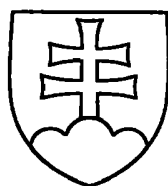


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 21.02.2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/122 745
(32) Dátum priority: 26.02.1999 -
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 07.11.2000
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

230-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07K 5/06
C 07D 471/04
C 07D 521/00
A 61K 38/05
A 61K 31/395

(71) Prihlasovateľ: PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

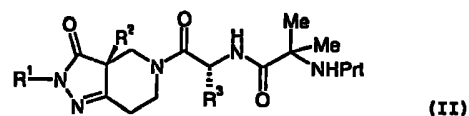
(72) Pôvodca vynálezu: Busch Frank Robert, Groton, CT, US;
Chiu Charles Kwok-Fung, Groton, CT, US;
Meltz Clifford Nathaniel, Groton, CT, US;
Post Ronald James, Groton, CT, US;
Rose Peter Robert, Groton, CT, US;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

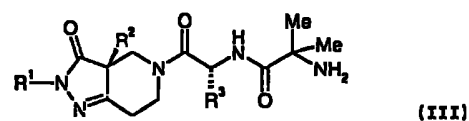
(54) Názov prihlášky vynálezu: Spôsob prípravy zlúčenín podporujúcich sekréciu rastového hormónu

(57) Anotácia:

Je opísaný zlepšený spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (II) a zlúčenín všeobecného vzorca (III), keď symboly R¹, R², R³ a Prt majú významy uvedené v opise.



(II)



(III)

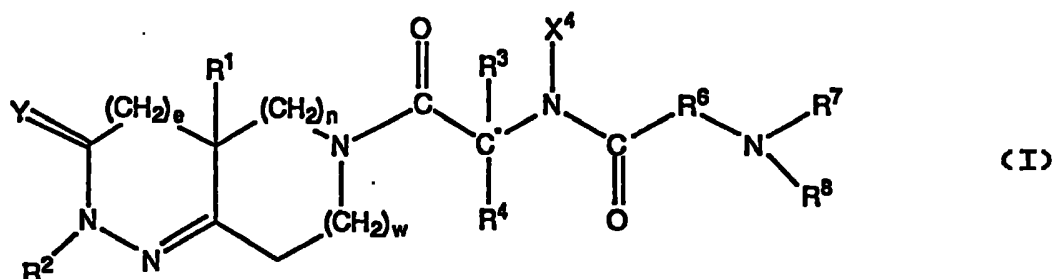
Spôsob prípravy zlúčenín podporujúcich sekréciu rastového hormónu

Oblasť techniky

Vynález sa týka zlepšeného spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II, ktorý spočíva v reakcii zlúčeniny všeobecného vzorca IV so zlúčeninou všeobecného vzorca V. Vynález sa tiež týka zlepšeného spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca III reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV so zlúčeninou všeobecného vzorca V a následným odstránením chrániacej skupiny Prt v zlúčenine všeobecného vzorca II.

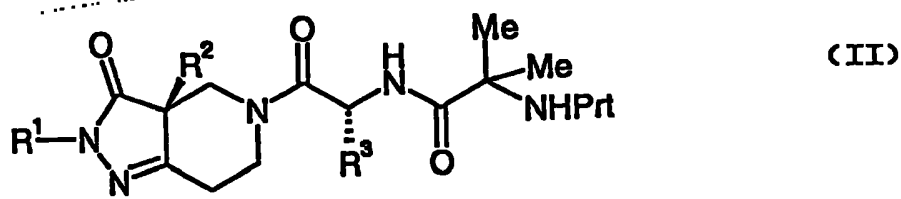
Doterajší stav techniky

Medzinárodná patentová prihláška č. WO 97/24369, ktorá je tu uvádzaná ako odkaz, popisuje určité zlúčeniny podporujúce sekréciu rastového hormónu všeobecného vzorca I

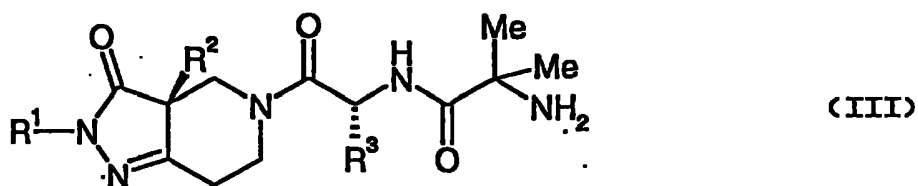


pričom významy všeobecných symbolov sú uvedené v tejto prihláške. Tieto zlúčeniny sú použiteľné, okrem iného, pri liečení osteoporózy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II



sú v citovanej prihláške WO 97/369 popísané ako medziprodukty pri spôsobe prípravy zlúčenín všeobecného vzorca III

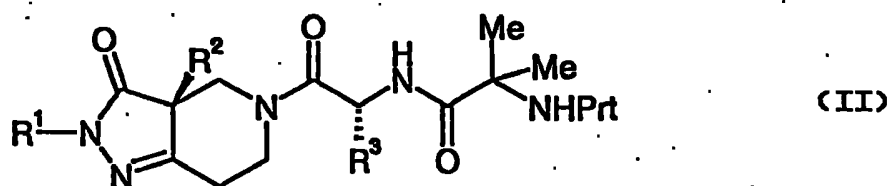


ktoré patria do rozsahu tejto medzinárodnej prihlášky.

Spôsob popísaný v prihláške WO 97/24369 vyžaduje reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV so zlúčeninou všeobecného vzorca V. Prvým stupňom pri tejto kopulačnej reakcii je reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IV, uvedeného nižšie, s organickým amínom za vzniku voľnej bázy zlúčeniny všeobecného vzorca IV a soli organického amínu s kyselinou vínou. Ďalším stupňom je filtračný stupeň na odstránenie soli organického amínu s kyselinou vínou. To je považované za nutné, aby sa odstránila možnosť reakcie kyseliny vínnej so zlúčeninou všeobecného vzorca IV pri kopulačných podmienkach. V dôsledku racemizácie polohy 3a pyrazolo[4,3-c]pyridínu, ku ktorej dochádza pri teplote miestnosti, sa musí filtrácia uskutočňovať kryogénne, to znamená pri zníženej teplote. Ak sa uskutočňuje kopulačná reakcia vo veľkom rozmere, znamená kryogénna filtrácia technické problémy, napríklad unášanie, pomalú filtráciu, potrebu použitia ďalšieho zariadenia a zvláštne spracovanie. To vedie k zníženým výťažkom produktu. Spôsobom podľa tohoto vynálezu je možné sa vyhnúť kryogénnej filtrácii, čo vedie k oveľa produktívnejšiemu postupu a zlepšuje chemický a optický výsledok.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob, označovaný ako spôsob A, prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II.



kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, poprípade substituovaná až troma atómami fluóru,

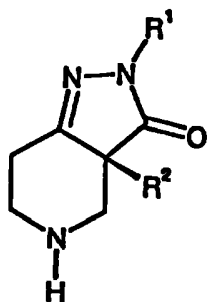
R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl,

R^3 je skupina alkyl(s 1 až 5 atómami uhlíka)-O-alkyl(s 0 až 5 atómami uhlíka)fenyl, kde fenylový substituent v skupine R^3 je poprípade substituovaný až troma atómami fluóru a

Prt je skupina chrániaca aminoskupinu,

ktorý spočíva v tom, že sa

a) zmieša príslušná chirálna tartrátová soľ všeobecného vzorca IV

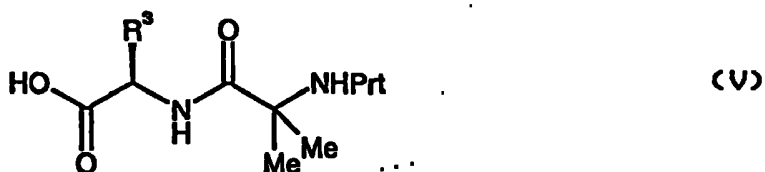


. D- alebo L-vínna kyselina (IV)

kde R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

a organický amín v inertnom rozpúšťadle pri teplote asi -68°C až asi -40°C za vzniku suspenzie,

b) k uvedenej suspenzii pridá zlúčenina všeobecného vzorca V



kde R^3 a Prt majú vyššie uvedený význam, za vzniku reakčnej zmesi obsahujúcej tartrátovú soľ organického amínu, voľnú bázu zlúčeniny všeobecného vzorca IV a zlúčeninu všeobecného vzorca V, a

c) k reakčnej pridá kopulačné reakčné činidlo za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II.

Výhodným spôsobom A je spôsob B, kedy sa zlúčenina všeobecného vzorca IV suspenduje v uvedenom rozpúšťadle pred pridaním uvedeného organického amínu.

Výhodným spôsobom B je spôsob C, kedy sa uvedená suspenzia zahreje pred stupňom b na teplotu asi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

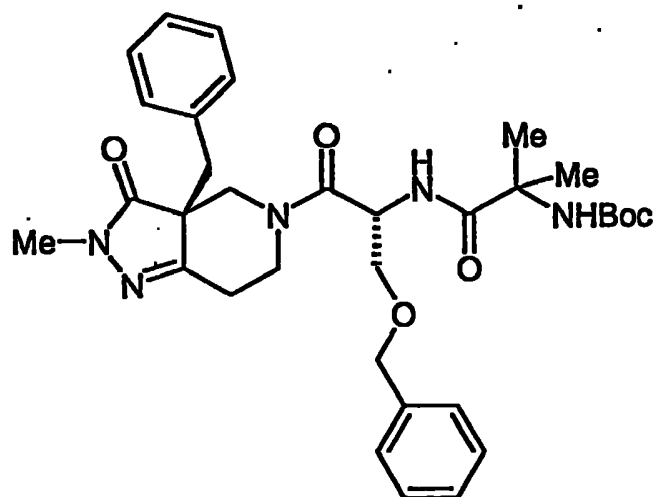
Ďalším výhodným spôsobom A je spôsob D, kedy v stupni a je organickým amínom trietylamín, v stupni b R^3 je fenylmetyloxy-metyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl a Prt je terc.butyloxykarbonyl a v stupni c je uvedenou kopulačnou reakčnou zložkou anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

Výhodným spôsobom D je spôsob E, kedy R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

Výhodným spôsobom E je spôsob, kedy je zlúčenina všeobecného vzorca II vybraná z terc.butylesteru (1-(2-(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxymetyl)-3a-(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)karbámovej kyseliny a pripravuje sa terc.butylester (1-(2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxo-

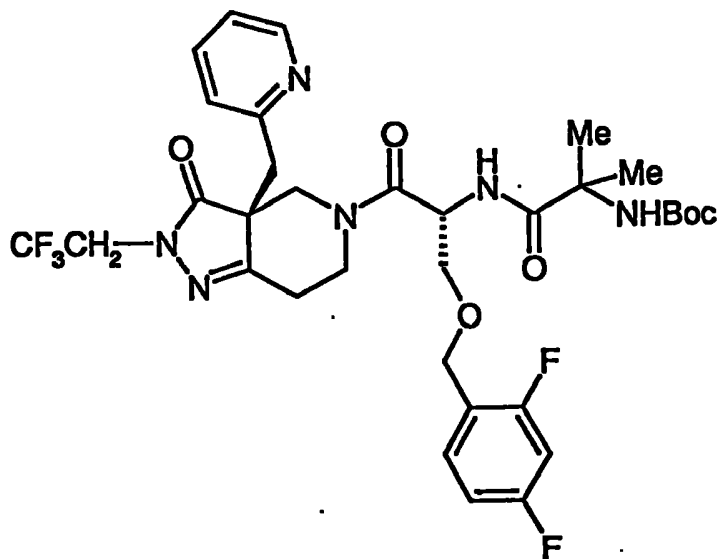
-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny.

Iným výhodným spôsobom E je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIA



(IIA)

Iným výhodným spôsobom E je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIB



(IIB)

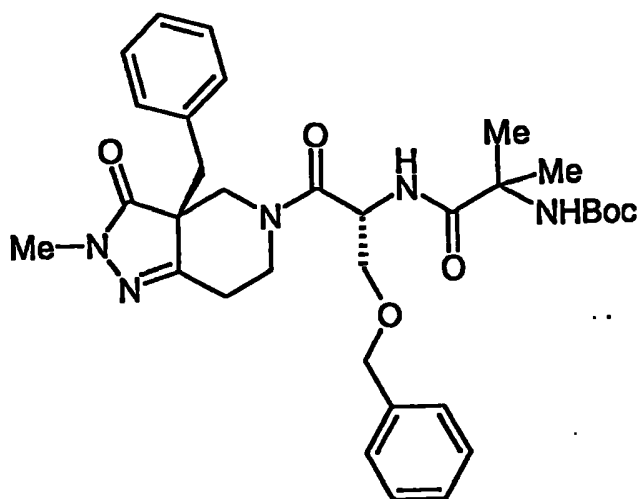
Ďalším výhodným spôsobom B je spôsob F, kedy v stupni a je

organickým amínom trietylamín, v stupni b je R^3 fenylmetyloxy-metyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl a R^4 je terc.butyloxykarbonyl a v stupni c je kopulačnou reakčnou zložkou anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

Výhodným spôsobom F je spôsob G, kedy R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

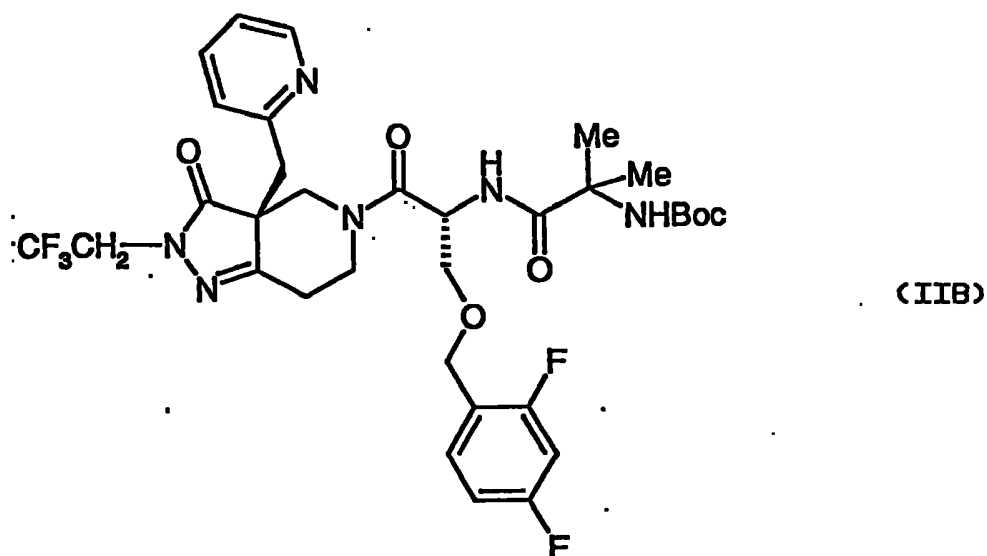
Výhodným spôsobom F je spôsob, kedy je zlúčenina všeobecného vzorca II vybraná z terc.butylesteru (1-(2-(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxymetyl)-3a-(R)-pyridin-2-ylmetyl-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)karbámovej kyseliny a pripravuje sa terc.butylester (1-(2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny.

Ďalším výhodným spôsobom F je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIA



(IIA)

Ďalším výhodným spôsobom F je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIB



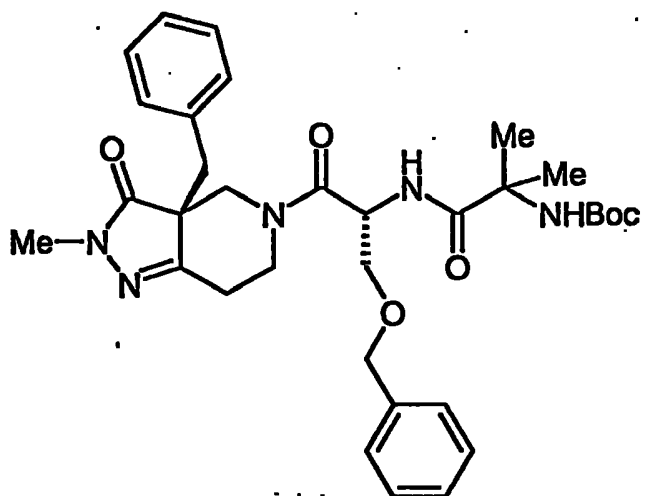
Iným výhodným spôsobom C je spôsob H, kedy v stupni a je organickým amínom trietylamín, v stupni b je R^3 fenylmetyloxy-metyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl a Prt je terc.butyloxykarbonyl a v stupni c je kopulačnou reakčnou zložkou anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

Výhodným spôsobom H je spôsob I, kedy R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

Výhodným spôsobom I je spôsob, kedy je zlúčenina všeobecného vzorca II vybraná z terc.butylesteru (1-(2-(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxymetyl)-3a-(R)-pyridín-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl)-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)karbámovej kyseliny a pripravuje sa terc.butylester (1-(2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny.

