani, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroksi-3-naftoat)) tuzları vardır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuz, bir asetat iyonu, bir süksinat iyonu ya da başka karşıt iyon gibi başka bir molekülün dahil edilmesini de kapsayabilir. Karşıt iyon, ana bileşik üzerindeki yükü stabilize eden herhangi bir organik ya da inorganik moiyyete olabilir.

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ilaveli tuzu", serbest bazların biyolojik etkinliklerini ve özelliklerini koruyan ve biyolojik açıdan ya da başka açılardan istenmeyen nitelikte olmayan, hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, karbonik asit ve fosforik asit gibi inorganik asitlerle ve formik asit, asetik asit, propionik asit,

glikolik asit, glukonik asit, laktik asit, piruvik asit, oksalik asit, malik asit, maleik asit, maloneik asit, süksinik asit, fumarik asit, tartarik asit, sitrik asit, aspartik asit, askorbik asit, glutamik asit, antranilik asit, benzoik asit, sinnamik asit, mandelik asit, embonik asit, fenilasetik asit, metansülfonik asit, etansülfonik asit, benzensülfonik asit, p-toluensülfonik asit ve salisiklik asit gibi organik asitlerin alifatik, sikloalifatik, aromatik, aralifatik, heterosiklik, karboksilik ve sülfonik sınıfları arasından seçilebilecek organik asitlerle oluşturulan tuzlara atıf yapmaktadır.

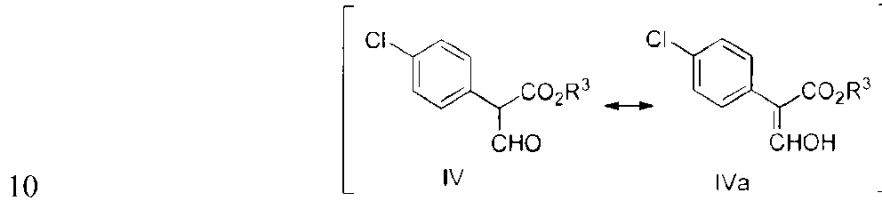
10

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir baz ilave tuzlar", sodyum, potasyum, lityum, amonyum, kalsiyum, magnezyum, demir, çinko, bakır, manganez ve alüminyum tuzları gibi inorganik bazlardan türetilenleri kapsar. Belirli baz ilaveli tuzlar arasında amonyum, potasyum, sodyum, kalsiyum ve magnezyum tuzları vardır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir toksik olmayan organik bazlardan türetilen tuzlar arasında primer, sekonder ve tersiyer aminler, doğada mevcut süstitüe aminler de dahil süstitüe aminler, siklik aminler ve bazik iyon değişim reçineleri, örneğin izopropilamin, trimetilamin, dietilamin, trietilamin, tripropilamin, etanolamin, 2-dietilaminoetanol, trometamin, disikloheksilamin, lizin, arginin, histidin, kafein, prokain, hidrabamin, kolin, betain, etilendiamin, glukozamin, metilglukamin, teobromin, purinler, piperizin, piperidin, N-etilpiperidin ve poliamin reçinelerinin tuzları vardır. Belirli organik toksik olmayan bazlar arasında izopropilamin, dietilamin, etanolamin, trometamin, disikloheksilamin, kolin ve kafein vardır.

25

"Tautomer" ya da "tautomerik form" terimi, bir düşük enerji bariyeri

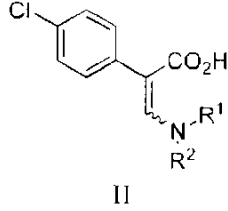
aracılığıyla karşılıklı dönüştürülebilen, farklı enerjilere sahip yapısal izomerlere atıf yapar. Örneğin, proton tautomerleri (prototropik tautomerler olarak da bilinir), keto-enol ve imin-enamin izomerizasyonları gibi, bir protonun migrasyonu aracılığıyla karşılıklı dönüşümleri kapsar. Valans tautomerleri, bağlanma elektronlarının bazılarının yeniden organizasyonu yoluyla karşılıklı dönüşümleri kapsar. Burada tarif edilen tautomerlerin bir örneği, aşağıda gösterilen formül IV ve IVa ile temsil edilen bileşiklerin iki tautomerini kapsar.



İlave spesifik tautomerler arasında etil 2-(4-klorofenil)-3-hidroksiakrilat ve etil 2-(4-klorofenil)-3-oksopropanoat vardır.

15 Bu dokümanda da açıklanan bileşikler, aksi belirtilmedikçe, yalnızca izotopik açıdan zenginleştirilmiş bir veya daha fazla atomun varlığında farklılık gösteren bileşikler kapsar. Örneğin, bir veya daha fazla hidrojen atomunun döteryum veya trityumla ikame edildiği ya da bir veya daha fazla karbon atomunun bir ^{13}C ya da ^{14}C karbon atomuyla ikame edildiği ya da bir veya daha fazla nitrojen atomunun bir ^{15}N nitrojen atomuyla ikame edildiği ya da bir veya daha fazla sülfür atomunun bir ^{33}S , ^{34}S ya da ^{36}S sülfür atomuyla ikame edildiği ya da bir veya daha fazla oksijen atomunun bir ^{17}O ya da ^{18}O oksijen atomuyla ikame edildiği bileşikler de burada açıklanmaktadır.

Bu buluşun bir özelliği, formül II ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun indirgenmesi:

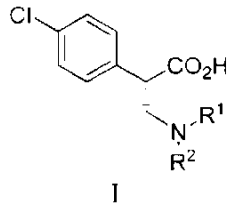


5

- burada:

R^1 ve R^2 simgeleri birbirinden bağımsız olarak hidrojen, C_1 - C_{12} alkil ya da bir amino koruma grubudur - ve böylece, formül I ile temsil edilen bir bileşiğin:

10

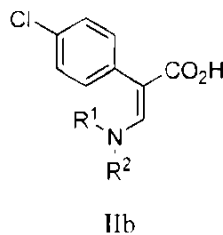


ya da onun bir tuzunun oluşturulması basamağından oluşan bir prosesi kapsar.

15

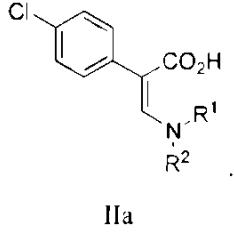
Bu buluşun belirli yapılarında, formül II ile temsil edilen bir bileşiğin indirgenmesi prosesi, formül IIb ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun indirgenerek formül I ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması basamağını kapsar:

20



Bu buluşun belirli yapılarında, formül II ile temsil edilen bir bileşiğin indirgenmesi prosesi, formül IIa ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun indirgenerek formül I ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması basamağını kapsar:

5



Formüller II, IIa ya da IIb'nin belirli yapılarında, R^1 simgesi izopropildir ve R^2 simgesi bir amino koruma grubu, örneğin Boc grubudur.

10

Bu buluşun belirli yapılarında, indirgeme prosesi, formül II, IIa ya da IIb ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun bir indirgeyici ajanla temas ettirilmesi basamağını kapsar.