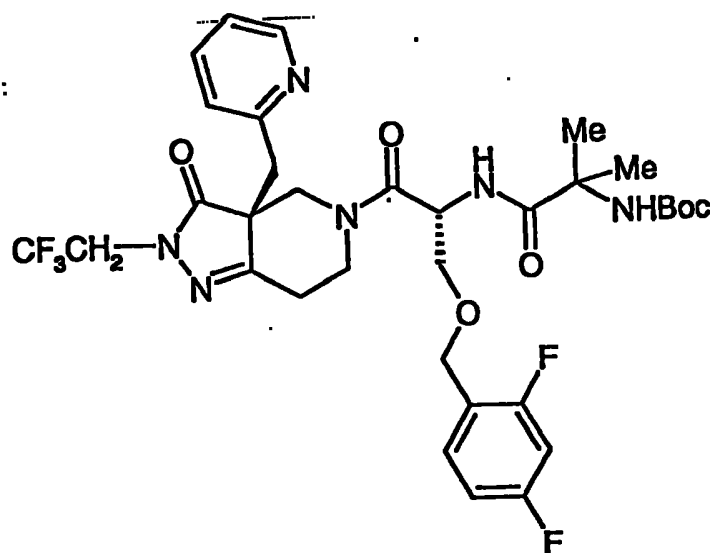
Ďalším výhodným spôsobom I je spôsob, kedy sa pripravuje

zlúčenina vzorca IIA



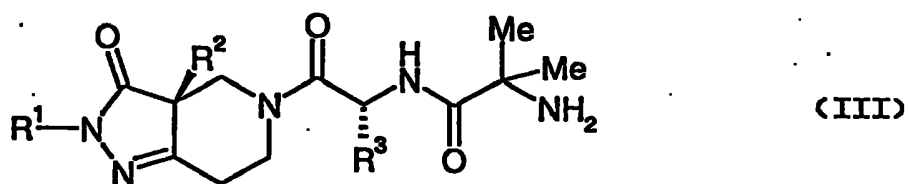
(IIA)

Ďalším výhodným spôsobom I je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIB



(IIB)

Vynález sa týka spôsobu označeného ako spôsob J na prípravu zlúčeniny vzorca III



kde

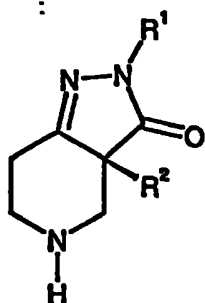
R^1 Je alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, poprípade substituovaná až troma atómami fluóru,

R^2 Je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl a

R^3 Je skupina alkyl(s 1 až 5 atómami uhlíka)-O-alkyl(s 0 až 5 atómami uhlíka)fenyl, kde fenylový substituent v skupine R^3 je poprípade substituovaný až troma atómami fluóru,

ktorý spočíva v tom, že sa

a) zmieša príslušná chirálna tartrátová soľ všeobecného vzorca IV

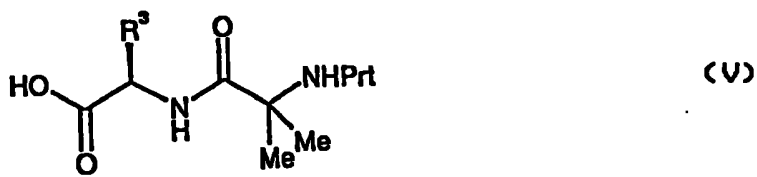


. D- alebo L-vínna kyselina (IV)

kde R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

a organický amín v inertnom rozpúšťadle pri teplote asi $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ až asi $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ za vzniku suspenzie,

b) k uvedenej suspenzii pridá zlúčenina všeobecného vzorca V



kde R^3 a Prt majú vyššie uvedený význam, za vzniku reakčnej zmesi obsahujúcej tartrátovú soľ organického amínu, voľnú bázu zlúčeniny všeobecného vzorca IV a zlúčeninu všeobecného vzorca V, a

c) k reakčnej pridá kopulačné reakčné činidlo za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II a

d) zlúčenina všeobecného vzorca II sa nechá reagovať s vhodným činidlom odstraňujúcim chrániacu skupinu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III.

Výhodným spôsobom J je spôsob K, kedy sa zlúčenina všeobecného vzorca IV suspenduje v uvedenom rozpúšťadle pred pridaním uvedeného organického amínu a ďalší stupeň zahrievania tejto suspenzie na teplotu asi -50°C až asi -40°C sa uskutočňuje pred stupňom b.

Výhodným spôsobom K je spôsob L, kedy skupinou Prt je Boc a táto skupina Boc sa odstráni reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s kyselinou.

Výhodným spôsobom L je spôsob M, kedy uvedenou kyselinou je kyselina metánsulfónová.

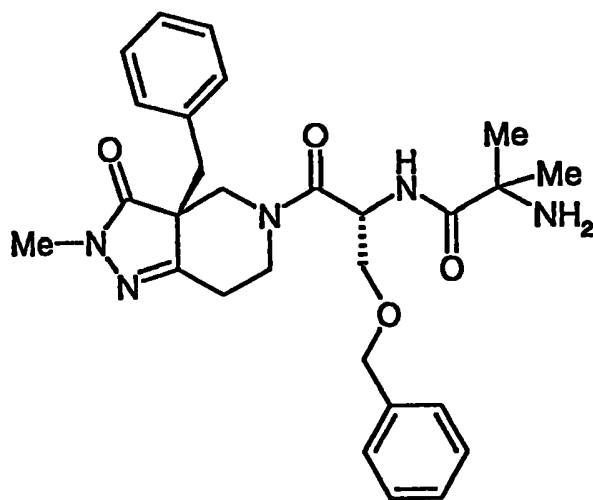
Výhodným spôsobom M je spôsob N, kedy R^3 je fenylmetyloxy-metyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým amínom trietylamín a v stupni c je kopulačnou reakčnou zložkou anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

Výhodným spôsobom N je spôsob O, kedy R^1 je metyl alebo

2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

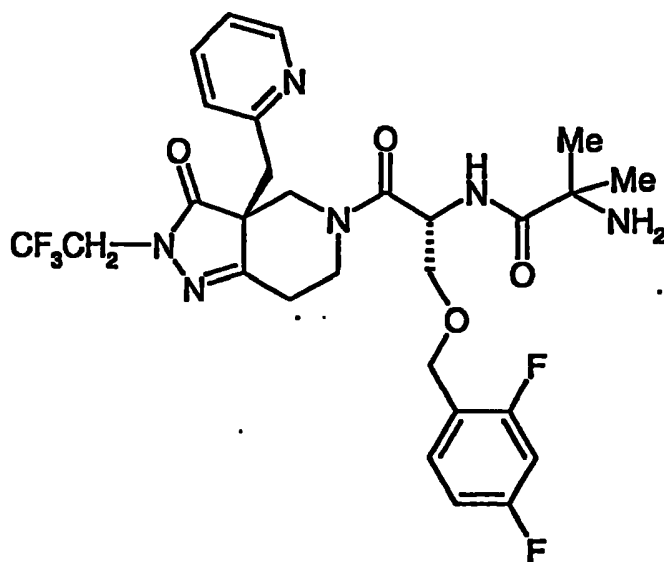
Výhodným spôsobom 0 je spôsob, kedy je zlúčenina všeobecného vzorca III vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl)-1(R)-benzyl-oxymetyl-2-oxoetyl]-izobutyramidu a pripravuje sa 2-amino-N-[(1(R)-(2,4-difluór-benzylloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridín-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl)-etyl]-2-metylpropiónamid.

Iným výhodným spôsobom 0 je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIA



(IIIA)

Iným výhodným spôsobom 0 je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



(IIIB)

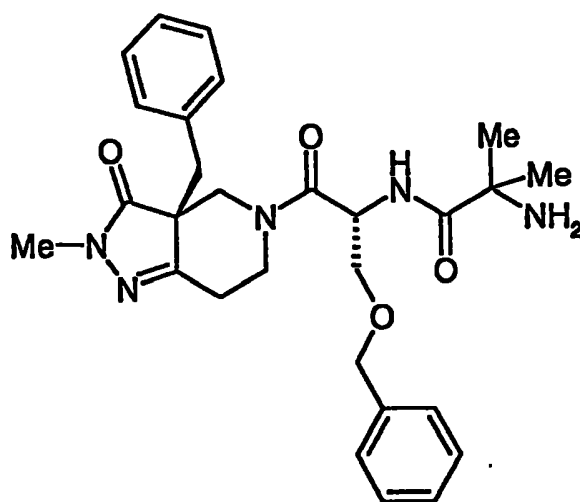
Ďalším výhodným spôsobom L je spôsob P, kedy je uvedenou kyselinou kyselina trifluóroctová.

Výhodným spôsobom P je spôsob R, kedy R^3 je fenylmetyloxy-metyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým amínom trietylamin a v stupni c je kopulačnou reakčnou zložkou anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

Výhodným spôsobom R je spôsob S, kedy R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

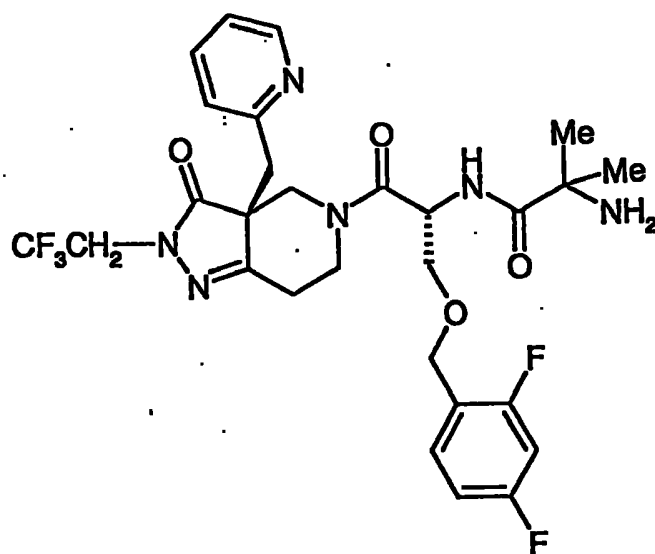
Výhodným spôsobom S je spôsob, kedy je zlúčenina všeobecného vzorca III vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyl-oxymetyl-2-oxoetyl]-izobutyramidu a pripravuje sa 2-amino-N-(1(R)-(2,4-difluór-benzylloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo-[4,3-c]pyridin-5-yl)-etyl-2-metylpropiónamid.

Ďalším výhodným spôsobom S je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIA



(IIIA)

Ďalším výhodným spôsobom S je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



(IIIB)

Ďalším výhodným spôsobom K je spôsob T, kedy skupinou Prt je Boc a táto Boc sa odstráni reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s kyselinou.

Ďalším výhodným spôsobom T je spôsob U, kedy uvedenou kyselinou je kyselina metánsulfónová.

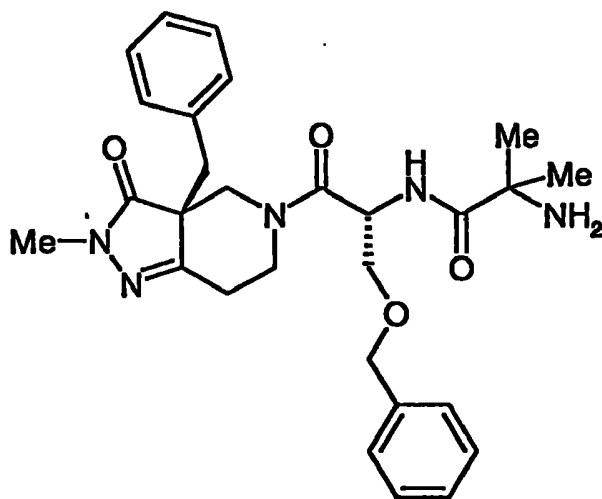
Výhodným spôsobom U je spôsob V, kedy R^3 je fenylmetyloxy-metyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým amínom trietylamín a v stupni c je kopulačnou reakčnou zložkou anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

Výhodným spôsobom V je spôsob W, kedy R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

Výhodným spôsobom W je spôsob, kedy je zlúčenina všeobecného vzorca III vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl-1(R)-benzyl-oxymetyl-2-oxoetyl]-izobutyramidu a pripravuje sa 2-amino-N-(1(R)-(2,4-difluór-benzylloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridin-

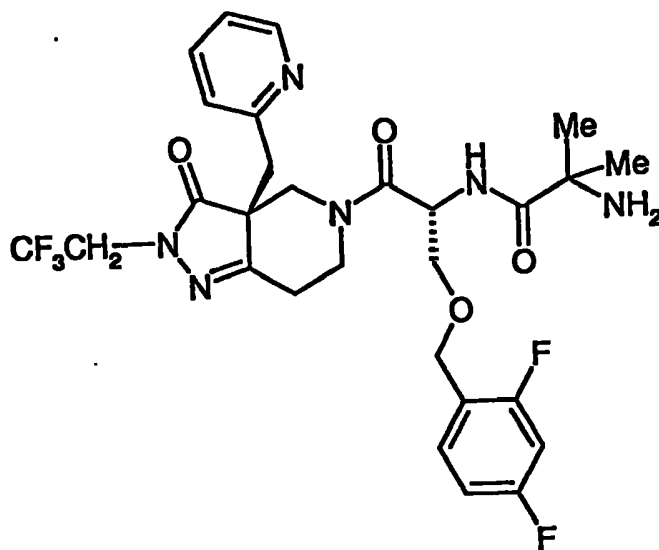
-2-ylmethyl)-2-(2, 2, 2-trifluóretyl)-2, 3, 3a, 4, 6, 7-hexahydropyrazolo-[4, 3-c]pyridin-5-yl)-etyl-2-metylpropiónamid.

Ďalším výhodným spôsobom W je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIIA



(IIIA)

Ďalším výhodným spôsobom W je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



(IIIB)

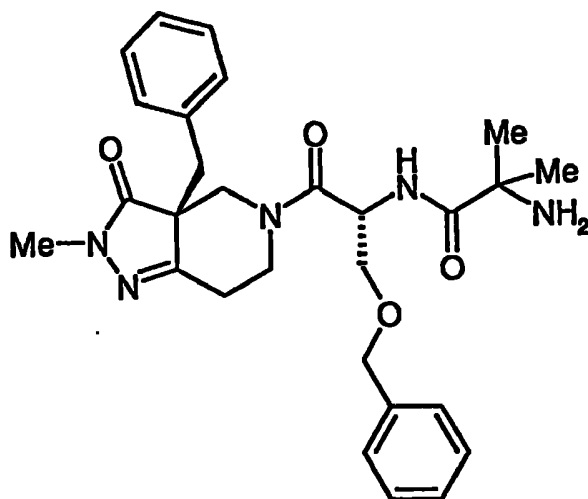
Ďalším výhodným spôsobom T je spôsob X, kedy uvedenou kyselinou je kyselina trifluóroctová.

Výhodným spôsobom X je spôsob Y, kedy R^3 je fenylmetyloxy-metyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým aminorom trietylamín a v stupni c je kopulačnou reakčnou zložkou anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

Výhodným spôsobom Y je spôsob Z, kedy R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

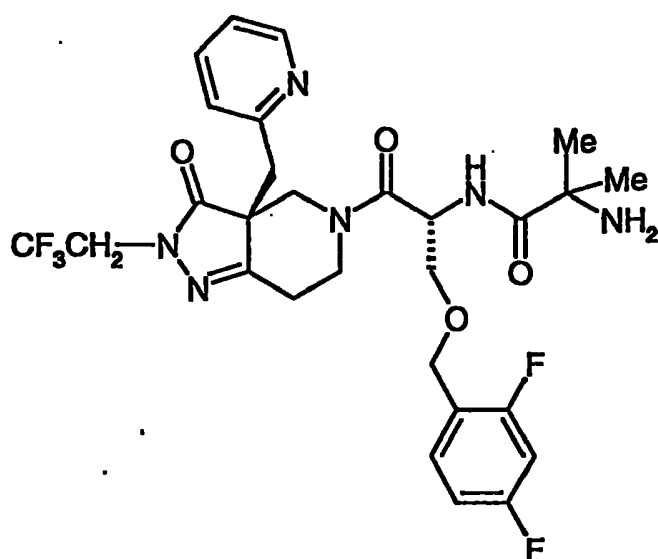
Výhodným spôsobom Z je spôsob, kedy je zlúčenina všeobecného vzorca III vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyl-oxymetyl-2-oxoetyl]-izobutyramidu a pripravuje sa 2-amino-N-[(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo-[4,3-c]pyridin-5-yl)-etyl]-2-metylpropiónamid.