15

İndirgeyici ajanlar (örneğin, formül I ile temsil edilen bir bileşiğin hazırlanmasında kullanılanlar), bir alkeni indirgeyebilen bir indirgeyici ajanı kapsar. İndirgeyici ajan, (örneğin, formül II, IIa ya da IIb ile temsil edilen alkenin formül I'e) asimetrik indirgemeyi destekler. Örneğin, hidrojen ya da hidrit transferi yapabilen bir reaktif, hidrojen ya da hidrit transferi reaksiyonunun stereoselektivitesini arttıran ya da yönlendiren bir ajanla, örneğin bir stereoselektif katalizörle veya enzimle bağlantılı olarak kullanıldığında, indirgeyici ajan, bir veya daha fazla bileşik ya da bileşen içerebilir. Sonuçta, bu buluşun bir özelliğinde, indirgeyici ajan, hidrojen ya da hidrit transferi

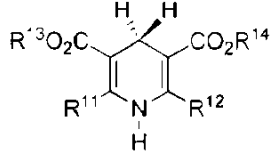
20

25

yapabilen bir ajan ve hidrojen ya da hidrit transferi reaksiyonunun stereoselektivitesini arttıran ya da yönlendiren bir ajan içeren bir stereoselektif indirgeyici reaktifi kapsar. Bu buluşun bir özelliğinde, hidrojen ya da hidrit transferi reaksiyonunun stereoselektivitesini arttıran ya da yönlendiren ajan, geçiş metali katalizörü içerir. Bu buluşun bir özelliğinde, hidrojen ya da hidrit transferi reaksiyonunun stereoselektivitesini arttıran ya da yönlendiren ajan, bir enzim içerir.

Bu buluşun belirli yapılarında, indirgeyici ajan, bir metal katalizörü ve hidrojen kaynağı içerir. Bu buluşun belirli yapılarında, metal katalizörü, bir rutenyum, rodyum ya da paladyum katalizörü içerir. Bu buluşun belirli yapılarında, metal katalizörü, [(S)-BINAPRuCl(benzen)]Cl içerir.

Hidrojen kaynakları arasında hidrojen gazının yanı sıra, su (isteğe bağlı olarak format ya da asetat tuzları, örneğin sodyum format içerir), diimid, hidrazin (ya da hidrazin hidrat), alkoller, örneğin metanol, etanol ve izopropanol, sikloalkenler, örneğin sikloheksen, sikloheksadien, dihidronaftalen ve dihidroantrasen, organik asitler (isteğe bağlı olarak bir amin, örneğin trimetil ya da trietilamin içerir), örneğin formik asit, asetik asit ya da fosforik asit, silanlar, örneğin HSiR_3 (burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak bir alkil grubu, örneğin HSiMe_3 ve HSiEt_3 'tür), NADH, NADPH, FADH_2 , amonyum tuzları, örneğin amonyum format ve amonyum klorür ve Hantzsch esterleri, örneğin aşağıda gösterilen formülle temsil edilenler de dahil olmak üzere transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılan başka kaynaklar vardır:



burada, R^{11} , R^{12} , R^{13} ve R^{14} simgeleri birbirinden bağımsız olarak alkildir (Belirli örneklerde: R^{11} ve R^{12} simgeleri metildir ve R^{13} ve R^{14} simgeleri etildir; R^{11} ve R^{12} simgeleri metildir ve R^{13} ve R^{14} simgeleri bütildir; R^{11} simgesi metildir, R^{12} simgesi izopropildir ve R^{13} ve R^{14} simgeleri metildir; R^{11} ve R^{12} simgeleri metildir, R^{13} simgesi metildir ve R^{14} simgesi t-bütildir; R^{11} ve R^{12} simgeleri metildir ve R^{13} ve R^{14} simgeleri metildir; R^{11} ve R^{12} simgeleri metildir ve R^{13} ve R^{14} simgeleri izobütildir; R^{11} ve R^{12} simgeleri metildir ve R^{13} ve R^{14} simgeleri allildir.

Bu buluşun belirli yapılarında, formül II, IIa ya da IIb ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun bir indirgeyici ajanla reaksiyona sokularak formül I ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun elde edilmesi prosesi, bir katalitik indirgeme reaksiyonuyla gerçekleştirilir; burada, katalizör, bir veya daha fazla kiral merkez oluşturmak için bir metal katalizörünü, örneğin bir rutenyum katalizörünü, bir rodyum katalizörünü ya da bir paladyum katalizörünü kapsar. Metal katalizörlerine örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, RuL_3X (burada, X simgesi bir halojen, örneğin Cl'dir) ya da RhL_3Cl 'dir, ki burada, L simgesi bir fosfin ligandı, örneğin PR_3 'tür - burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, aril ya da heterosiklilidir ve burada, R simgesi birbirinden bağımsız olarak ve isteğe göre süstitüe edilir, örneğin $[RhCl(PPh_3)_3]$ 'tür.

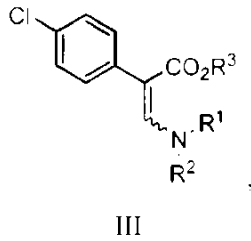
Metal katalizörü ligandlarına örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, DIOP, DIPAMP, BINAP, TolBINAP, XylBINAP, BPPFOH, BPPM, BICHEP, BPPFOH, BICHHEP, BIPHEP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, MOD-DIOP, CyDIOP, BCPM, MCCPM, NORPHOS, PYRPHOS (DEGUPHOS), BDPP (SKEWPHOS), Me-DuPhos, Et-DuPhos, iPr-DuPhos, Me-BPE, Et-BPE, iPr-BPE, o-Ph-HexaMeO-BIPHEP, RoPHOS, KetalPhos, BASPHOS, Me-PennPhos, BINAPHANE, BICP, DIOP, BDPML, T-Phos, SK-Phos, EtTRAP, PrTRAP, PrTRAP, BuTRAP, PhTRAP, Josiphos, PPF-tBu₂, Xyliphos, FerroPHOS, FERRIPHOS, TaniaPhos, f-KetalPHos, Et-FerroTANE, t-Bu-BISP, Ad-BisP, Cy-BisP, t-Bu-MiniPhos, Cy-MiniPhos, iPr-MiniPhos, TangPhos, BIPNOR, Binapin, simetrik olmayan BisP, [2,2]PHANEPHOS, Ph-o-NAPHOS, spirOP, BINAPO, Ph-o-BINAPO, DIMOP ve “Chi, Y, et. al, Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions, Ed. Evans, P.A., Wiley, 2005, Chapter 1” referansında tarif edilen başka metal katalizörleri gösterilebilir. Metal katalizörlerine örnek olarak, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, [(S)-BINAPRuCl(benzen)]Cl, [(R,R)TsDACH Ru(p-simen)Cl] ve [(R,R)Teth-TsDPEN RuCl] ya da (R,R)Me₂NSO₂DPEN ve [RhCp*Cl₂]₂ gösterilebilir. Başka bir örnekte, katalizör, bir heterojen hidrojenasyon katalizörü, örneğin karbon üzerinde paladyum ya da alüminyum oksit üzerinde paladyumdur. Bir örnekte, katalizör, cis izomeri oluşturmak için %5 Pd/C Tipi A405038 ya da %5 Pd/Al₂O₃ Tipi A302011’dir. Örneğin, istenen stereoselektivite, reaksiyon hızı ve turnover bazında tarama yapılarak uygun başka katalizör de tanımlanabilir. İndirgeyici ajan, uygun herhangi bir hidrojen kaynağı ya da hidrit kaynağı, örneğin formik asit ya da bir boron indirgeyici ajan ya da hidrojen gazı da

içerebilir.