Ďalším výhodným spôsobom Z je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIA



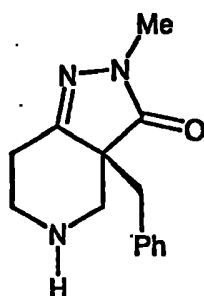
(IIIA)

Ďalším výhodným spôsobom Z je spôsob, kedy sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



(IIIIB)

Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčeniny vzorca XX



.L-tartrát

(XX)

ktorý spočíva v uskutočnení nasledujúcich postupných stupňov:

a) reakcie hydrochloridu metylesteru 4-oxo-piperidín-karboxylovej kyseliny s diterc.butylidikarbonátom a trietylamínom v izopropyléteri za vzniku 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny,

b) reakcie 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny s benzylbromidom a uhličitanom draselným v tetrahydrofuráne za vzniku 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-(fenylmetyl)-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny,

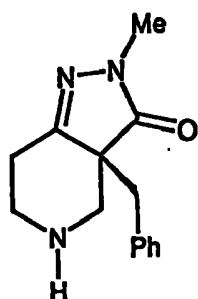
c) reakcie 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-(fenylmetyl)-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny s metylhydrazínom v kyseline octovej a metylterc.butyléteri za vzniku 1,1-dimetyletylesteru 2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3-oxo-3a-(fenylmetyl)-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny,

d) reakcie 1,1-dimetyletylesteru 2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3-oxo-3a-(fenylmetyl)-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny s kyselinou trifluóroctovou za vzniku (3aR)-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ónu,

e) reakcie (3aR)-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ónu s kyselinou L-vínnou v acetóne a vode za vzniku L-tartrátovej soli zlúčeniny vzorca XX.

Vynález je predovšetkým priamo riadený na spôsob popísaný v bezprostredne predchádzajúcom odstavci, kedy sa pridá kyselina L-vínná bez izolácie k (3aR)-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ónu. Predovšetkým sa zlúčenina vzorca XX izoluje ako dihydrát. Požadovaná kryštálová forma sa izoluje po ochladení z príslušnej zmesi rozpúšťadiel.

Vynález sa tiež týka polymorfného dihydrátu vzorca XX



. L-tartrát

(XX)

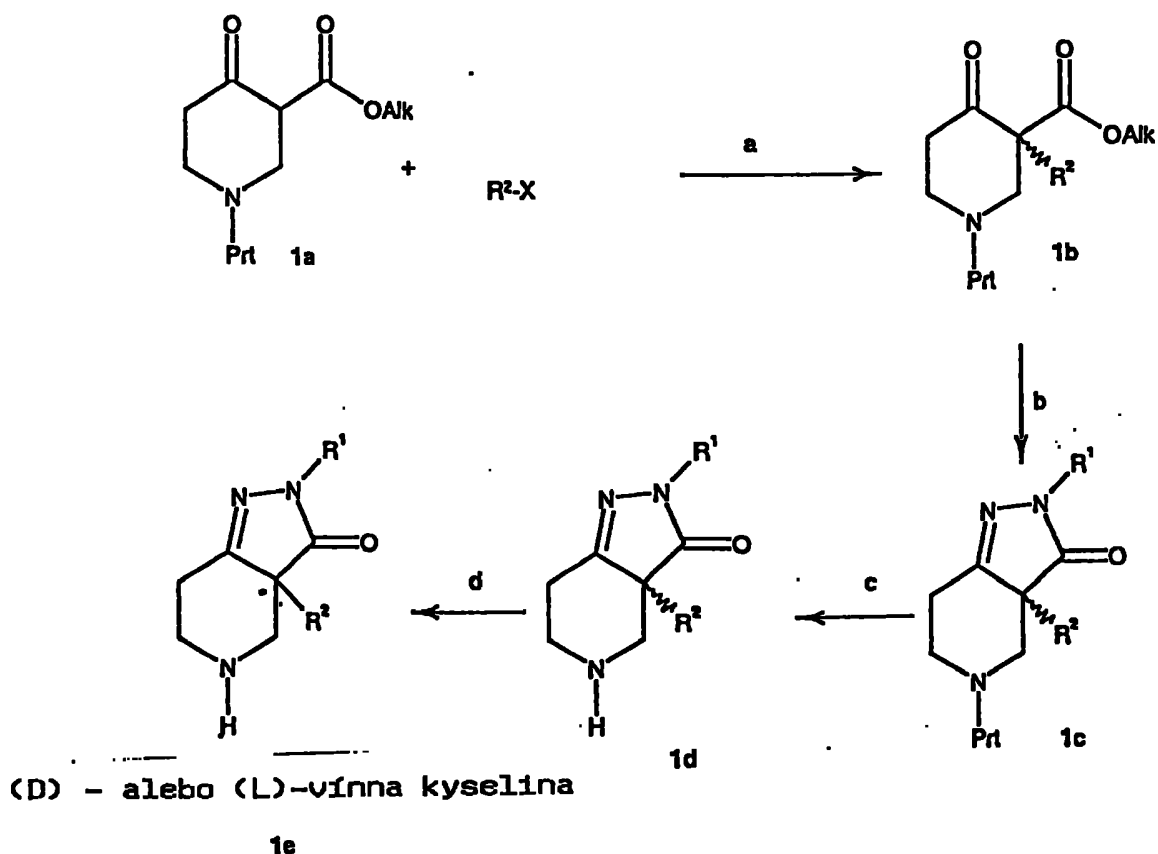
Vynález sa predovšetkým týka polymorfu majúceho atómové

koordináty a ekvivalentné izotropické koeficienty posunu, ako sú zhrnuté v tabuľke 1. Tiež sa vynález týka predovšetkým polymorfu majúceho röntgenovú kryštálovú štruktúru, ako je uvedená na obrázku 1.

Obrázok 1 je röntgenovou kryštálovou štruktúrou zlúčeniny vzorca XX, získanou na Siemens R3RA/v difraktoometri. Kryštálová štruktúra ukazuje, že zlúčenina je dihydrátom L-tartrátovej soli tejto zlúčeniny.

V nasledujúcich schémach je uvedená syntéza zlúčenín všeobecných vzorcov II a III. Symbol "*" znamená stereochemické centrum. V schémach "Prt" znamená akúkoľvek vhodnú skupinu chrániacu aminoskupinu, ako sú známe zo stavu techniky. V nasledujúcich schémach je skupina Prt chrániaca aminoskupinu znázorňovaná výhodnou skupinou BOC chrániacou aminoskupinu, aj keď je samozrejmé, že je možné použiť aj ďalšie skupiny chrániace aminoskupinu.

Schéma 1



Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde Alk je metyl alebo etyl, R^1 , R^2 a Prt majú vyššie uvedený význam, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca 1e, sa pripravia podľa schémy 1 alebo 1a. Podľa schémy 1, stupňa a, sa zlúčenina všeobecného vzorca 1a zmieša s inertným reakčným polárnym aprotickým rozpúšťadlom, ako je acetón, metyletylketón, DMF (dimetylformamid) alebo s výhodou tetrahydrofurán, pri teplote asi 0 °C až teplote miestnosti, s výhodou pri teplote miestnosti. K tomuto roztoku sa pridá R^2-X , kde X je odstupujúca skupina, ako napríklad halogén alebo alkyl- alebo arylsulfonát, báza, ako je terc.butoxid draselný alebo uhličitan, ako napríklad Li_2CO_3 , Ca_2CO_3 alebo s výhodou uhličitan draselný, a popríklad činidlo prenosu fáz, ako je jodid draselný alebo tetrabutylamóniumjodid. V prípade, kedy je ako báza použitý uhličitan draselný, je výhodné činidlo prenosu fáz nepoužívať. Je výhodné, keď R^2 je benzyl, R^2-X je benzylbromid a keď R^2 je 2-pyridylmetyl, R^2-X je pikolylchlorid-hydrochlorid. Po miešaní pri teplote asi -20 °C až asi 70 °C počas asi 2 až 16 hodín, s výhodou pri teplote 60 °C až asi 65 °C počas asi 12 hodín, sa produkt izoluje z reakčnej zmesi podľa odborníkom známych postupov. Tento stupeň sa s výhodou uskutočňuje tak, ak oje popísané v príprave 5, stupeň D, nižšie.

Podľa stupňa b sa nechá reagovať hydrazínový derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca 1b. S výhodou je hydrazínovým derivátom 70% vodný roztok $CF_3CH_2NHNH_2$ (trifluóretylhydrazín) alebo bezvodý CH_3NHNH_2 (metylhydrazín), ktorý sa používa vo vodnom roztoku etanolu, vode alebo toluéne. Ak sa použije 70% roztok trifluóretylhydrazínu, je ďalej výhodné, ak sa 70% vodný roztok $CF_3CH_2NHNH_2$ extrahuje toluénom. K roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca 1b v organickom rozpúšťadle, ako je etanol, toluén alebo s výhodou metylterc.butyléter (MTBE), sa najprv pridá bezvodý 2,2,2-trifluóretylhydrazín alebo metylhydrazín a potom kyselina octová. S výhodou sa používa MTBE, čím sa zabráni reakčnej zmesi, aby sa dosiahla nebezpečne vysoká teplota. Reakčná zmes sa zahrieva na asi 50 °C až asi 110 °C počas 30 minút až 24 hodín, s výhodou na asi 60 °C počas asi 12 až asi 15 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti

a zneutralizuje sa vodným roztokom bázy, ako je NaHCO_3 . Pod tu používaným výrazom "teplota miestnosti" sa rozumie teplota asi $20\text{ }^\circ\text{C}$ až $25\text{ }^\circ\text{C}$. Organická vrstva sa oddelí a spracuje sa štandardnými spôsobmi známymi zo stavu techniky, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 1c. Tento stupeň sa s výhodou uskutočňuje tak, ako je popísané v príprave 5, stupeň E, nižšie.

Podľa stupňa c sa pridá kyselina, ako je HCl v IPE alebo etanole, trifluóroctová kyselina (TFA) alebo alkylsulfónová kyselina, ako je metánsulfónová kyselina, k roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca 1c v inertnom organickom reakčnom rozpúšťadle, ako je EtOH , IPE alebo s výhodou CH_2Cl_2 . Zmes sa mieša počas asi 1 až 12 hodín, potom sa ochladí na teplotu asi $3\text{ }^\circ\text{C}$ až na asi teplotu miestnosti, s výhodou na teplotu miestnosti. Po skončení reakcie sa k zmesi pridá báza, ako je trietylamín alebo NH_4OH . Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti, zriedi sa ďalším organickým rozpúšťadlom a spracuje sa štandardnými spôsobmi známymi zo stavu techniky, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 1d. Alternatívne a s výhodou sa zlúčenina všeobecného vzorca 1d použije bez izolácie v nasledujúcom stupni. Stupeň c schémy 1 sa s výhodou uskutočňuje v kombinácii so stupňom d schémy 1 tak, ako je popísané v príprave 5, stupeň F, nižšie.

Podľa stupňa d sa pridá (D)- alebo (L)-vínna kyselina, s výhodou (L)-vínna kyselina, k zlúčenine všeobecného vzorca 1d v zmesi acetónu a vody (asi 8:1 až asi 9:1) asi pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša asi pri teplote miestnosti až asi pri teplote varu rozpúšťadlovej zmesi počas asi 1 hodiny až cez noc, napríklad počas 18 hodín, s výhodou počas 15 až 18 hodín. S výhodou sa zlúčenina všeobecného vzorca 1e izoluje ako dihydrátová kryštalická forma. Potom sa táto pevná látka filtruje, odoberie sa a premyje sa studeným acetónom, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 1e, ktorou je s výhodou (L)-tartrát jediného enantioméru. Tento stupeň sa s výhodou uskutočňuje tak, ako je popísané v príprave 5, stupeň F, bez izolácie prekursora voľnej bázy zlúčeniny.

Schéma 1a

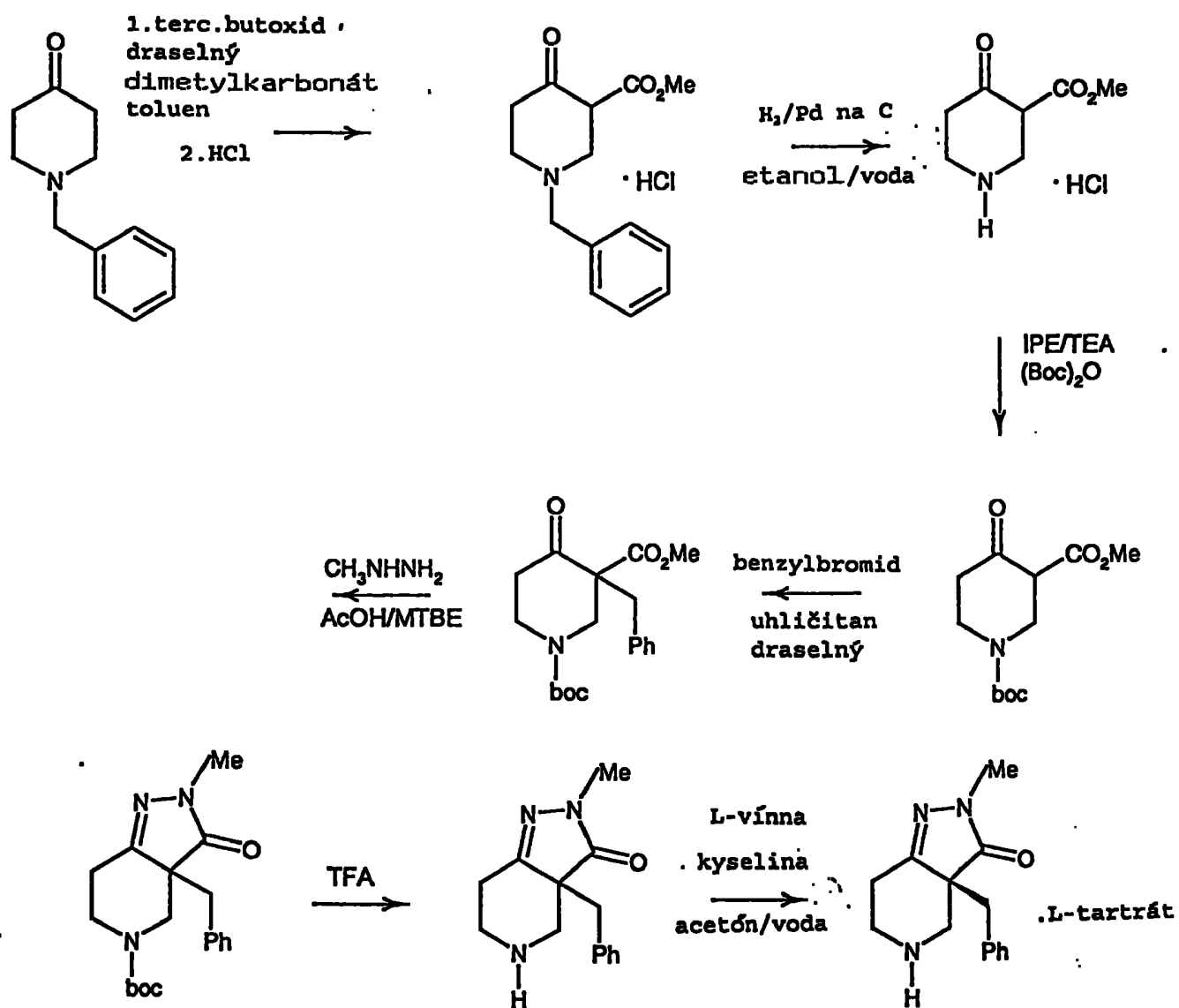
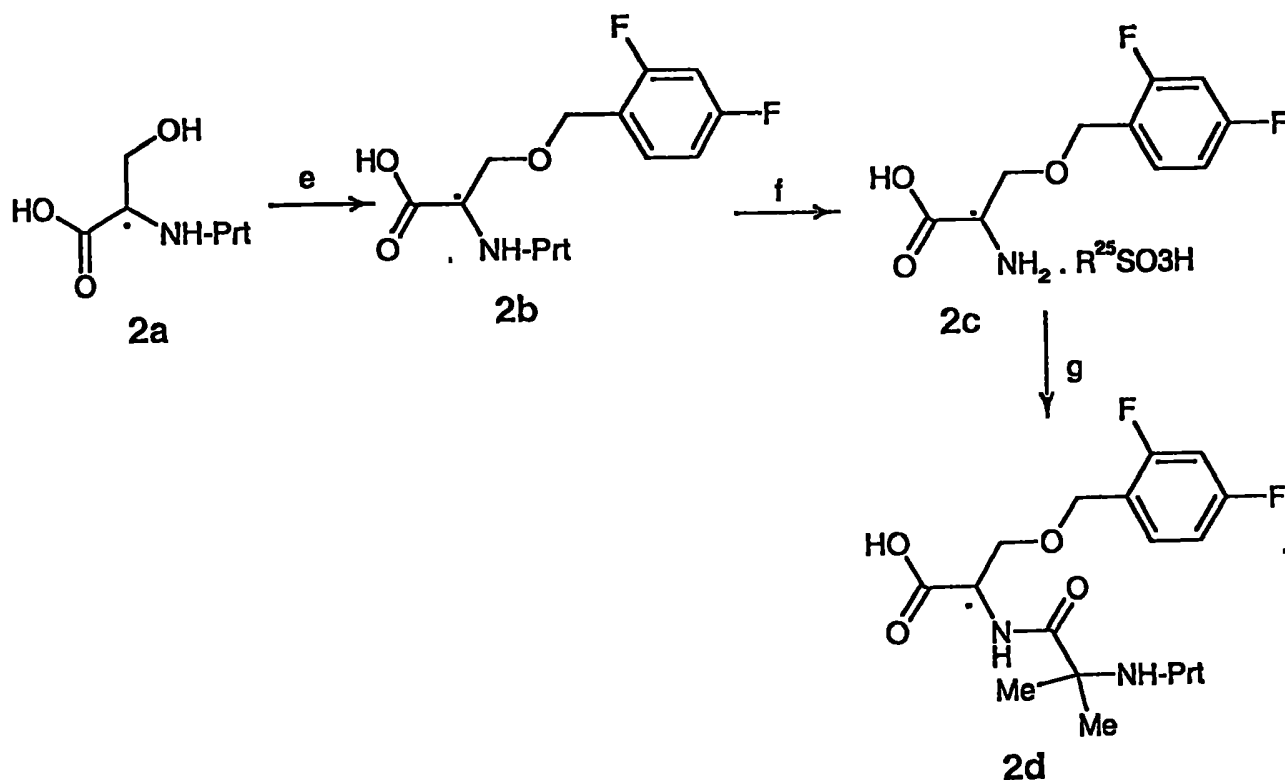


Schéma 2



Zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde R^3 je difluórbenzyloxymetyl, R^{25} je alkylová skupina, arylová skupina alebo substituovaná arylová skupina a Prt je skupina chrániaca aminoskupinu, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca 2d, sa pripraví podľa Schémy 2. Podľa stupňa e sa k roztoku N-BOC-serínu, s výhodou N-BOC-(D)-serínu, zlúčenine všeobecného vzorca 2a, v THF/DMF (asi 1:1 až asi 2:1) pri teplote asi 0 °C pridá n-BuLi alebo roztok terc.butoxidu draselného. Reakčná zmes sa mieša pri teplote asi 0 °C počas asi 10 až asi 30 minút, s výhodou počas 20 minút a potom sa pridá 2,4-difluórbenzylbromid. Po ohriatí na teplotu miestnosti a po miešaní počas asi 6 až asi

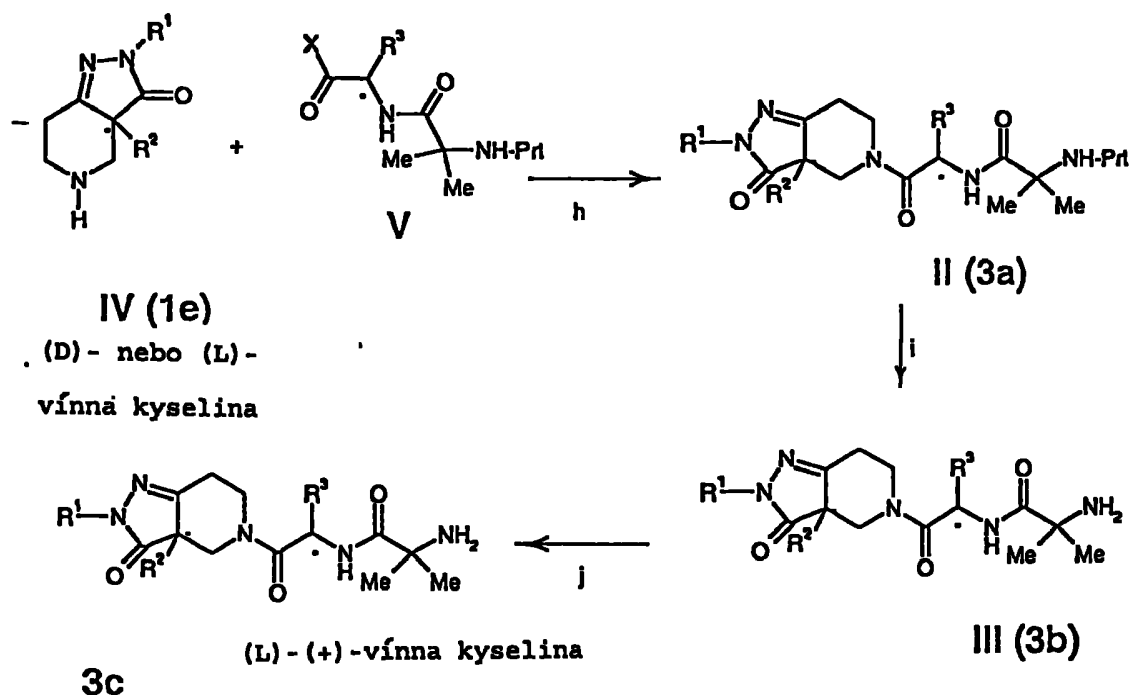
24 hodín sa reakčná zmes zahustí pri zníženom tlaku, čím sa odstráni THF a pridá sa vodná kyselina, ako je 1 N HCl, takže sa upraví pH zmesi na asi 3. Reakčná zmes sa rozdelí medzi vodu a organické rozpúšťadlo, ako je metylénchlorid (CH_2Cl_2) alebo IPE. Organický roztok sa spracuje spôsobmi známymi zo stavu techniky a získa sa zlúčenina všeobecného vzorca 2b, s výhodou majúca R-konfiguráciu na stereocentre, tiež znám ako (D)-enantiomér.

Podľa stupňa f sa k roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca 2b v organickom rozpúšťadle, ako je THF, CH_2Cl_2 , IPE alebo ich zmes, s výhodou CH_2Cl_2 /IPE (asi 1:1), pridá alkylsulfónová kyselina alebo arylsulfónová kyselina, ako je metánsulfónová kyselina. Pevná látka sa odfiltruje a premyje sa zmesou CH_2Cl_2 /IPE (1:1), čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 2c, s výhodou majúca R-konfiguráciu na stereocentre, tiež známa ako (D)-enantiomér.

Podľa stupňa g sa k roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca 2c v zmesi THF a vody (asi 4:1) pridá 2,5-dioxopyrolidín-1-ylester 2-terc.butoxykarbonylamino-2-metylpropiónovej kyseliny a alkylamín, ako je trietylamín. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas asi 1 až 24 hodín a potom sa reakcia ukončí pridaním vodnej kyseliny, ako je 10% vodný roztok kyseliny citrónovej. Zmes sa rozdelí medzi organické rozpúšťadlo, ako je etylacetát, a organická vrstva sa oddelí a spracuje sa štandardnými spôsobmi známymi zo stavu techniky, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 2d, s výhodou majúca R-konfiguráciu na stereocentre, tiež známa ako (D)-enantiomér.

Zlúčenina všeobecného vzorca V, kde R^3 je benzyloxymetyl a Prt je Boc, sa pripraví tak, ako je popísané v príprave 3, stupeň A a B nižšie, kde Prt je skupina chrániaca aminoskupinu iná ako Boc, sa pripraví náhradou N-terc.butyloxykarbonyl- α -metylalanínu za príslušný N-chránený α -metylalanínový derivát. Príslušné N-chránené α -metylalanínové deriváty, ak nie sú obchodne ľahko dostupné, sa ľahko pripravlia z α -metylalanínu podľa spôsobov známych zo stavu techniky.

Schéma 3



Zlúčeniny všeobecných vzorcov II, III a 3c, kde R¹, R² a R³ majú vyššie uvedený význam, sa pripravia podľa schémy 3. Podľa stupňa h sa zlúčenina všeobecného vzorca IV (1e), s výhodou (L)-tartrátová soľ jediného enantioméru, suspenduje pri teplote asi -68 °C až asi -45 °C, s výhodou pri asi -68 °C až asi -60 °C a najvýhodnejšie pri asi -68 °C, v inertnom reakčnom rozpúšťadle, s výhodou v etylacetáte. Pridá sa organický amín, ako je diizopropyletylamín, trimetylamín alebo trietylamín, s výhodou trietylamín. Počas pridávania organického amínu sa teplotu udržiava na asi -68 °C až asi -45 °C a s výhodou na asi -68 °C až asi -60 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 30 až asi 120 minút pri teplote medzi asi -78 °C a asi -45 °C. Vzniknutá suspenzia obsahuje zmes voľnej bázy zlúčeniny všeobecného vzorca IV a soľ kyseliny vínnej s organickým amínom. K tejto suspenzii sa pridá organická amín, ako je diizopropyletylamín, trimetylamín alebo trietylamín, s výhodou trietylamín. Počas pridávania sa vnútorná

teplota reakčnej zmesi udržiava pod $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. K tejto reakčnej zmesi, ktorá stále obsahuje soľ kyseliny vínnej s organickým amínom, sa pridá zlúčenina všeobecného vzorca V, všetko naraz, zatiaľ čo sa teplota reakčnej zmesi udržiava na teplote asi $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ až asi $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa počas asi 5 až asi 30 minút pridáva kopulačné reakčné činidlo, ako je anhydrid propánfosfónovej kyseliny. Teplota sa nechá počas ďalšej hodiny postupne vystúpiť na asi $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou na asi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes sa spracuje použitím spôsobov známych zo stavu techniky, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca II, s výhodou majúca absolútnu a relatívnu 3a(R), 1(R) konfiguráciu.

Podľa stupňa i sa pri teplote asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplote miestnosti pridá kyselina, ako je HCl v EtOH alebo metánsulfónová kyselina alebo trifluóroctová kyselina v CH_2Cl_2 , k zlúčenine všeobecného vzorca II v inertnom reakčnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 , IPE alebo THF. Zmes sa mieša počas asi 40 minút až asi 4 hodín pri teplote miestnosti, potom sa pridá nasýtená vodná báza, ako je Na_2CO_3 alebo NaHCO_3 , až dokiaľ nie je roztok na neutrálnom pH (7,0). Organická vrstva sa oddelí a spracuje sa použitím štandardných postupov známych zo stavu techniky, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca III, s výhodou majúca absolútnu a relatívnu 3a(R), 1(R) konfiguráciu.

Podľa stupňa j sa k roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca III v alkohole, ako je metanol, etanol alebo izopropanol, s výhodou izopropanol, pridá L-(+)-vínna kyselina. Ak sa použije metanol alebo etanol, reakčná zmes sa mieša počas asi 1 až asi 12 hodín a potom sa prefiltruje a filtrát sa zahusť. V oboch prípadoch sa surový zvyšok zriedi organickým rozpúšťadlom, ako je etylacetát, zahreje sa a pomaly sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti. Pevná látka sa odfiltruje a vysuší sa, čím sa získa soľ zlúčeniny všeobecného vzorca 3c s L-(+)-vínnoú kyselinou, s výhodou majúcou absolútnu a relatívnu 3a(R), 1(R) konfiguráciu.

Východiskové zlúčeniny a reakčné činidlá použité pri spôsoboch podľa vynálezu je možné bežne získať komerčne alebo je

možné ich pripraviť dobre známymi metódami organickej chémie. Predovšetkým hydrochlorid metylesteru 4-oxo-(fenylmetyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny je možné pripraviť tak, ako je popísané v príprave 5, stupeň A, nižšie, alebo alternatívne podľa práce N. Hoffmana a A. Erinjeriho, J. Heterocyclic Chem., 1965, 2, 326.

Pod tu používaným výrazom "inertné reakčné rozpúšťadlo" sa rozumie rozpúšťadlo, ktoré nereaguje s východiskovými zlúčeninami, reakčnými činidlami, medziproduktmi alebo produktmi spôsobom, ktorý by nepriaznivo ovplyvňoval výťažok požadovaného produktu. Uvedeným inertným reakčným rozpúšťadlom v stupni a je rozpúšťadlo, v ktorom je voľná báza zlúčeniny všeobecného vzorca IV rozpustná.

Pod tu používaným výrazom "organická amín" sa rozumie nižší alkylamín, ako je trietylamín, trimetylamín alebo diizopropyletylamín, alebo cyklický amín, ako je piperidín, pyrrolidín alebo N-metylmorfolín.

Nasledujúce príklady slúžia len na bližšie objasnenie predloženého vynálezu, bez toho, aby ho akýmkoľvek spôsobom obmedzovali.

Pre chromatografiu na kolóne sa používa silikagél. Teploty topenia sa merajú na aparatúre Buchi 510 a nie sú korigované. Protónové NMR spektrá sa merajú na prístroji Varian XL-300, Bruker AC-300, Varian Unity 400 alebo Bruker AC-250 pri 25 °C. Pracovníkom v odbore je zrejmé, že tu uvádzané NMR údaje je možné tiež získať na iných NMR prístrojoch dostupných od rôznych firiem. Chemické posuny sú vyjadrené v častiach na milión k nižším hodnotám od trimetylsilánu.

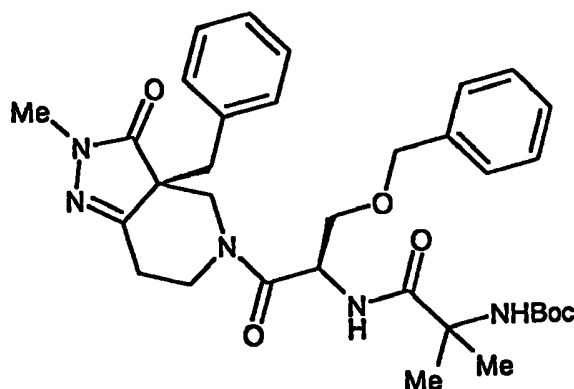
Všeobecný postup A: (odštiepenie Boc-chrániacej skupiny z Boc-chráneného amínu použitím koncentrovanej HCl): Boc-chránený amín sa rozpustí v minimálnom objeme etanolu a vzniknutý roztok sa ochladí asi na 0 °C a pridá sa koncentrovaná HCl (obvykle asi

1 až 4 ml na mmol Boc-chráneného amínu) a reakčná zmes sa zahreje na teplotu miestnosti a mieša sa počas asi. 1 hodiny až asi 2,5 hodiny (alebo tak dlhý čas, aký je požadovaný pre úplné vymiznutie východiskovej zlúčeniny na viac polárny produkt, ako je potvrdené chromatografiou v tenkej vrstve). Vzniknutý roztok alebo suspenzia sa zahusť a zvyšok sa opäť odparuje niekoľkokrát pridaním etanolu, čím sa získa voľný amín, ktorý sa použije ďalej bez čistenia alebo sa čistí tak, ako je uvedené.

Príklady realizácie vynálezu

Príklad 1.