Bazı örneklerde, magnezyum, sodyum, rutenyum(II), rodyum(III), iridyum(III), nikel, platinyum, paladyum ya da bunların bir
5 kombinasyonunu kapsayan bir metal katalizörüyle kombinasyon halinde hidrojen kaynağı kullanılır.

Bu buluşun başka bir özelliği, formül II, IIa ya da IIb ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun indirgenmesi basamağını
10 kapsayan prosese göre üretilen formül I ile temsil edilen bileşiği ya da onun bir tuzunu kapsar.

Buluşun başka bir yapısı, formül III ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun hidrolize tabi tutularak formül II ile temsil edilen bir
15 bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması basamağını içeren bir prosesi kapsar:

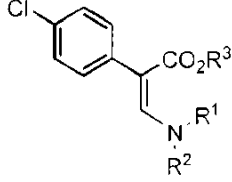


20 burada:

R^3 simgesi isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş $C_1 - C_{12}$ alkildir.

Bu buluşun belirli yapılarında, formül III ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun hidrolize tabi tutularak formül II ile temsil edilen
25 bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması prosesi, formül IIIa

ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun hidrolize tabi tutulması basamağını kapsar.

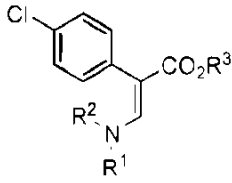


IIIa

5

Bu buluşun belirli yapılarında, formül III ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun hidrolize tabi tutularak formül II ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması prosesi, formül IIIb ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun hidrolize tabi tutulması basamağını kapsar.

10



IIIb

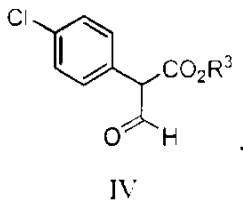
Bu buluşun belirli yapılarında, formül III ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun hidrolize tabi tutularak formül II ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması prosesi, formül III ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun aköz bazla temas ettirilmesi basamağını kapsar. Aköz baz arasında, örneğin, baz ve suyun bir karışımı vardır. Hidroliz için kullanılan baz, hidroksit bazını kapsar. Hidroliz için kullanılan hidroksit bazına örnek olarak sodyum hidroksit, potasyum hidroksit ve amonyum hidroksit gösterilebilir. Hidrolize etme reaksiyonu, ayrıca, isteğe bağlı olarak, eterler, örneğin

15

20

tetrahidrofuran ve MTBE ve alkoller, örneğin metanol, etanol, izopropanol, butanol ve t-bütil alkol de dahil reaksiyonu kolaylaştırmak için kullanılan eş-çözücüler ve bunların kombinasyonlarını da kapsar. Bu buluşun belirli yapılarında, hidrolize etme reaksiyonu, eter, alkol ve sudan oluşan bir karışım içinde, 5 örneğin THF, metanol ve sudan oluşan bir karışım içinde (örneğin, her birinin hacim itibariyle eşit miktarda kullanıldığı bir karışım içinde) gerçekleştirilir.

- 10 Bu buluşun başka bir özelliği, formül III ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun hidrolize tâbi tutulması basamağını kapsayan proses göre üretilen formül II ile temsil edilen bileşiği ya da onun bir tuzunu kapsar.
- 15 Buluşun başka bir yapısı, formül IV ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun veya tautomerinin:



- 20 $-NHR^1R^2$ ile ya da onun bir tuzuyla reaksiyona sokularak formül III ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun üretilmesi basamağını içeren bir yöntemi kapsar.

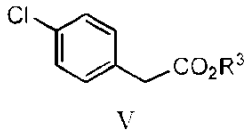
Bu buluşun belirli yapılarında, $-NHR^1R^2$ bileşiği $-NH(C_1-C_{12}\text{alkil})$ bileşiğidir. Bu buluşun belirli yapılarında, $-NHR^1R^2$ bileşiği NH_3 ya 25 da onun bir tuzudur. Bu buluşun belirli yapılarında, $-NHR^1R^2$ bileşiği,

format, karbonat, hidroksit, asetat, bromür, karbamat, sülfat, klorür, florür, nitrat, fosfat ve tiyosülfat arasından seçilen bir NH_3 tuzudur. Bu buluşun belirli yapılarında, $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ bileşiği amonyum formattır. Bu buluşun belirli yapılarında, $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ bileşiği $-\text{NH}(\text{izopropil})$ bileşiğidir.

Bu buluşun başka bir özelliği, formül IV ile temsil edilen bileşiğin ya da onun bir tuzunun veya tautomerinin $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ ile ya da onun bir tuzuyla reaksiyona sokulması basamağından oluşan prosese göre üretilen formül III ile temsil edilen bileşiği ya da onun bir tuzunu kapsar.

Buluşun başka bir yapısı, formül V ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun:

15



bazik koşullar altında HCO_2R^4 ile - burada, R^4 simgesi isteğe bağlı olarak süstitüe edilen $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ alkildir - ya da onun bir tuzuyla temas ettirilerek formül IV ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun oluşturulması basamağından oluşan bir prosesi kapsar.

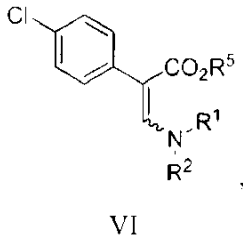
Bu buluşun belirli yapılarında, R^4 simgesi $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkildir. Bu buluşun belirli yapılarında, R^4 simgesi etildir.

Bu buluşun belirli yapılarında, bazik koşullar, bir non-nükleofilik bazı kapsar. Bu buluşun belirli yapılarında, baz, hidroksit, alkoksit, lityum

alkil bazları ya da lityum amid bazlarını kapsar. Bu buluşun belirli yapılarında, baz, lityum diizopropilamid, t-bütil lityum, sodyum t-bütoksit, potasyum t-bütoksit, amonyum t-bütoksit, sodyum hidroksit, potasyum hidroksit ya da amonyum hidroksiti kapsar. Bu buluşun
 5 belirli yapılarında, baz, potasyum t-bütoksidi kapsar. Bu buluşun belirli yapılarında, bazik koşullar, ek olarak, alkoller, eterler, amidler ya da uygun başka çözücüler ya da bunların kombinasyonları arasından seçilen bir polar çözücü gibi çözücüyü kapsar. Örneğin, eter ya da alkol çözücüler kullanılır ve bunlara örnek olarak dietil eter,
 10 MTBE, metanol, etanol ya da izopropanol gösterilebilir. Bir örnekte, çözücü MTBE'dir.

Bu buluşun başka bir özelliği, formül V ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun bir tuzunun bazik koşullar altında HCO_2R^4 ile - burada,
 15 R^4 simgesi isteğe bağlı olarak süstitüe edilen $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ alkildir - ya da onun bir tuzuyla temas ettirilmesi basamağından oluşan bir prosese göre üretilen formül IV ile temsil edilen bileşiği ya da onun tuzunu kapsar.

20 Buluşun başka bir yapısı, formül VI ile temsil edilen bir bileşiği:

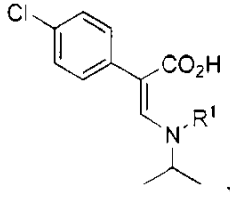


ya da onun tuzunu kapsar; burada:

25 R^1 simgesi hidrojen ya da t-bütiloksikarbonildir; R^2 simgesi $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ alkildir ve R^5 simgesi hidrojen ya da $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ alkildir.

Formül VI'nın belirli yapılarında, R^1 simgesi hidrojen; R^2 simgesi izopropildir ve R^5 simgesi hidrojen ya da etildir.

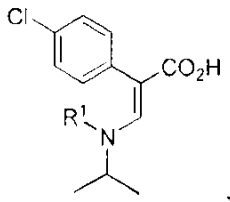
Bu buluşun belirli yapılarında, formül VI ile temsil edilen bileşik,
5 formül VIa ile temsil edilen bir bileşiği:



VIa

ya da onun bir tuzunu kapsar; burada, R^1 simgesi hidrojen ya da t-
10 bütüloksikarbonildir.

Bu buluşun belirli yapılarında, formül VI ile temsil edilen bileşik,
formül VIb ile temsil edilen bir bileşiği:



VIb

15

ya da onun bir tuzunu kapsar; burada, R^1 simgesi hidrojen ya da bir amino koruma grubudur.

20 Bu buluşun belirli yapılarında, formül Va'da R^1 simgesi, t-bütüloksikarbonildir. Bu buluşun belirli yapılarında, formül Va'da R^1 simgesi hidrojen.

Formüller I - III'ün belirli yapılarında, R^1 simgesi bir amino koruma grubudur.

Formüller I - III'ün belirli yapılarında, R^2 simgesi bir amino koruma grubudur. Bu buluşun belirli yapılarında, R^1 ve R^2 simgeleri birbirinden bağımsız olarak bir amino koruma grubudur. Bu buluşun belirli yapılarında, R^2 simgesi Boc amino koruma grubudur. Bu buluşun belirli yapılarında, R^1 ve R^2 simgeleri Boc amino koruma grubudur.

10

Formüller I-III ve VI'nın belirli yapılarında, R^2 simgesi C_1 - C_{12} alkildir. Bu buluşun belirli yapılarında, R^1 simgesi hidrojenidir ve R^2 simgesi C_1 - C_{12} alkildir.

15 Formüller I - III ve VI'nın belirli yapılarında, R^2 simgesi izopropildir. Bu buluşun belirli yapılarında, R^1 simgesi hidrojenidir ve R^2 simgesi izopropildir. Bu buluşun belirli yapılarında, R^1 simgesi hidrojenidir ve R^2 simgesi amino koruma grubudur. Bu buluşun belirli yapılarında, R^1 simgesi hidrojenidir ve R^2 simgesi Boc amino koruma grubudur.

20

Formüller I - III ve VI'nın belirli yapılarında, R^1 simgesi tert-bütilloksikarbonildir ve R^2 simgesi izopropildir.

Formüller I - III'ün belirli yapılarında, R^1 ve R^2 simgeleri tert-bütilloksikarbonildir.

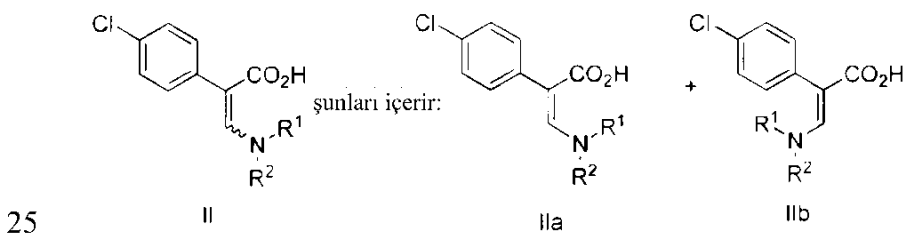
25

Bu buluşun belirli yapılarında, amino koruma grubu, asetil, trifloroasetil, ftalimid, benzil, trifenilmetil, benzilidenil,

p-toluensülfonil, p-metoksibenzil, tert-bütiloksikarbonil, 9-florenilmetiloksikarbonil ve karbobenziloksi arasından seçilir.

Burada detaylı açıklanan bileşikler, bir veya daha fazla kiral merkeze sahip olabilir. Bu doğrultuda, istenirse, bu bileşikler, saf stereoizomerler olarak (örneğin, münferit enantiomerler ya da diastereomerler olarak ya da stereoizomer açısından zenginleştirilmiş karışımlar olarak) hazırlanabilir ya da izole edilebilir. Bu stereoizomerlerin (ve zenginleştirilmiş karışımların) hepsi, aksi belirtilmedikçe, bu buluşun kapsamına dahil edilir. Saf stereoizomerler (ya da zenginleştirilmiş karışımlar), örneğin sektörde iyi bilinen optik olarak aktif başlangıç malzemeleri ya da stereoselektif reaktifler kullanılarak hazırlanabilir. Alternatif olarak, bu bileşiklerin rasemik ya da stereoizomer açısından zenginleştirilmiş karışımları, örneğin kiral kolon kromatografisi, kiral rezolüsyon ajanları ve benzerleri kullanılarak ayrılabilir.

Burada detaylı açıklanan bileşikler, konfigürasyonel ya da cis/trans izomerlerinin karışımları olarak mevcut olabilir. Örneğin, formüller II, III ve VI ile temsil edilen bileşikler, dalgalı çizgiyle gösterildiği gibi (E) ve (Z) izomerlerinin karışımlarını içerirler. Örneğin, formül II ile temsil edilen bileşikler, aşağıda gösterildiği gibi, aksi belirtilmedikçe, formül IIa ((Z) izomeri) ve IIb ((E) izomeri) karışımlarını içerirler.