Terc.butylester (1-(2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7--hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxoetylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny



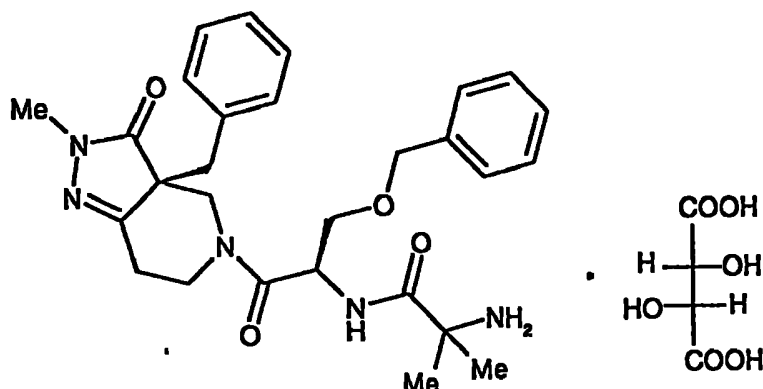
Do suchej dusíkom prepláchnutej 1-litrovej štvorhrdlovej banky s guľatým dnom, vybavenej mechanickým miešadlom, dusíkom uzatvoreným chladičom, termočlánkom a pridávacím lievikom sa vloží 3a-benzyl-2-metyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]-pyridin-3-ón-(L)-tartrát (pripravený podľa prípravy 1. stupeň D, 66,09 g, 0,168 mol, 1,12 ekvivalentu) a etylacetát (660 ml, 10 objemov). Vytvorí sa suspenzia. Táto suspenzia sa mieša a chladí sa na vnútornú teplotu -68 °C až -66 °C. K ochladenej a miešanej suspenzii sa lievikom pridá trietylamín (TEA 58 ml, 42,5 g, 0,42 mol, 2,8 ekvivalentu). Počas pridávania sa udržiava vnútorná

teplota na $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-66\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes sa mieša počas 1,5 hodiny, pričom vnútorná teplota sa ohreje asi na $-52\text{ }^{\circ}\text{C}$. K reakčnej zmesi (ktorá je suspenziou tartrátovej soli trietylamínu a voľnej bázy 3a-benzyl-2-metyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ón-(L)-tartrátu) sa pridá počas 5 minút trietylamín (96,5 ml, 70 g, 0,69 mol, 4,6 ekvivalentu). Vnútorná teplota sa počas pridávania udržiava na $-53\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. K reakčnej zmesi sa pridá 3-benzyloxy-2-(2-terc.butoxy-karbonylamino-2-metyl-propionylamino)-propiónová kyselina (prípravená podľa prípravy 3, stupeň B, 57,07 g, 0,150 mol, 1,0 ekvivalentu), všetko v jednej dávke. Počas pridávania sa udržiava vnútorná teplota na $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. K reakčnej zmesi sa pridá anhydrid propánfosfónovej kyseliny (PPAA, 180 ml, 190 g, 2,0 ekvivalentu) ako 50% roztok anhydridu propánfosfónovej kyseliny v etylacetáte. PPAA sa pridá počas 15 minút a počas tohoto pridávania vnútorná teplota stupňa na asi $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes sa mieša pri teplote asi $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas asi 0,5 hodiny. Reakčná zmes sa naleje do intenzívne miešanej zmesi diizopropyléteru (IPE, 660 ml, 10 objemov) a vody (660 ml, 10 objemov). Vzniknutá dvojfázová zmes sa mieša počas 1 hodiny a potom sa nechá usadiť. Vodný podiel sa oddekantuje a organický podiel sa potom premyje postupne vodnou HCl (1 N, 165 ml, 2,5 objemov, 1,3 ekvivalentu), 10% vodným Na_2CO_3 (330 ml, 5 objemov, 2,1 ekvivalentu) a 15% vodným NaCl (165 ml). Premytý organický podiel sa zahustí pri zníženom tlaku na najmenší miešateľný objem a ku koncentrátu sa pridá IPE (300 ml, asi 5 objemov). Roztok sa opäť zahustí pri zníženom tlaku na najmenší miešateľný objem. Ku koncentrátu sa pridá IPE (330 ml, asi 5 objemov) a roztok sa zahreje pri atmosferickom tlaku na vnútornú teplotu asi $67\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzniknutá zrazenina a suspenzia sa ochladia na vnútornú teplotu asi $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 1 hodiny pri miešaní. Pevné látky sa odfiltrujú a sušia sa pri zníženom tlaku pri teplote asi $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, čím sa získa 54,85 g zlúčeniny uvedenej v názve (výťažok 60,4 %).

Príklad 2

2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-

-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-
-oxoethylizobutyramid (L-tartrátová soľ)

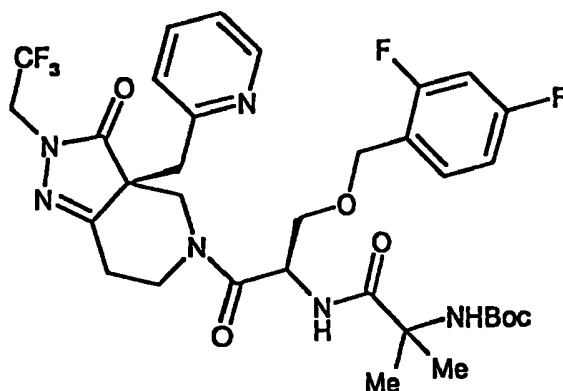


Do 5-litrovej štvorhrdlovej banky s guľatým dnom vybavenej mechanickým miešadlom, termočlánkom, chladičom a pridávacím lievikom sa vloží 3a(R)-benzyl-2-metyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ón-(L)-tartrát (pripravený podľa prípravy 1, stupeň D, 60,57 g, 0,10 mol, 1,0 ekvivalentu) a metylénchlorid (400 ml, 6,7 objemu). Zmes sa mieša, čím sa získa číry roztok a tento roztok sa potom ochladí na vnútornú teplotu -10°C až -5°C . K ochladenému miešanému roztoku sa pridáva trifluóroctová kyselina (TFA, 180 ml, 3,0 objemu/23,6 ekvivalentu/2,33 mol) takou rýchlosťou, aby vnútorná teplota neprekročila -5°C . Pridávanie je skončené po 10 minútach. Reakčná zmes sa potom pomaly ohreje na 8°C počas 1 hodiny. Pri udržiavaní vnútornej teploty na 10°C až 20°C sa pH reakčnej zmesi upraví na viac ako 8 pomalým pridávaním Na_2CO_3 (1,0 N, 1200 ml, 12 ekvivalentov/12 mol). Reakčná zmes sa nechá usadiť a organický podiel sa oddekuje. Vodná frakcia sa extrahuje metylénchloridom (2 x 100 ml dávky, 1,65 objemu každá. Spojené organické frakcie sa premyjú vodou (100 ml). Premytá organická frakcia sa zahustí na najmenší miešateľný objem atmosferickou destiláciou a ku koncentrátu sa pridá etylacetát (2000 ml, 33 objemov). K etylacetátovému roztoku sa pridá roztok L-vínnej kyseliny (15,05 g, 0,10 mol/1 ekvivalent) v metanole (60 ml, 1 objem). Reakčná zmes sa zahrieva a metanol sa oddestiluje. V

destilácii sa pokračuje, až dokiaľ nie je vnútorná teplota teplota pri hlave 77 °C až 78 °C a potom sa reakčná zmes zahrieva do varu pod spätným chladičom počas 1 až 2 hodín. Reakčná zmes sa potom ochladí asi na 15 °C počas niekoľkých hodín. Pevné látky sa odfiltrujú, premyjú sa etylacetátom (200 ml) a sušia sa cez noc pri zníženom tlaku pri asi 50 °C, čím sa získa 60,75 g zlúčeniny uvedenej v názve (výťažok 92,7 %).

Príklad 3

Terc.butylester (1-(2-(1(R)-(2,4-difluórbenzyloxymetyl)-3a-(R)-pyridin-2-ylmetyl-2-(2,2,2-trifluórmetyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny



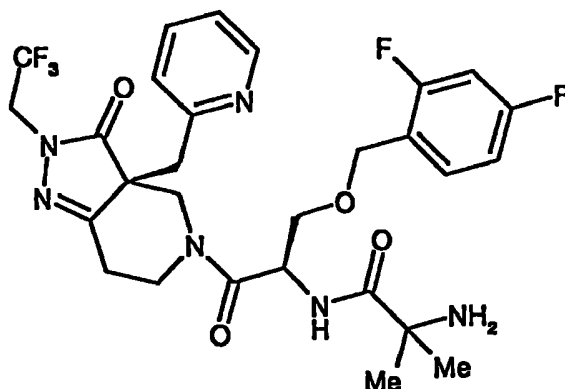
Do suchej dusíkom prepláchnutej 0,5-litrovej štvorhrdlovej banky s guľatým dnom, vybavenej mechanickým miešadlom, dusíkom uzatvoreným chladičom, termočlánkom a prídavacím lievikom sa vloží postupne 3a-pyridin-2-ylmetyl-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ón-(L)-tartrát (pripravený podľa prípravy 2, stupeň D, 10,32 g, 0,0224 mol, 1,12 ekvivalentu) a etylacetát (110 ml, 10 objemov). Vytvorí sa suspenzia. Táto suspenzia sa mieša a chladí sa na vnútornú teplotu -68 °C až -60 °C. K ochladenej a miešanej suspenzii sa lievikom pridá trietylamín (TEA, 7,75 ml, 5,66 g, 0,056 mol, 2,8 ekvivalentu). Počas pridávania sa udržiava vnútorná teplota na -68 °C až -60 °C. Reakčná zmes sa mieša počas asi 1,5 hodiny, pričom vnútorná teplota sa ohreje asi na -62 °C až -52 °C.

K reakčnej zmesi (ktorou je suspenzia tartrátovej soli trietylamínu a voľnej bázy 3a-pyridin-2-ylmetyl-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ón-(L)-tartrátu) sa pridá počas 5 minút trietylamín (12,7 ml, 9,30 g, 0,092 mol, 4,6 ekvivalentu). Vnútorná teplota sa počas pridávania udržiava na -62 °C až -50 °C. K reakčnej zmesi sa v jednej dávke pridá 2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-metylpropionylamino)-3-(2,4-difluórbenzyloxy)-propiónová kyselina (pripravená podľa prípravy 4, stupeň C, 8,34 g, 0,020 mol, 1,0 ekvivalentu). Počas pridávania sa udržiava vnútorná teplota na -60 °C až -58 °C. Anhydrid propánfosfónovej kyseliny (PPAA, 24 ml, 25,5 g, 2,0 ekvivalentu) ako 50% roztok anhydridu propánfosfónovej kyseliny v etylacetáte sa zriedi etylacetátom (24 ml, 2,2 objemu) a ochladí sa na asi -45 °C. Tento PPAA roztok sa potom pridá k reakčnej zmesi. PPAA sa pridáva počas 15 minút a vnútorná teplota postupne počas asi 1 hodiny narastá na asi -19 °C. Reakčná zmes sa naleje do intenzívne miešanej zmesi diizopropyléteru (IPE, 100 ml, 9,1 objemu) a vody (100 ml, 9,1 objemu). Vzniknutá dvojfázová zmes sa mieša počas 5 minút a potom sa nechá usadiť. Vodný podiel sa oddekantuje a organický podiel sa potom premyje postupne vodnou HCl (0,5 N, 50 ml, 4,5 objemu, 1,3 ekvivalentu), nasýteným vodným NaHCO₃ (50 ml, 4,5 objemu, -2,5 ekvivalentu) a 15% vodným NaCl (50 ml). Premytý organický podiel sa zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa olej. Tento olej sa rozmieša s hexánmi (50 ml, asi 2,5 objemu), čím sa získa sklovitá pevná látka, 13,75 g (surový výťažok 96,8 %). Pevné látky sa rozpustia v chloroforme a zahustia sa pri zníženom tlaku za vzniku oleja. Tento postup a hexány sa opakuje. Napokon sa vzniknutý olej mieša s hexánmi počas počas 16 hodín. Vzniknuté pevné látky sa odfiltrujú, čím sa získa 10,45 g zlúčeniny uvedenej v názve (výťažok 73,6 %).

Príklad 4

2-amino-N-[1(R)-(2,4-difluórbenzyloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-etyl)-2-metyl-

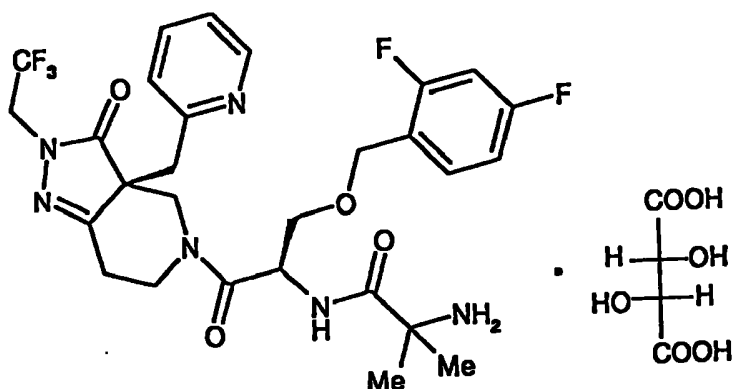
propiónamid



Z terc.butylesteru (1-(2-(1(R)-(2,4-difluórbenzyloxymetyl)-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny (pripraveného podľa príkladu 3, 17,5 g, 25,3 mol) sa odštiepi chrániaca skupina postupom popísaným vo všeobecnom postupe A, čím sa získa bezfarebná pevná látka. Produkt sa rozmelí v dietyléteri, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve (13,6 g, 90 %): +Apcl MS (M+H)⁺ 591.

Príklad 5

2-amino-N-(1-(2,4-difluórbenzyloxymetyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-etyl)-2-metyl-propiónamid-L-(+)-tartrát



roztoku 2-amino-N-(1(R)-(2,4-difluórbenzyloxymetyl)-2-oxo-oxo-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-1,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)etyl)-2-metyl- amidu (pripraveného podľa príkladu 4, 370 g, 0,6 mol) v le (4700 ml) v 12-litrovej banke s guľatým dnom vybavenej ickým miešadlom sa pridá L-(+)-vínna kyselina (90 g, 0,6 reakčná zmes sa mieša počas asi 90 minút pri teplote asi 22 efiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa zriedi etátom (4560 ml) a zahreje sa na asi 70 °C a pomaly sa nechá asi 17 hodín vychladnúť na teplotu miestnosti. Pevná látka ltruje a vysuší sa, čím sa získajú biele kryštály, teplota a 188 až 189 °C (348,46 g, výťažok 76 %). ¹H NMR (MeOH, d₄) 8 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 92 (t, 1H), 5,2 (t, 1H), 4,56 (široký s, 3H), 4,36 (s, 31-4,25 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,21 (t, 18-2,96 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 1,57 (d, 6H). MS: MH+ ¹⁵⁰ +22,03 (c = 11,9, MeOH).

ozdieľ
stenu

grafu
známej
lotné
riál,

3, 4)

6

Röntgenová analýza monokryštálu

eria sa reprezentatívny kryštál a získa sa súbor 1Å (10⁻¹ Åt (maximum $\Theta/\lambda = 0,5$) na difraktometri Siemens R3RA/V. difrakčné faktory sa získajú z medzinárodných tabuliek ntgenovú kryštalografiu. Všetky kryštalografické výpočty sa í pomocou SHELXTL² systému. Všetky difraktometrické údaje ajú pri teplote miestnosti. Údaje získané pre príslušný íl a upravené parametre sú zhrnuté v tabuľke I nižšie.

okusná štruktúra sa získa priamymi metódami. Táto pokusná túra sa upraví obvyklým spôsobom. Kde je to možné, tajú sa polohy vodíka. Metylové vodíky a vodíky na dusíku a ku sú lokalizované Fourierovými technikami. Parametre vodíka idajú k výpočtom štruktúrneho faktora, ale neupravujú sa. y vypočítané v konečnom cykle úpravy metódou najmenších cov sú vždy menej ako 0,1 ich zodpovedajúcich štandardných

sekundárny extinkčný faktor^c, $\chi_{52} (8) \times 10^{-4}$

a $R\text{-index} = \Sigma | |F_o| - |F_c| / \Sigma |F_o|$

b $GOF = [\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (m-s)]^{1/2}$

kde $w = [\sigma^2(F) + |g|F^2]^{-1}$ a $g = 0,0005$

c $F^* = F [1 + 0,002 \chi F^2 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$