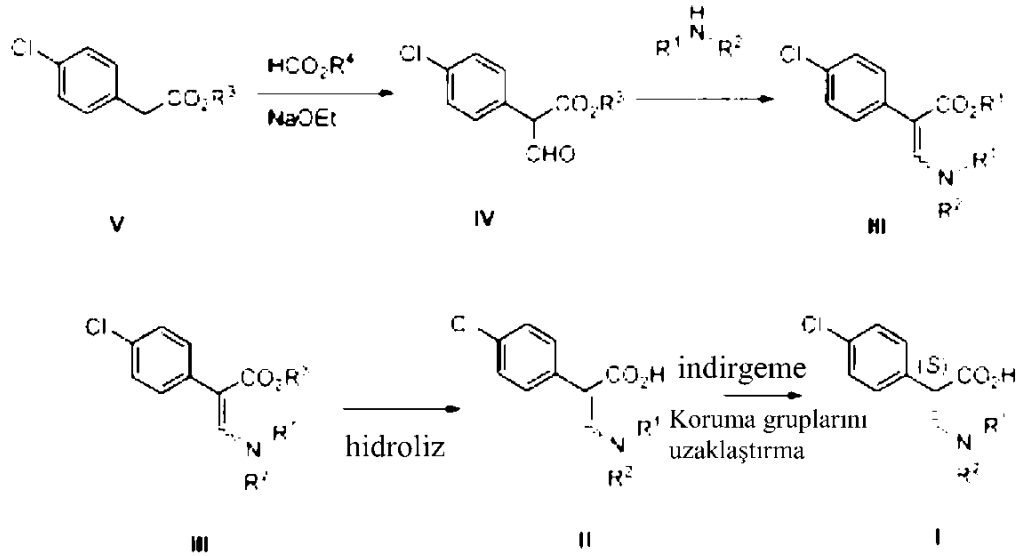


Açıklayıcı amaçlar için, Şema 1, bu buluşa konu olan bileşikler ve aynı zamanda, kilit ara ürünleri hazırlama amacına yönelik genel bir yöntemi göstermektedir. Tek tek reaksiyon adımlarının daha ayrıntılı bir açıklaması için, aşağıda verilen Örnekler bölümüne bakınız.

- 5 Sektörde bilgi ve beceri sahibi kişiler, buluş konusu bileşikler sentezlemek için başka sentez yollarının da kullanılabileceğini anlayacak ve takdir edeceklerdir. Spesifik başlangıç malzemeleri ve reaktifler Şemada gösterilmesine ve aşağıda açıklanmasına rağmen, çeşitli farklı türevler ve/veya reaksiyon koşulları sağlamak amacıyla
- 10 başka başlangıç malzemeleri ve reaktifler, bunların yerlerini kolaylıkla alabilirler. Ek olarak, aşağıda tarif edilen yöntemlerle hazırlanan bileşiklerin çoğu, bu açıklama ışığında ve sektörde bilgi ve beceri sahibi kişilerin iyi bildikleri geleneksel kimya teknikleri kullanılarak ilaveten modifiye edilebilir.

15

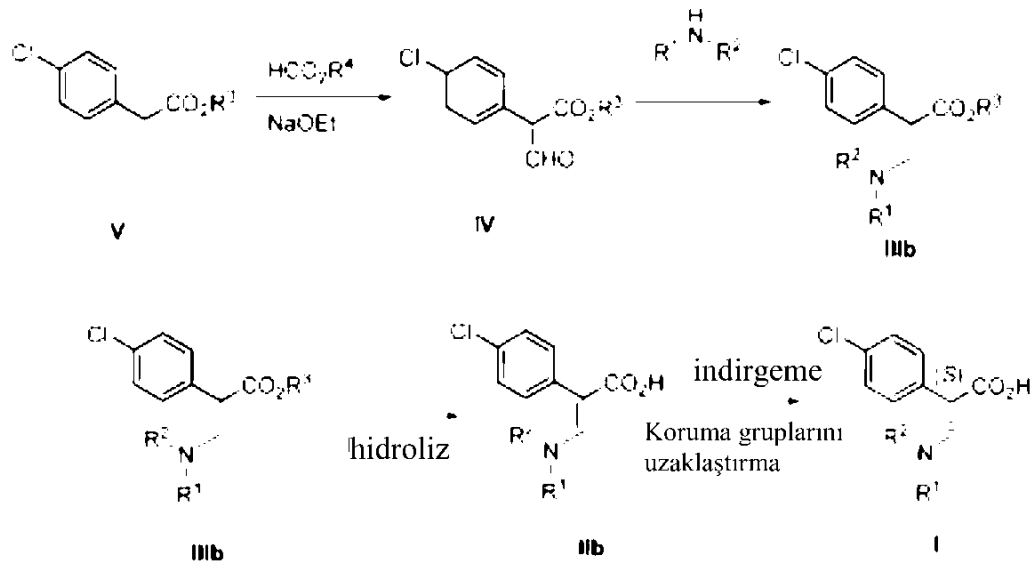
Şema 1



Şema 1, formül I ile temsil edilen bileşikler hazırlama amacına yönelik genel yöntemleri göstermektedir. Bileşik V, bir

HC(O)OR⁴ bileşiğiyle yoğunlaştırılarak formül IV ile temsil edilen bileşikler oluşturulur. IV bileşiklerinin bir HNR¹R² aminiyle ilaveten yoğunlaştırılması basamağı, formül III ile temsil edilen bileşikleri oluşturur. Formül III ile temsil edilen bileşiklerde R¹ simgesi hidrojen olduğunda, (örneğin, R¹ ya da R² simgelerinin birbirinden bağımsız olarak bir amino koruma grubu, örneğin Boc olduğu durumlarda) formül III ile temsil edilen korunmuş bileşikler oluşturmak için ilave amin koruması yapılabilir ve bunu takiben, ester hidrolizi gerçekleştirilerek formül II bileşikler oluşturulabilir. Formül II bileşiklerinin asimetrik indirgenmesi, formül I bileşiklerini verir. R¹ ve/veya R² simgesi bir amino koruma grubu, örneğin bir Boc grubu olduğunda, formül I ile temsil edilen bileşiğin opsiyon ilave koruma gruplarını uzaklaştırma basamağına tâbi tutulması, formül I bileşiklerinin elde edilmesine yol açar; burada, R¹ ve/veya R² simgeleri hidrojenidir.

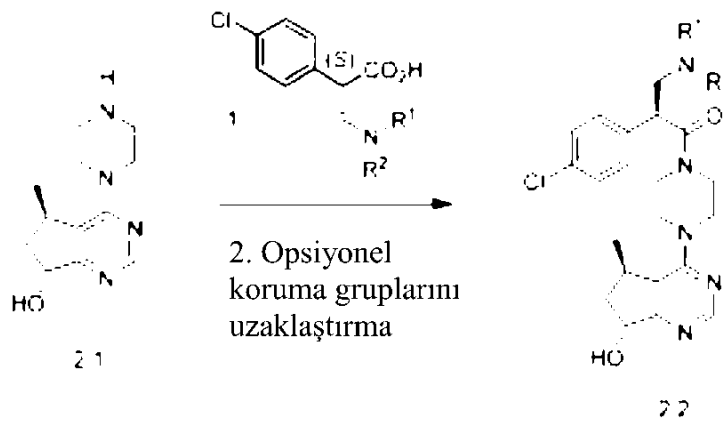
Şema 2



Şema 2, formül II ile temsil edilen bileşikleri hazırlama amacına yönelik alternatif genel yöntemleri göstermektedir; burada, IIb ve IIb bileşiklerinin (E)-izomeri kullanılır.

- 5 Bu buluşun başka bir özelliği, Mitchell ve arkadaşlarına ait olan ve 22 Kasım 2011'de yayınlanan 8.063.050 numaralı ABD Patentinde tarif edilen AKT inhibitörleri gibi, farmasötik açıdan aktif bileşikleri hazırlamak amacıyla ara ürünler olarak formül I bileşiklerinin kullanılmasını sunar. Örneğin, aşağıda Şema 2'de gösterildiği gibi ve
- 10 22 Kasım 2011 tarihinde yayınlanan 8.063.050 numaralı ABD patentinde, örneğin Örnek 14'te tarif edildiği gibi, (S)-2-(4-klorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-siklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-on hazırlamak amacıyla formül I ile temsil edilen bileşikler
- 15 kullanılabilir.

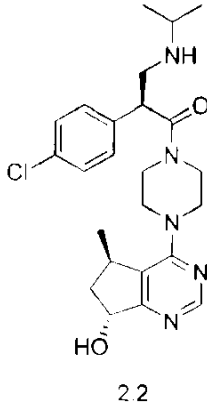
Şema 2



- Şema 2, formül 2.2 ile temsil edilen bileşikleri hazırlama amacına yönelik bir yöntemi göstermektedir. ABD Patent No. 8.063.050'de tarif edildiği gibi hazırlanan Formül 2.1 ile temsil edilen bileşikler,
- 20

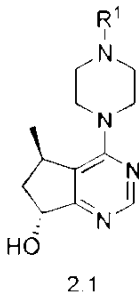
örneğin R^1 simgesinin izopropil olduğu ve R^2 simgesinin Boc olduğu bir formül I bileşiğiyle açillenerek bir amid elde edilebilir ve bu da, örneğin Boc koruma grubunun uzaklaştırılması yoluyla opsiyonel fonksiyonallazasyonun ardından, örneğin, formül 2.2 bileşikleri, 5 örneğin (S)-2-(4-klorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-siklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-on verir; burada, R^1 simgesi izopropildir ve R^2 simgesi hidrojenidir.

- 10 Bu buluşta ayrıca formül 2.2 ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun üretilmesi amacına yönelik olan ve

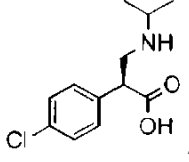


formül 2.1 ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun:

15



formül Ia ile temsil edilen bir bileşikle:



Ia

- 5 ya da onun tuzuyla reaksiyona sokulması ve böylece, formül 2.2 ile temsil edilen bir bileşiğin oluşturulması basamağını kapsayan bir proses de açıklanmaktadır.

- 10 Bu buluşta ayrıca formül 2.1 ile temsil edilen bir bileşiğin ya da onun tuzunun formül Ia ile temsil edilen bir bileşikle ya da onun tuzuyla reaksiyona sokulması basamağından oluşan prosese göre üretilen formül 2.2 ile temsil edilen bir bileşik ya da onun tuzu da tarif edilmektedir.

- 15 Burada detaylı tarif edildiği gibi olan bir bileşiği ya da onun bir tuzunu içeren bileşimler de mümkündür. Bu buluşun bir özelliğinde, formül VI ile temsil edilen bir bileşiği ya da onun bir tuzunu içeren bir bileşim sunulmaktadır. Belirli bir varyasyonda, bileşim, formül VIa ile temsil edilen bir bileşiğin bir tuzunu içerir. Belirli bir varyasyonda, 20 bileşim, formül VIb ile temsil edilen bir bileşiğin bir tuzunu içerir.

ÖRNEKLER

- 25 Bu buluş, aşağıda verilen örneklere atıf yapılarak daha iyi anlaşılabilir; bu örnekler yalnızca detaylı açıklama ve örneklendirme

amacıyla sunulmuştur ve buluşun kapsamını sınırlandırmaları hedeflenmemektedir.

Burada kullanılan kısaltmalar aşağıda açıklandığı gibidir:

5

AcOH: Asetik asit

Aq.: aköz

DIPA: diizopropilamin

DIPEA: diizopropiletilamin

10

MTBE: metil t-bütil eter

MsDPEN: N-metansülfonil-1,2-difeniletildiamin

TsDACH: N-(p-toluensülfonil)-1,2-diaminosikloheksan

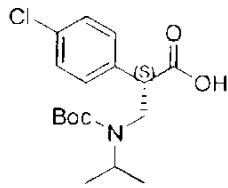
Dppp: 1,3-Bis(difenilfosfino)propan

PhME: toluen

15

DBU: 1,8-Diazobisiklo[5,4,0]undek-7-en

Örnek 1



20

(S)-3-((tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)propanoik asit

(E)-etil 3-((tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-2-(4-

25

klorofenil)akrilat. MTBE (189 L) içinde etil format (123,9 L, 1538,9 mol) çözeltisine, etil 4-klorofenilasetat (120 kg, 604,1 mol) ilave edildi. Karışım, 15 - 30°C sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı ve

ardından, dahili sıcaklık 5°C seviyesinin altında tutularak, MTBE (1215,8 L) içinde bir t-BuOK (136,8 kg, 1219,1 mol) karışımı ilave edildi. Karışım 0 - 10°C arasında sıcaklıkta 1,5 saat süreyle karıştırıldı. Dahili sıcaklık 10°C seviyesinin altında tutularak, bir

5 hidroklorik asit aköz çözeltisine (%35, 560 L H₂O içinde 99,8 L), reaksiyon karışımı ilave edildi. Nihai pH = 2 seviyesinde gözlemlenene kadar, karışım 0 - 10°C arasında sıcaklıkta 30 dakika süreyle karıştırıldı. Katmanlar ayrıldı ve organik tabaka, %25 NaCl çözeltisiyle (496 L) yıkandı. Karışım -5°C sıcaklığa kadar soğutuldu

10 ve ardından, sıcaklık <10°C seviyesinde tutularak, izopropilamin (107,2 L, 1251,9 mol) ve AcOH (70,5L, 1233,3mol) yavaş yavaş ilave edildi. Karışım 0 - 10°C sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı ve ardından, organik tabaka, H₂O (760 L), %15 aköz Na₂CO₃ (424 L) ve daha sonra, %25 aköz NaCl'yle (650 L) yıkandı. Aköz tabaka ayrıldı

15 ve organik çözeltiye, DMF (443 L) ve DMAP (14,4 kg, 117,9 mol) ilave edildi. Daha sonra, karışım 60 - 65°C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve ardından, 24 saat boyunca yavaş yavaş (Boc)₂O (951,6 L, 4142 mol), DMF (228,6 L) ve trietilamin (263,0 L, 1821,8 mol) ilave edildi. ~6 saat süreyle karıştırma işleminden sonra, karışım oda sıcaklığına kadar

20 soğutuldu ve MTBE (1434 L), su (1010 L) ve %10 aköz sitrik asit (938 L) ilave edildi. Aköz tabaka ayrıldı ve karışım, %25 aköz NaCl ile (984 L) yıkandı. Daha sonra, sıcaklık 50°C seviyesinin altında tutularak minimum çalışma hacmine (~240 L) kadar distilasyon yoluyla organik tabaka konsantre edildi. Daha sonra, organik tabaka 0

25 - 5°C sıcaklıkta 5 saat süreyle karıştırıldı ve filtrelendi. Filtre keki, heptanla (20,6 L) yıkandı ve kurutularak beyaz renkte bir katı formunda (E)-etil 3-((tert-butoksikarbonil)(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilat (148,55 kg, üç basamak boyunca %63 verim) elde

edildi.