Tabuľka II

Atómové koordináty ($\times 10^4$) a ekvivalentné izotropné koeficienty
posunu ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(ekv)
C(1')	7050 (7)	12045 (7)	6424 (4)	31 (1)
O(1A')	5715 (5)	12748 (6)	6097 (3)	41 (1)
O(1B')	8234 (5)	12946 (6)	6748 (3)	41 (1)
C(2')	7120 (6)	9881 (7)	6388 (4)	29 (1)
O(2')	8733 (5)	9232 (6)	6715 (3)	37 (1)
C(3')	6707 (7)	9167 (7)	5599 (4)	32 (1)
O(3')	7899 (5)	9726 (6)	5160 (3)	47 (1)

C(4')	6647 (7)	6999 (79	5583 (4)	32 (1)
O(4A')	5644 (5)	6263 (6)	5971 (3)	39 (1)
O(4B')	7465 (5)	6110 (7)	5213 (3)	59 (1)
N(1)	5011 (6)	8379	1995 (3)	43 (1)
N(2)	4317 (6)	6558 (7)	1896 (3)	40 (1)
C(2A)	2623 (6)	6380 (8)	1541 (4)	55 (1)
C(3)	5357 (7)	5149 (8)	2171 (4)	36 (1)
O(3)	5039 (5)	3491 (6)	2188 (3)	46 (1)
C(4)	6998 (6)	6172 (8)	2450 (3)	28 (1)
C(5)	6515 (6)	8177 (8)	2299 (4)	33 (1)
C(6)	7511 (6)	5878 (8)	3290 (4)	39 (1)
N(7)	8723 (6)	7355 (7)	3591 (3)	40 (1)
C(8)	8153 (7)	9366 (8)	3440 (4)	49 (1)
C(9)	7643 (7)	9700 (8)	2603 (4)	46 (1)
C(10)	8290 (6)	5440 (8)	1989 (4)	37 (1)
C(11)	7862 (7)	5776 (8)	11667 (4)	43 (1)
C(12)	8463 (7)	7317 (8)	853 (4)	69 (1)
C(13)	8108 (8)	7675 (9)	76 (5)	97 (1)
C(14)	7080 (*)	6405 (9)	-336 (5)	96 (1)
C(15)	6443 (8)	4882 (8)	-59 (5)	81 (1)
C(16)	6872 (7)	4533 (8)	705 (4)	75 (1)
O(1W)	8100 (5)	6278 (7)	7609 (3)	54 (1)
O(2W)	10828 (5)	8138 (7)	5099 (3)	62 (1)

* izotropný ekvivalent U definovaný ako tretina stopy ortogonalizovaného U_{11} tenzora

Tabuľka III

Dĺžky väzieb (Å)

C(1')-O(1A')	1,262 (7)	C(1')-O(1B')	1,229 (7)
(C1')-(C2')	1,525 (7)	C(2')-O(2')	1,4347 (6)
C(2')-C(3')	1,500 (9)	C(3')-O(3')	1,416 (8)
C(3')-C(4')	1,526 (7)	C(4')-O(4A')	1,277 (8)

C(4')-O(4B')	1,201(8)	N(1)-N(2)	1,402(5)
N(1)-C(5)	1,278(7)	N(2)-C(2A)	1,443(7)
N(2)-C(3)	1,350(7)	C(3)-O(3)	1,196(7)
C(3)-C(4)	1,541(7)	C(4)-C(5)	1,478(7)
C(4)-C(6)	1,526(9)	C(4)-C(10)	1,544(9)
C(5)-C(9)	1,465(7)	C(6)-N(7)	1,481(7)
N(7)-C(8)	1,501(7)	C(8)-C(9)	1,524(10)
C(10)-C(11)	1,492(9)	C(11)-C(12)	1,355(9)
C(11)-C(16)	1,380(8)	C(12)-C(13)	1,411(12)
C(13)-C(14)	1,365(9)	C(14)-C(15)	1,327(10)
C(15)-C(16)	1,393(1)		

Tabuľka IV

Uhly väzieb (°)

O(1A')-C(1')-O(1B')	125,8(5)	O(1A')-C(1')-C(2')	114,1(5)
O(1B')-C(1')-C(2')	120,2(5)	C(1')-C(2')-O(2')	109,8(4)
C(1')-C(2')-C(3')	111,7(5)	O(2')-C(2')-C(3')	109,7(5)
C(2')-C(3')-O(3')	111,9(4)	C(2')-C(3')-C(4')	110,7(5)
O(3')-C(3')-C(4')	106,9(5)	C(3')-C(4')-O(4A')	114,6(5)
C(3')-C(4')-O(4B')	120,7(6)	O(4A')-C(4')-O(4B')	124,6(5)
N(2)-N(1)-C(5)	107,4(3)	N(1)-N(2)-C(2A)	118,7(4)
N(1)-N(2)-C(3)	113,8(4)	C(2A)-N(2)-C(3)	127,5(5)
N(2)-C(3)-O(3)	126,6(5)	N(2)-C(3)-C(4)	104,3(4)
O(3)-C(3)-C(4)	129,0(5)	C(3)-C(4)-C(5)	100,9(4)
C(3)-C(4)-C(6)	110,4(5)	C(5)-C(4)-C(6)	109,6(5)
C(3)-C(4)-C(10)	108,2(5)	C(5)-C(4)-C(10)	114,0(5)
C(6)-C(4)-C(10)	113,0(4)	N(1)-C(5)-C(4)	113,4(4)
N(1)-C(5)-C(9)	126,2(4)	C(4)-C(5)-C(9)	119,5(4)
C(4)-C(6)-N(7)	109,4(5)	C(6)-N(7)-C(8)	115,0(4)
N(7)-C(8)-C(9)	110,7(5)	C(5)-C(9)-C(8)	108,4(5)
C(4)-C(10)-C(11)	114,5(4)	C(10)-C(11)-C(12)	120,2(5)
C(10)-C(11)-C(16)	121,6(6)	C(12)-C(11)-C(16)	118,3(7)
C(11)-C(12)-C(13)	122,0(6)	C(12)-C(13)-C(14)	115,9(7)

C(13)-C(14)-C(15)	124,7(8)	C(14)-C(15)-C(16)	117,8(6)
C(11)-C(16)-C(15)	121,(6)		

Tabuľka V

Anizotropné koeficienty posunu ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C(1')	32(1)	26(1)	34(1)	2(1)	5(1)	-8(1)
O(1A')	35(1)	19(1)	67(1)	-4(1)	2(1)	2(1)
O(1B')	35(1)	26(1)	60(1)	-4(1)	-2(1)	-13(1)
C(2')	32(1)	17(1)	36(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
O(2')	32(1)	33(1)	43(1)	4(1)	-1(1)	0(1)
C(3')	41(1)	18(1)	37(1)	6(1)	6(1)	-6(1)
O(3')	71(1)	33(1)	41(1)	-2(1)	23(1)	1(1)
C(4')	28(1)	27(1)	39(1)	2(1)	3(1)	2(1)
O(4A')	41(1)	32(1)	45(1)	-7(1)	10(1)	-9(1)
O(4B')	56(1)	35(1)	92(1)	7(1)	32(1)	-2(1)
N(1)	39(1)	48(1)	37(1)	4(1)	-6(1)	7(1)
N(2)	30(1)	39(1)	47(1)	2(1)	-2(1)	-4(1)
C(2A)	27(1)	66(1)	68(1)	-3(1)	-2(1)	-1(1)
C(3)	39(1)	40(1)	30(1)	8(1)	10(1)	-7(1)
O(3)	45(1)	27(1)	65(1)	-3(1)	5(1)	1(1)
C(4)	23(1)	34(1)	26(1)	0(1)	2(1)	3(1)
C(5)	31(1)	32(1)	36(1)	-1(1)	6(1)	0(1)
C(6)	38(1)	38(1)	38(1)	4(1)	1(1)	-4(1)
N(7)	39(1)	42(1)	34(1)	1(1)	-6(1)	-1(1)
C(8)	44(1)	46(1)	54(1)	-1(1)	1(1)	-9(1)
C(9)	41(1)	42(1)	52(1)	6(1)	2(1)	0(1)
C(10)	37(1)	46(1)	29(1)	6(1)	9(1)	4(1)
C(11)	39(1)	55(1)	37(1)	10(1)	7(1)	-2(1)
C(12)	72(1)	85(1)	49(1)	4(1)	2(1)	1(1)
C(13)	103(1)	108(1)	82(1)	2(1)	16(1)	27(1)

C(14)	103 (1)	108 (1)	73 (1)	13 (1)	4 (1)	6 (1)
C(15)	81 (1)	93 (1)	63 (1)	-4 (1)	-6 (1)	-17 (1)
C(16)	80 (1)	88 (1)	58 (1)	-4 (1)	13 (1)	-12 (1)
O(1W)	56 (1)	45 (1)	60 (1)	-7 (1)	7 (1)	-2 (1)
O(2W)	58 (1)	48 (1)	91 (1)	3 (1)	42 (1)	7 (1)

Exponent anizotropné posunu má tvar:

$$-2\pi^2(h^2a'^2U_{11} + \dots + 2hka'b'U_{12})$$

Tabuľka VI

Koordináty vodíkové atómu ($\times 10^4$) a izotropné koeficienty posunu ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

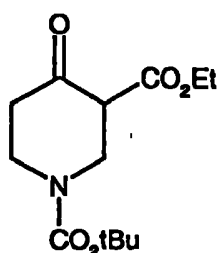
	x	y	z	U
H(2')	6314	9385	6665	80
H(2A')	8195 (10)	8867 (10)	7105 (9)	50
H(3')	5656	9704	5398	80
H(3A')	8259 (10)	11720 (10)	5037 (9)	50
H(4A')	5234 (10)	6488 (10)	6270 (9)	50
H(2A)	2319	5061	1512	80
H(2B)	2495	6907	1046	80
H(2C)	1928	7053	1829	80
H(6A)	7999	4642	3381	80
H(6B)	6562	5972	3533	80
H(7A)	9770 (10)	7980 (10)	3431 (9)	50
H(7B)	9183 (10)	7721 (10)	4160 (9)	50
H(8A)	7229	9605	3689	80
H(8B)	9033	10220	3630	80
H(9A)	8599	9685	2362	80
H(9B)	7101	10908	2520	80
H(10A)	8417	4095	2071	80
H(10B)	9315	6067	2166	80
H(12)	9152	8192	1169	80
H(13)	8559	8747	-149	80
H(14)	6799	6628	-864	80

H(15)	5710	4049	-375	80
H(16)	6471	3406	915	80
H(1WA)	8471(10)	5946(10)	7323(9)	52(1)
H(1WB)	6863(10)	5969(10)	7529(9)	50
H(2WA)	11347(10)	8095(10)	5456(9)	50
H(2WB)	11515(10)	9176(10)	4829(9)	50

Príprava 1

Stupeň A.

1-terc.butylester-3-metylester 4-oxo-piperidín-1,3- -dikarboxylovej kyseliny

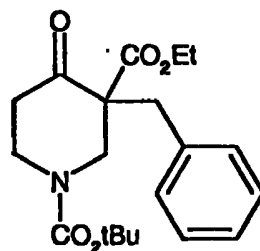


K zmesi 7,00 g (36,2 mmol) metylesteru 4-oxo-piperidín-3-karboxylovej kyseliny a 8,82 g (72,3 mmol) 4,4-dimetylamino-pyridínu v 100 ml metylénchloridu sa pri teplote asi 0 °C pridáva počas asi 30 minút roztok 7,88 g (36,2 mmol) di-terc.butylidi-karbonátu v 150 ml metylénchloridu. Zmes sa ohreje na teplotu miestnosti a potom sa mieša počas asi 17 hodín. Zmes sa zahustí a zvyšok sa zriedi chloroformom a premyje sa trikrát vždy 10% vodnou HCl, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO₄ a zahustí sa, čím sa získa 9,18 g číreho žltého oleja.

Stupeň B.

1-terc.butylester-3-metylester 3-(R,S)-benzyl-4-oxo-

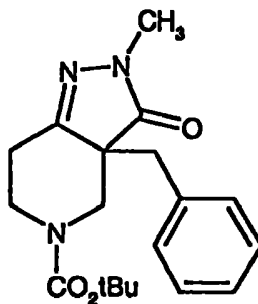
-piperidin-1,3-dikarboxylovej kyseliny



K roztoku zlúčeniny pripravenej v stupni A (5,00 g, 19,4 mmol) v 10 ml DMF sa pridá 745 mg (7,4 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperzia) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas asi 15 minút. K miešanému roztoku sa pridá kanylou roztok 3,32 g (19,4 mmol) benzylbromidu v 15 ml DMF a zmes sa mieša počas asi 42 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi etylacetátom a premyje sa raz vodou a štyri razy roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad $MgSO_4$ a zahustí sa, čím sa získa 6,0 g zlúčeniny uvedenej v názve stupňa B vo forme žltého oleja. MS (Cl, NH_3) 340 (MH⁺).

Stupeň C.

Terc.butylester 3a-(R,S)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny

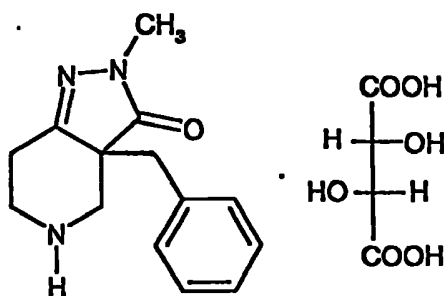


Zmes zlúčeniny pripravenej podľa stupňa B (4,00 g, 11,5 mmol) a 530 mg (11,5 mmol) metylhydrazínu v 100 ml etanolu sa zahrieva do varu pod spätným chladičom počas asi 8 hodín. Zmes sa zahustí a zvyšok sa rozpustí v 100 ml toluénu a zahrieva sa do varu pod spätným chladičom počas asi 17 hodín. Zmes sa zahustí a zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéle použitím elučného gradientu (15:85 obj./obj. etylacetát:hexán) až (75:25 obj./obj.

etylacetát:hexán), čím sa získa 2.6 g zlúčeniny uvedenej v názve stupňa C vo forme číreho bezfarebného oleja. MS ((Cl, NH_3) 344 (MH^+).

Stupeň D.

3a(R)-benzyl-2-metyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]-pyridin-3-ón-(L)-tartrát



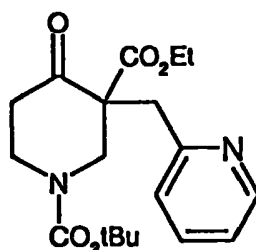
Do 2-litrovej banky s guľatým dnom vybavenej mechanickým miešadlom, prídavacím lievikom a termočlánkom sa vloží postupne terc.butylester 3a-(R,S)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny (pripravený podľa stupňa C, 51,5 g, 0,15 mol, 1,0 ekvivalentu) a metylénchlorid (515 ml, 10 objemov). Zmes sa mieša za vzniku roztoku, ktorý sa potom ochladí na vnútornú teplotu 0 °C až 5 °C. K ochladenej zmesi sa pridá trifluóroctová kyselina (TFA, 130 ml, 192 g, 1,68 mol, 11,2 ekvivalentu, 2,5 objemu). TFA sa pridáva lievikom počas 15 minút, pričom sa vnútorná teplota udržiava na 0 °C až 5°C. Reakčná zmes sa ohrieva na teplotu asi 20 °C počas 3 hodín a potom sa reakčná zmes ochladí na 10 °C až 15 °C. K ochladenej reakčnej zmesi sa pridáva uhličitan sodný (92 g, 0,868 mol) vo vode (920 ml) počas 20 minút. Hodnota pH je 7,5. Reakčná zmes sa preniesie do 2-litrového deliaceho lievika a nechá sa usadiť. Organický podiel sa oddekanťuje a vodný podiel sa extrahuje metylénchloridom (130 ml, 2,5 objemu). Spojené organické podiely sa preniesú späť do 2-litrového reaktora a pridá sa L-vínna kyselina (24,77 g, 0,165 mol, 1,1 ekvivalentu) rozpustená v acetóne (354 ml, asi 7 objemov) a vode (44 ml, asi 1 objem). Reakčná zmes sa mieša a zahrieva sa cez noc asi na 38 °C.