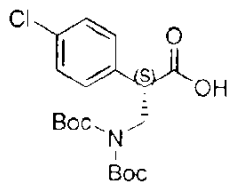
(E)-3-(tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilik asit. Oda sıcaklığında karıştırılmış bir H₂O (252 L), NaOH (58,25 kg, 1456 mol) ve EtOH (383,5 L) karışımına, (E)-etil 3-((tert-butoksikarbonil)(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilat (133,5 kg, 362,9 mol) ilave edildi. Karışım, berrak bir çözelti oluşana kadar 2,5 saat süreyle 40 - 45°C sıcaklığa ısıtıldı. Karışım, sıcaklık 50°C seviyesinin altında tutularak minimum çalışma hacmine kadar konsantre edildi. Daha sonra, bu karışım, 10 - 25°C sıcaklığa kadar soğutuldu ve nihai pH = 2~4 seviyesi elde edilene kadar, bir HCl çözeltisi ilave edildi (2N HCl'den 842 L ve %35 HCl'den 11 L). Aköz tabaka ayrıldı ve organik tabaka, %25 aköz NaCl ile (810 L) yıkandı. Bir yandan distile edilerek n-Heptan ilave edildi ve böylece, bir süspansiyon oluşturuldu. Ürün toplandı ve n-heptanla yıkandı ve 40 - 45°C sıcaklıkta ~10 saat süreyle kurutuldu ve böylece, HPLC yöntemiyle tayin edildiği gibi %99,9 A saflığa sahip 110,7 kg (%90,5 verim) (E)-3-(tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilik asit elde edildi. Tekli kristal x-ışını analizi kullanılarak E-konfigürasyonu teyit edildi (Bakınız Şekil 1).

(S)-3-(tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)propanoik asit. Tamamen temizlenmiş reaktörün içine, (E)-3-(tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilik asit (33 kg, 84,7 mol), EtOH (164,6 L), LiBF₄ (0,462 kg, 4,9 mol) yüklendi ve [(S)-BINAPRuCl(benzen)]Cl (0,043 kg, 0,049 mol) ilave edildi. Karışım gazdan arındırıldı ve sonra, HPLC yoluyla IPC, herhangi bir başlangıç malzemesinin kalmadığını gösterene kadar,

hidrojen (3,0 - 3,5 MPa) altında 24 - 26 saat süreyle karıştırıldı.

Bir (S)-3-(tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-2-(4-klorofenil) propanoik asit bileşiği çözeltisi (680 kg EtOH içinde 138,7 kg EtOH
5 çözeltisinde ~ %20 esey), 50°C seviyesinin altında sıcaklıkta 139-277 L'ye kadar konsantre edildi ve buna, EtOAc (999 L) ilave edildi. Karışım, %25 aköz NaCl'yle (700 L x 3) yıkandı ve ardından, organik tabaka, 50°C seviyesinin altında sıcaklıkta 555 - 694 L'ye kadar konsantre edildi. Çözeltiye, silika tiyol (8,30 kg) ilave edildi ve
10 karışım, 45 - 50°C sıcaklıkta 14 saat süreyle karıştırıldı. 10 - 30°C sıcaklığa kadar soğutma işleminden sonra, karışım filtrelendi ve EtOAc'yle (40 L) yıkandı. Filtrat, 50°C seviyesinin altında sıcaklıkta 139 L'ye kadar konsantre edildi ve bir süspansiyon oluşturmak amacıyla kesintisiz distilasyon yapılarak alikotlar halinde n-heptan
15 (485 L x 2) eklendi. Süspansiyon, 45 - 50°C sıcaklıkta 1,5 saat süreyle karıştırıldı ve -5 ilâ 5°C sıcaklıkta 12 - 16 saat süreyle karıştırıldı. Ürün filtrasyonla toplandı ve n-heptanla (229 L x 4) yıkandı. Filtre keki, 45 - 50°C sıcaklıkta 10 saat süreyle kurutuldu ve böylece, beyaz renkte bir katı formunda (S)-3-(tert-butoksikarbonil(izopropil)amino)-
20 2-(4-klorofenil)propanoik asit bileşiği (126,29 kg, %91 verim ve > %99 ee) elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,33 (s, 4H), 3,7-3,73 (3H), 3,44 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,07-1,09 (d, 3H), 0,96-0,98 (d, 3H).

25 Örnek 2



(S)-3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-klorofenil)propanoik asit

Etil 2-(4-klorofenil)-3-oksopropanoat. MTBE (1,0 L, 10 vol) içinde
 5 4-etil 2-(4-klorofenil)asetat (100 g, 0,51 mol, 1,0 eşdeğeri) çözeltisi
 içeren nitrojen püskürtülmüş, fırında kurutulmuş, yuvarlak tabanlı bir
 kaba, 0°C sıcaklıkta alikotlar halinde t-BuOK (113,0 g, 1,0 mol, 2,0
 eşdeğeri) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C sıcaklıkta 15 dakika
 süreyle karıştırıldı ve ardından, etil format (101,7 mL, 1,3 mol, 2,5
 10 eşdeğeri) damla damla eklendi. Reaksiyon, HPLC yöntemiyle izlendi
 (LCMS (m/z): $[M]^+$ yoluyla IPC, 226,9 değeri gösterir). Reaksiyon
 karışımı, 0 - 10°C sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı ve ardından,
 soğuk 2N aköz HCl içine konularak söndürüldü. Organik faz ayrıldı
 ve tuzlu suyla (3 x 300 mL) yıkandı. İndirgenmiş basınç altında
 15 organik fazın konsantrasyonu, izomelerin atanmamış bir karışımı (etil
 2-(4-klorofenil)-3-oksopropanoat / etil 2-(4-klorofenil)-3-
 hidroksiakrilatın ~1:1 karışımı) olarak ve kahverengi renkte yağ
 formunda ham ürün (91 g, %81 verim) elde edildi. Ham ürün karışımı,
 ilave saflaştırma basamağına tâbi tutulmadan doğrudan doğruya bir
 20 sonraki basamakta kullanıldı.

Etil 3-amino-2-(4-klorofenil)akrilat.

EtOH (500 mL, 10 hacim) içinde etil 2-(4-klorofenil)-3-
 25 oksopropanoat / etil 2-(4-klorofenil)-3-hidroksiakrilat (50,0 g, 0,22
 mol, 1,0 eşdeğeri) ve amonyum formatın (69,6 g, 1,10 mol, 5,0
 eşdeğeri) ~1:1 karışımı 65°C sıcaklıkta 8 saat süreyle ısıtıldı.