Vzniknutá suspenzia sa ochladí na 0 °C až 5 °C, granuluje sa počas 1 hodiny a potom sa prefiltruje. Pevné látky sa premyjú 100 ml studeného acetónu a potom sa sušia pri zníženom tlaku pri teplote 40 °C až 50 °C počas 16 hodín, čím sa získa 51,86 g (výťažok 87,9 %) zlúčeniny uvedenej v názve stupňa D.

Príprava 2

Stupeň A.

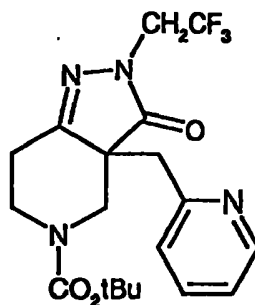
1-terc.butylester-3-metylester 4-oxo-3-pyridin-2-ylmetyl- -piperidín-1,3-dikarboxylovej kyseliny



K roztoku 1-terc.butylesteru-3-etylesteru 4-oxo-piperidín-1,3-dikarboxylovej kyseliny (pripraveného podľa postupu prípravy 1, stupeň A, 10,34 g, 38,2 mmol) v DMF (40 ml.) sa pri teplote asi 0 °C pridá pikolylchlorid-hydrochlorid (5,7 g, 34,7 mmol), uhličitan draselný (14,4 g, 104,1 mmol) a jodid draselný (5,76 g, 34,7 mmol). Zmes sa mieša pri teplote asi 0 °C počas asi 2 hodín, kúpeľ s ľadom sa odstráni a pridá sa DABCO (973 mg, 8,68 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas asi 30 minút a naleje sa od zmesi vody a IPE. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa nasýteným vodným roztokom NaHCO₃ a nasýteným vodným roztokom NaCl, vysuší sa nad MgSO₄ a zahustí sa pri zníženom tlaku. Surový zvyšok sa prekryštalizuje z hexánov, čím sa získa biela pevná látka (8,19 g, výťažok 65 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,17 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,55 (s, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,31–3,50 (m, 3H), 4,11 (d, 2H), 4,49 (d, 1H), 7,06 (široký s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

Stupeň B.

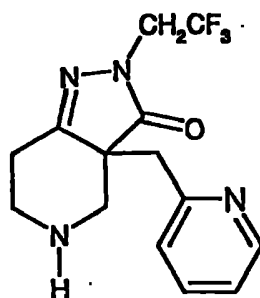
Terc.butylester 3-oxo-3a-pyridin-2-ylmetyl-2-(2,2,2-trifluór-etyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny



70% vodný roztok $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NHNH}_2$ (325 ml, 1,986 mol) sa extrahuje toluénom (3 x 1200 ml). K roztoku zlúčeniny pripravenej podľa stupňa A (600 g, 1,655 mol) v toluéne (900 ml) sa najprv pridajú spojené toluénové extrakty obsahujú bezvodý 2,2,2-trifluóretylhydrazín a potom kyselina octová (121,4 g, 1,986 mol). Reakčná zmes sa zahrieva na asi 70 °C počas asi 2 hodín a potom sa pridá ďalší toluénový extrakt 70% vodného 2,2,2-trifluóretylhydrazínu (50 g). Reakčná zmes sa zahrieva asi na 80 °C počas asi 3,5 hodiny, ochladí sa na teplotu miestnosti a zriedi sa nasýteným vodným NaHCO_3 (2 l). Toluénová vrstva sa oddelí a premyje sa nasýteným vodným NaCl , vysuší sa nad Na_2SO_4 a zahustí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa olej (754,8 g). Kryštalizáciou zo zmesi metanolu a vody sa získa požadovaný produkt vo forme bielej pevnej látky (609,5 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,50 (s, 9H), 2,53 (d, 1H), 2,70 (široký s, 2H), 2,88 (široký s, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,46 (široký s, 1H), 4,63 (široký s, 1H), 4,63 (široký s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 8,34 (m, 1H).

Stupeň C.

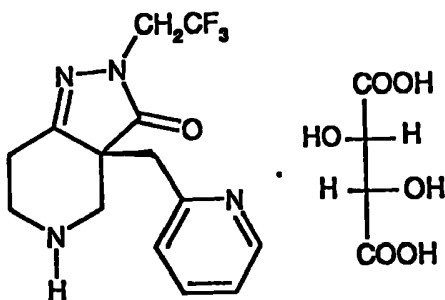
3a-pyridin-2-ylmetyl-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ón



Metánsulfónová kyselina (11,6 g, 121 mmol) sa pridáva po kvapkách k roztoku zlúčeniny pripravenej podľa stupňa B (10 g, 24,2 mmol) v CH_2Cl_2 (100 ml) počas asi 30 minút. Reakčná zmes sa mieša počas asi 1 hodiny, potom sa ochladí asi na 0 °C a potom sa pridávacím lievikom pridá trietylamin (18,6 ml, 133,1 mmol). Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti počas asi 1 hodiny, zriedi sa ďalším CH_2Cl_2 a premyje sa nasýteným vodným NaCl, vysuší sa nad Na_2SO_4 , prefiltruje sa a zahusť sa pri zníženom tlaku, čím sa získa produkt vo forme bielej pevnej látky (7,2 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,51–2,72 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 7,08, (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,37 (d, 1H).

Stupeň D.

3a-pyridin-2-ylmetyl-2-(2, 2, 2-trifluóretyl)-2, 3, 3a, 4, 6, 7-
-hexahydro-pyrazolo[4, 3-c]pyridin-3-ón-(D)-tartrát



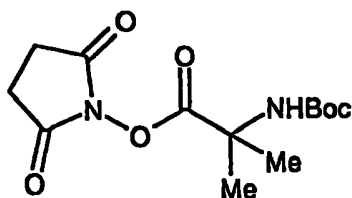
Do suchej a dusíkom prepláchnutej 5-litrovej banky s guľatým dnom vybavenej mechanickým miešadlom sa pridá D-(-)-vínna kyselina (129 g, 0,86 mol) k zlúčenine pripravenej podľa stupňa C (243 g, 0,78 mol) v zmesi acetónu a vody (9:1, 2430 ml) pri

teplote asi 17 °C. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc, prefiltruje sa, pevná látka sa odoberie a premyje sa studeným acetónom a vysuší sa pri zníženom tlaku. Získa sa produkt vo forme žltej pevnej látky (284 g, výťažok 78,8 %).

Príprava 3

Stupeň A.

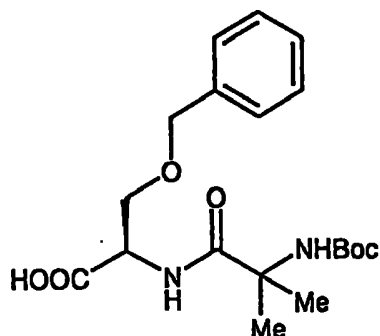
2,5-dioxo-pyrolidin-1-ylester 2-terc.butoxykarbonylamino-2-metylpropiónovej kyseliny



Miešaný roztok N-hydroxysukcínimidu (112 g, 0,973 mol), N-terc.butoxykarbonyl- α -metylalanínu (197 g, 0,969 mol) a 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu (186 g, 0,970 mol) v bezvodom dichlórmetáne (1,4 l) sa mieša pri teplote miestnosti počas asi 18 hodín v atmosfére dusíka. Reakčná zmes sa premyje trikrát vždy nasýteným roztokom hydrogenuhlíčitánu sodného a potom roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší nad síranom sodným, prefiltruje sa a zahusť sa pri zníženom tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve stupňa A vo forme bielej pevnej látky (256 g, výťažok 88 %). PBMS (M+18)⁺ 318, ¹H NMR = 250 MHz (CDCl₃) δ : 4,91 (NH, široký s, 1H), 2,84 (-CO(CH₂)₂CO-, s, 4H), 1,67 (Me, s, 6H), 1,48 (BOC, s, 9H).

Stupeň B.

2(R)-3-benzyloxy-2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-metylpropionylamino)-propiónová kyselina

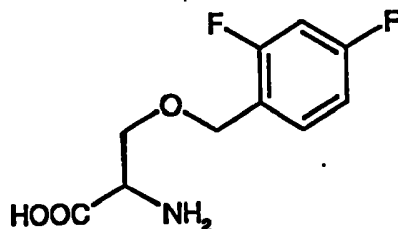


K roztoku D-O-benzylserínu (106 g, 0,532 mol) a zlúčeniny zo stupňa A (160 g, 0,532 mol) v zmesi vody a dioxánu (250/1000 ml) sa pomaly pri teplote miestnosti pridáva trietylamin (223 ml, 1,60 mol). Reakčná zmes sa zahrieva na asi 50 °C a mieša sa počas asi 15 minút v atmosfére dusíka. Rozpúšťadlo sa potom odstráni pri zníženom tlaku, pridá sa etylacetát a miešaná zmes sa okyslí 10% vodným roztokom HCl na pH 2 až 3. Organická vrstva sa vysuší nad síranom sodným, prefiltruje sa a zahustí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve stupňa B (200 g, 99 %). -Apcl MS (M-1)- 379, ^1H NMR = 300 MHz (metanol- d_4) δ : 7,69 (NH, d, 1H), 7,32 (Ph, m, 5H), 4,60 (CHCO_2H , m, 1H), 4,51 (CH_2Ph , s, 2H), 3,81 (CH_2Obz , m, 2H), 1,41 (Me, s, 6H), 1,40 (BOC, s, 9H).

Príprava 4

Stupeň A.

2(R)-2-terc.butoxykarbonylamino-3-(2,4-difluórbenzyloxy)-
-propiónová kyselina

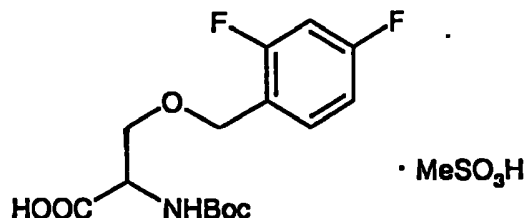


K roztoku N-Boc-(D)-serínu (452 g, 2,2026 mol) v zmesi THF (

7 l) a DMF (3 l) sa pri teplote asi 0 °C pridá roztok terc.butoxidu draselného (515,8 g, 4,5963 mol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote asi 0 °C počas asi 30 minút a potom sa pridá 2,4-difluórbenzylbromid (456,5 g, 2,2051 mol). Po ohriatí na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zahustí pri zníženom tlaku, čím sa odstráni THF. Reakčná zmes sa rozdelí medzi 4,5 l H₂O a 4,5 l IPE. Vrstvy sa oddelia a pH vodnej vrstvy sa upraví na asi 3 pomocou 1 N HCl. Vodná vrstva sa extrahuje dvakrát vždy 4 l IPE. Organický roztok sa vysuší nad Na₂SO₄ a zahustí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa žltá voskovitá pevná látka (518,0 g, výťažok 70,9 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 3,73 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,44 (široký s, 1H), 4,54 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,30 (m, 1H).

Stupeň B.

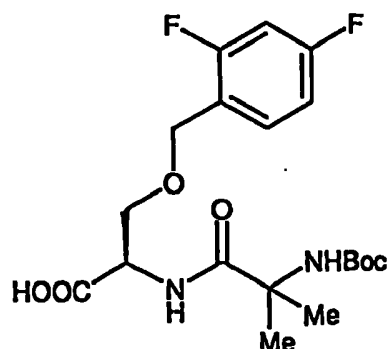
2(R)-2-amino-3-(2,4-difluórbenzyloxy)-propiónová kyselina
vo forme soli s metánsulfónovou kyselinou



K roztoku produktu zo stupňa A (1,19 g, 3,59 mmol) v zmesi CH₂Cl₂ a IPE (1:1, 12 ml) sa pridáva počas asi 10 minút injekčnou striekačkou metánsulfónová kyselina (1,72 g, 17,95 mmol). Z roztoku sa ihneď zráža pevná látka. Po asi 1 hodine sa pevná látka odfiltruje a premyje sa zmesou CH₂Cl₂ a IPE (1:1), čím sa získa 939 mg produktu (výťažok 80 %).

Stupeň C.

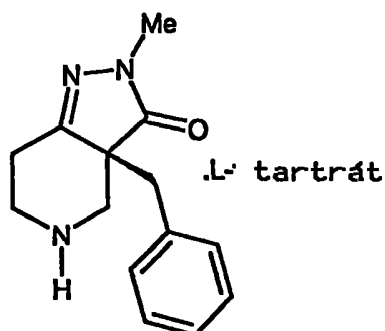
2(R)-2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-metyl-propionylamino)-
-3-(2,4-difluórbenzyloxy)-propiónová kyselina



K roztoku produktu zo stupňa B (520 mg, 1,46 mmol) v zmesi THF a vody (4:1, 10 ml) sa pridá 2,5-dioxo-pyrolidín-1-ylester 2-terc.butoxykarbonylamino-2-metyl-propiónovej kyseliny (438 mg, 1,46 mmol) a trietylamín (369 mg, 3,65 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny a ukončí sa pridaním 10% vodného roztoku kyseliny citrónovej (10 ml). Po asi 15 minútach sa pridá etylacetát (50 ml) a organická vrstva sa oddelí a premyje sa nasýteným vodným NaCl, vysuší sa nad Na_2SO_4 a zahusťí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa pena (534,1 mg, výťažok 88 %). ^1H NMR (CD_3OD): δ 1,38 (široký s, 15H), 3,77 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,52 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,58 (d, 1H).

Príprava 5

(3aR)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo-[4,3-c]pyridín-3-ón, (2R,3R)-dihydroxybutándioát (1:1)



Stupeň A.

Hydrochlorid metylesteru 4-oxo-1-(fenylmetyl)-3-piperidín-karboxylovej kyseliny

Pri teplote 15 °C až 25 °C sa pripraví roztok 1-benzyl-4-piperidónu (56,5 kg, 1,0 ekvivalentu) v toluéne (189 l). Druhý reaktor sa naplní toluénom (659 l), terc.butoxidom draselným (71,9 kg, 2,52 ekvivalentu) a dimetylkarbonátom (51,5 kg, 2,0 ekvivalentu) pri teplote 15 °C až 25 °C. Vzniknutá suspenzia sa zahrieva na teplotu 80 °C až 90 °C. K suspenzii sa počas 60 až 90 minút pridáva roztok 1-benzyl-4-piperidónu v toluéne. Po ďalších 90 minútach sa reakčná zmes ochladí pod 15 °C. Aby sa ukončila reakcia, pridá sa kyselina octová (38,5 kg, 2,25 ekvivalentu) a voda (367 l). Dvojfázová zmes sa rozdelí. Organická vrstva sa odfiltruje, čím sa odstráni pevné látky. Organický filtrát sa zahustí destiláciou pri zníženom tlaku na objem približne 150 l. K skoncentrovanej zmesi sa pridá toluén (799 l). Pridaním chlorovodíka (plyn, 11,0 kg, 1,05 ekvivalentu) sa získa hydrochloridová soľ ako zrazenina. Suspenzia sa mieša pri teplote 10 °C až 15 °C počas 30 minút. Pevné látky sa izolujú filtráciou, premyje sa hexánmi (130 l) a vysušia sa pri použití vákua, čím sa získa 79,4 kg hydrochloridu metylesteru 4-oxo-(fenylmetyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny (výťažok 97,8 %). Analýza pre $C_{14}H_{17}NO_3 \cdot HCl$ vypočítané: C 59,3, H 6,39, N 4,94, zistené: C 59,7, H 6,65, N 4,85.

Stupeň B.

Hydrochlorid metylesteru 4-oxo-1-piperidínkarboxylovej kyseliny

Do čistého, suchého a dusíkom prepláchnutého reaktora sa vloží hydrochlorid metylesteru 4-oxo-1-(fenylmetyl)-3-piperidínkarboxylovej kyseliny (pripravený podľa prípravy 5, stupeň A, 78,8 kg, 1,0 ekvivalentu), etanol (416 l), voda (340 l) a 10% paládium na uhlí (katalyzátor, 7,88 kg, 0,1 kg/kg). Zmes sa podrobí hydrogenáčnym podmienkam približne pri tlaku vodíka 310,3 kPa pri teplote medzi 25 °C až 35 °C počas približne 18 hodín. Po skončení reakcie sa reakčná zmes odplyní dusíkom a prefiltruje sa, čím sa odstráni vyčerpaný katalyzátor. Katalyzátorový koláč sa premyje etanolom (150 l). Filtrát a premývacie kvapaliny sa zahustia pri zníženom tlaku na približne 57 l. Produkt

vykryštalizuje pomalým pridávaním 2-propanolu (227 l). Suspenzia sa ochladí na 10 °C až 20 °C a mieša sa približne počas 1 hodiny. Produkt sa izoluje filtráciou, prepláchne sa hexánmi (76 l) a suší sa pri zníženom tlaku približne 24 hodín, čím sa získa 43,2 kg hydrochloridu metylesteru 4-oxo-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (výťažok 80,0 %). Analýza pre $C_{17}H_{11}NO_3 \cdot HCl$ vypočítané: C 43,42, H 6,25, N 7,23, zistené: C 43,7, H 6,59, N 7,19.