Reaksiyon, HPLC yoluyla izlendi (LCMS (m/z): $[M]^+$ yoluyla IPC, 225,9 değeri gösterir). Reaksiyon karışımı, daha sonra, indirgenmiş basınç altında bir minimum çalışma hacmine kadar konsantre edildi. Karışım, soğuk su (200 mL) ile EtOAc (200 mL) arasında
 5 bölüştürüldü. Organik faz ayrıldı ve doymuş aköz NaHCO_3 (100 mL) ve tuzlu suyla (3 x 100 mL) yıkandı. Organik malzemeler, anhidr Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu; filtrelendi ve konsantre edildi ve böylece, E/Z izomelerinin atanmamış bir karışımı (~1:1 karışımı) olarak ve kahverengi renkte yağ formunda ham ürün etil 3-amino-2-(4-
 10 klorofenil)akrilat (42 g, %85 verim) elde edildi. Ham ürün, ilave saflaştırma basamağına tâbi tutulmadan doğrudan doğruya bir sonraki basamakta kullanıldı.

**(E)-etil 3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-
 15 klorofenil)akrilat.** DMF (382 mL, 6 vol) içinde etil 3-amino-2-(4-klorofenil)akrilat (63,7 g, 0,28 mol, 1,0 eşdeğeri) çözeltisine, trietilamin (85,0 g, 0,84 mol, 3,0 eşdeğeri) ve DMAP (6,8 g, 0,056 mol, 0,2 eşdeğeri) yüklendi. Bir Boc_2O (305,6 g, 1,4 mol, 5,0 eşdeğeri) ve DMF (255 mL, 4 hacim) çözeltisi, 65°C sıcaklıkta 1 saat
 20 boyunca kaba damla damla ilave edildi ve elde edilen reaksiyon karışımı, ~8 saat süreyle 65°C sıcaklıkta tutuldu. Daha sonra, oda sıcaklığında doymuş aköz NaHCO_3 (130 mL) damla damla ilave edilerek reaksiyon karışımı söndürüldü ve EtOAc (260 mL) ile ekstrakte edildi. Organik malzemeler tuzlu suyla (3 x 200 mL)
 25 yıkandı; kurutuldu (Na_2SO_4); filtrelendi ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi ve böylece, kahverengi renkte yağ formunda ham ürün (E)-etil 3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilat elde edildi. Kromatografi yoluyla saflaştırma işlemi

(1:20, EtOAc/Petrol eteri) sonucunda sarı renkte yağ formunda saf ürün (63,7g, %53 verim) elde edildi. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,62 (s, 1H), 7,31 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,18 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,24 (dd, $J=7,2\text{Hz}$ and $J=14,2\text{Hz}$, 2H), 1,34 (s, 18H), 1,28 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H);
 5 MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 448,0.

3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilik asit.
 (E)-etil 3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilat (73,4 g, 0,172 mol, 1,0 eşdeğeri), THF/MeOH/ H_2O (hacim itibariyle
 10 1:1:1, 734 mL, 10 hacim) içinde NaOH'yle (8,96 g, 0,224 mol, 1,3 eşdeğeri) 10 saat süreyle karıştırıldı ve ardından, pH = 7 olana kadar kaba, 2N aköz HCl eklendi ve böylece, reaksiyon söndürüldü. Organik çözücü vakumlu distilasyonla çıkartıldı ve ürün filtrasyonla toplandı. Petrol eteri (146 mL, 2 vol) içinde tritürasyondan sonra, beyaz renkte
 15 toz formunda 3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-klorofenil)akrilik asit (48,0 g, %70 verim) elde edildi. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ : 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,17 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 1,31 (s, 18H); MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 420,0.

20 (S)-3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-klorofenil)propanoik asit. Etanol (400 mL, 20 hacim) içinde LiBF_4 (4,67 g, 0,05 mol, 1,0 eşdeğeri) ve 3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-kloro-
 fenil)akrilik asit **5** (20 g, 0,05 mol, 1 eşdeğeri) süspansiyonuna, bir nitrojen atmosferi altında katalizör [(S)-BINAP-RuCl(benzen)]Cl
 25 (0,44 g, 0,0005 mol, 0,01 eşdeğeri) ilave edildi. Vakumla gazdan arındırma ve nitrojen püskürtme işlemleri üç defa gerçekleştirildikten sonra, reaksiyon karışımı 55°C sıcaklıkta hidrojen atmosferi (50 psi) altında 24 saat süreyle karıştırıldı ve Celite filtreye filtrelenerek metal

katalizörü çıkartıldı. Filtrat, indirgenmiş basınç altında kuruyana kadar konsantre edildi ve böylece, soluk renkte katı formunda ham ürün (S)-3-((bis-tert-butoksikarbonil)amino)-2-(4-klorofenil)propanoik asit (20,1 g, > %99 verim ve %95,9 ee) elde edildi. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (s, 4H), 3,75-3,73 (m, 3H), 1,41 (s, 18H); MS-ESI (m/z): [M+Na]⁺422,0.

10

15

20

25

30

35

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

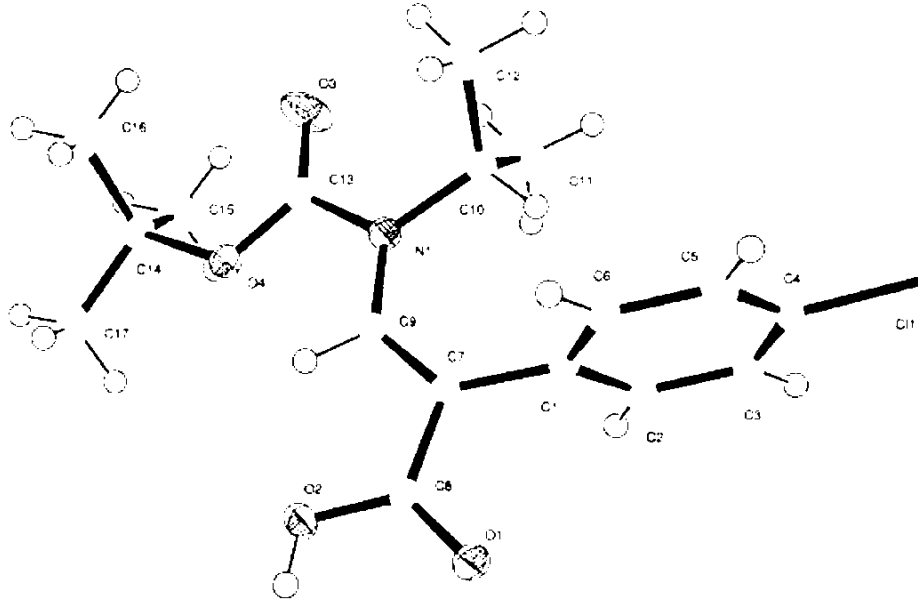
Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2008006040 A [0002]
- US 8063050 B [0002] [0076] [0077]

10 Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- WUTS, P. G. M. ; GREENE, T. W. Frontmatter, in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc, 2006 [0025]
- CHI, Y. Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions. Wiley, 2005 [0044]



ŞEKİL 1