Stupeň C.

1-(1,1-dimetyletyl)-3-metylester 4-oxo-1,3-piperidínkarboxylovej kyseliny

Čistá suchá, dusíkom prepláchnutá a sklom vyložená nádoba sa naplní izopropyléterom (IPE, 309 l), hydrochloridom metylesteru 4-oxo-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (pripraveným podľa príprava 5, stupeň B, 42,6 kg, 1,0 ekvivalentu) a vodou (153 l) pri teplote 15 °C až 25 °C. Pridaním trietylamínu (28,9 kg, 1,3 ekvivalentu) vznikne hustá biela emulzia. Pomalým pridávaním di-terc.butyldikarbonátu (52,6 kg, 50 l, 1,1 ekvivalentu) k reakčnej zmesi a potom preplachovaním pomocou IPE vznikne číry dvojfázový roztok. Zmes sa mieša pri teplote 15 °C až 25 °C počas asi 12 hodín. Po skončení reakcie sa vodná vrstva oddelí a extrahuje sa IPE (20 l). Organické extrakty sa spoja a premyjú sa postupne 1 N HCl (110 l), vodou (90 l) a nasýteným roztokom chloridu sodného (103 l). Premytá organická vrstva sa suší nad bezvodým síranom sodným. Zmes sa prefiltruje, čím sa odstráni nerozpustné látky. Filtrát sa zahustí použitím vákuovej destilácie, čím sa získa olejovitý 1-(1,1-dimetyletyl)-3-metylester 4-oxo-1,3-piperidínkarboxylovej kyseliny. Získa sa asi 49 l (53 kg) produktu vo forme oleja (predpokladaný výťažok 95 %). Olej zostáva v reaktore pre bezprostredné použitie v nasledujúcom stupni.

Stupeň D.

1-(1,1-dimetyletyl)-3-metylester 4-oxo-3-(fenylmetyl)-1,3-

-piperidínkarboxylovej kyseliny

Dusíkom prepláchnutá nádoba obsahujúca 1-(1,1-dimetyletyl)-3-metyléster 4-oxo-1,3-piperidínkarboxylovej kyseliny (pripravený podľa prípravy 5, stupeň C, 53 kg, 49 l, 1,0 ekvivalentu) sa naplní tetrahydrofuránom (THF, 536 l) a uhličitanom draselným (72 kg, 2,5 ekvivalentu). Suspenzia sa nechá 10 až 15 minút reagovať s benzylbromidom (36,0 kg, 1,01 ekvivalentu). Reakčná zmes sa zahrieva do teploty varu, až dokiaľ nie je reakcia kompletná (všeobecne medzi 12 a 18 hodinami). Zmes sa ochladí na teplotu medzi 20 °C a 25 °C, prefiltruje sa, čím sa odstránia soli a filtračný koláč sa premyje THF (134 l). THF sa zo zmesi odstráni čiastočnou vakuovou destiláciou a nahradením heptánmi (402 l). Vzniknutá suspenzia sa ochladí na teplotu medzi -5 °C a 5 °C a mieša sa asi počas 1 hodiny. Pevné látky sa odfiltrujú, premyjú sa heptánmi (57 l) ochladenými na 0 °C až 10 °C a suší sa pri zníženom tlaku pri teplote medzi 45 °C a 55 °C, čím sa získa 50,1 kg 1-(1,1-dimetyletyl)-3-metylésteru 4-oxo-3-(fenylmetyl)-1,3-piperidínkarboxylovej kyseliny (výťažok 69,2 %). HPLC skúška ukazuje pík produktu 99,1 % pri asi 12 minútach. Podmienky HPLC: Intersil C-8 kolóna, 4,6 x 150 mm, mobilná fáza: 50 % acetonitril/voda, vodná fáza: 1 l vody, 3 ml trietylaminu a 1 ml H₃PO₄ pri pH 6,5, prietoková rýchlosť 1,0 ml/min, detegované pomocou UV pri 210 nm.

Stupeň E.

1,1-dimetyléster 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-2-metyl-3-oxo-3a-(fenylmetyl)-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny

Metylhydrazín je vysoko toxický, pokladaný za kancerogénne činidlo, je horľavý a potenciálne explozívny. Malo by sa s ním pracovať extrémne opatrne. Je potrebné počas práce s ním mať k dispozícii vhodné náradie, sušiacie činidlá a hasiaci prístroj. Je potrebné zaistiť dosť dlhé hadice, aby sa predišlo akémukoľvek incidentu. Pretože hydrazín môže reagovať s oxidmi, reakčná nádoba by mala zaistiť, aby mu pred začiatkom reakcie neboli

vystavené žiadne kovové predmety. V čistej, sklom vyloženej a dusíkom prepláchnutej nádobe sa rozpustí 1-(1,1-dimetyletyl)-3-metyléster 4-oxo-3-(fenylmetyl)-1,3-piperidínkarboxylovej kyseliny (pripravený podľa prípravy 5, stupeň D, 50,1 kg, 1,0 ekvivalentu) v metyl-terc.butyléteri (MTBE, 208 l) pri teplote 15 °C až 20 °C, čím vznikne roztok. Tento reakčný roztok sa vsadí s metylhydrazínom (7,6 kg, 1,15 ekvivalentu). Po miešaní počas asi 30 minút sa pridá kyselina octová (13,0 kg, 1,5 ekvivalentu). Reakčná zmes sa pomaly zahrieva do teploty varu (53 °C až 57 °C) a udržiava sa na vare počas 15 až 20 hodín. Reakcia sa ochladí na teplotu varu medzi 20 °C a 25 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu medzi 5 °C a 10 °C a pomaly sa pridá 10% roztok hydrogenuhlčitanu sodného vo vode (175 l). Dvojfázová zmes sa rozdelí a organická vrstva sa premyje postupne vodou (175 l) a nasýteným roztokom chloridu sodného (175 l). Vodné premyté vrstvy sa spoja a spracujú sa bieliacim činidlom, čím sa rozloží všetok zvyšný metylhydrazín pred likvidáciou. Organický roztok sa zahustí na objem medzi 130 a 170 l pri čiastočnom vákuu. Pridaním heptánov (174 l) k zmesi sa vyzráža produkt. Suspenzia sa mieša počas 2 hodín pri teplote medzi 5 °C a 10 °C. Pevné látky sa izolujú filtráciou, premyjú sa studeným MTBE (34 l) a sušia sa pri zníženom tlaku pri teplote medzi 35 °C a 45 °C počas 24 hodín, čím sa získa 47,1 kg 1,1-dimetyletylesteru 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-2-metyl-3-oxo-3a-(fenylmetyl)-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny (výťažok 95,1 %). HPLC skúška ukazuje pík produktu 99,1 % pri asi 5 minútach. Podmienky HPLC: Intersil C-8 kolóna, 4,6 x 150 mm, mobilná fáza: 50 % acetonitril/voda, vodná fáza: 1 l vody, 3 ml trietylamínu a 1 ml H₃PO₄ pri pH 6,5, prietoková rýchlosť 1,0 ml/min, detegované pomocou UV pri 205 nm.

Stupeň F.

(3aR)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ón, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutándioát (1:1)

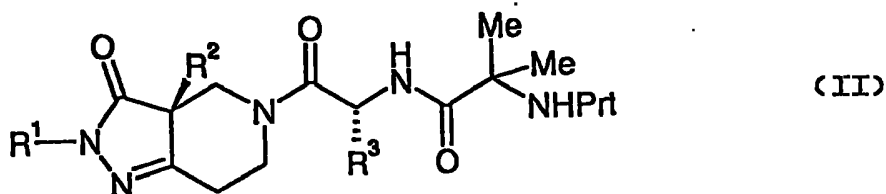
Zistilo sa, že medziproduktový voľný amín epimeruje v roztoku a ako izolovaná pevná látka. Preto sa dynamický štiepiaci

postup dokončí bezprostredne po odstránení chrániacej skupiny. Čistý, dusíkom prepláchnutý reaktor sa naplní metylénchloridom (471 l) a 1,1-dimetyletylesterom 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-2-metyl-3-oxo-3a-(fenylmetyl)-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny (pripraveným podľa prípravy 5, stupeň E, 47,0 kg, 1,0 ekvivalentu). Zmes sa mieša a ochladí sa na teplotu medzi -5 °C a 5 °C. Do reakčnej zmesi sa pomaly pridá trifluóroctová kyselina (117 kg, 7,5 ekvivalentu). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu medzi 20 °C a 30 °C a mieša sa počas 12 až 15 hodín. K reakčnej zmesi sa pomaly pridá vodný roztok 10% uhličitanu sodného (486 l, 0,5 ekvivalentu) pri teplote medzi 5 °C a 15 °C. Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje metylénchloridom (19 l).

V druhom reaktore sa pripraví zmes acetónu (456 l), vody (56,4 l) a kyseliny L-voľnej (22,6 kg, 1,1 ekvivalentu). Zmes s kyselinou voľnou sa spojí organickými vrstvami pri teplote medzi 20 °C a 25 °C. Vzniknutá suspenzia sa zahreje na teplotu medzi 35 °C a 45 °C a mieša sa počas 8 až 18 hodín (cez noc). Hneď ako je reakcia považovaná za skončenú, suspenzia sa ochladí a granuluje sa pri teplote medzi 0 °C a 10 °C počas 3 až 4 hodín a prefiltruje sa. Produkt sa premyje zmesou acetónu (40 l) a vody (4,5 l). Produkt sa suší pri zníženom tlaku použitím len mierneho tepla (uskutočňuje sa, ak sa odparovaním acetónu produkt ochladzuje). Získa sa 37,7 kg (3aR)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ón, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutándioát (1:1) (výťažok 70,1 %).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, poprípade substituovaná až tromi atómami fluóru,

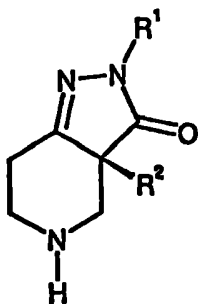
R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl,

R^3 je skupina alkyl(s 1 až 5 atómami uhlíka)-O-alkyl(s 0 až 5 atómami uhlíka)fenyl, kde fenylový substituent v skupine R^3 je poprípade substituovaný až tromi atómami fluóru a

Pr_t je skupina chrániaca aminoskupinu,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

a) zmieša príslušná chirálna tartrátová soľ všeobecného vzorca IV



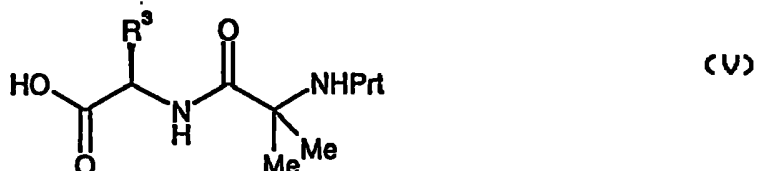
. D- alebo L-vínna kyselina

(IV)

kde R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

a organický amín v inertnom rozpúšťadle pri teplote asi $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ až asi $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ za vzniku suspenzie,

b) k uvedenej suspenzii pridá zlúčenina všeobecného vzorca V



kde R^3 a Prt majú vyššie uvedený význam, za vzniku reakčnej zmesi obsahujúcej tartrátovú soľ organického amínu, voľnú bázu zlúčeniny všeobecného vzorca IV a zlúčeninu všeobecného vzorca V, a

c) k reakčnej pridá kopulačné reakčné činidlo za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV suspenduje v uvedenom rozpúšťadle pred pridaním uvedeného organického amínu.

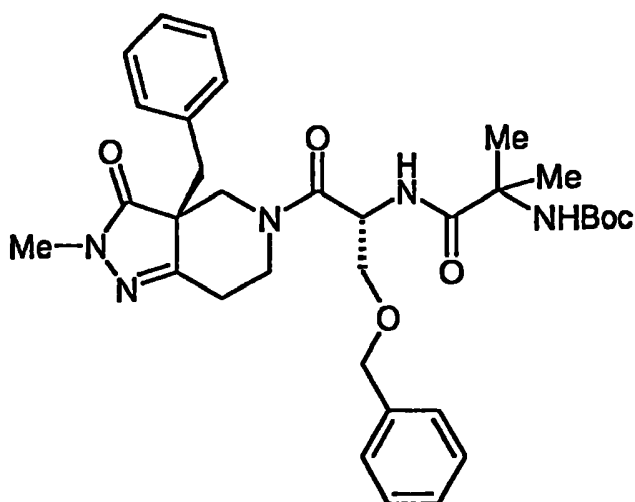
3. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedená suspenzia zahreje pred uskutočnením stupňa b na teplotu asi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že v stupni a je organickým amínom trietylamín, v stupni b R^3 je fenylmetyloxymetyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl a Prt je terc.butyloxykarbonyl a v stupni c je kopulačným reakčným činidlom anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

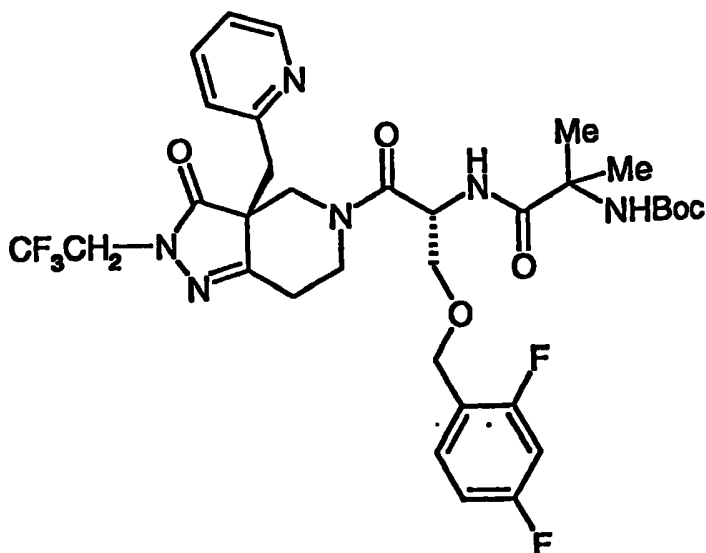
6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca II je vybraná z terc.butylesteru (1-(2-(1(R)-(2,4-difluórbenzyloxymetyl)-3a-(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-clpyridin-5-yl)-2-oxoetylkarbamoyl)-1-metyletyl)karbámovej kyseliny a pripravuje sa terc.butylester (1-(2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-clpyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxoetylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny.

7. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravujú zlúčenina vzorca IIA



(IIA)

8. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIB



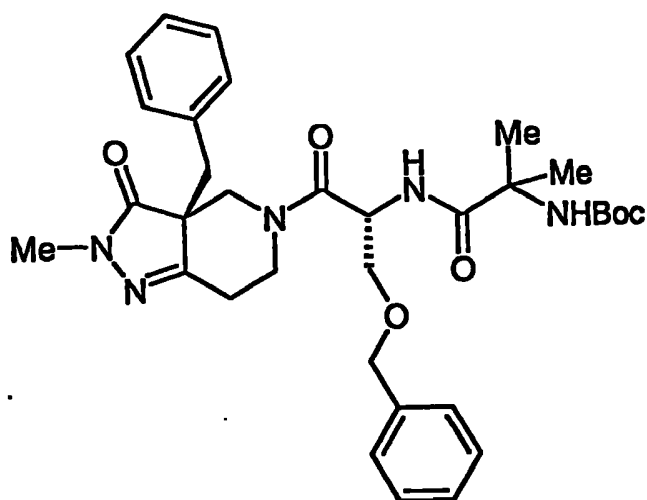
(IIB)

9. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že v stupni a je organickým amínom trietylamín, v stupni b R^3 je fenylmetyloxymetyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl a Prt je terc.butyloxykarbonyl a v stupni c je kopulačným reakčným činidlom anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

10. Spôsob podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

11. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca II je vybraná z terc.butylesteru (1-(2-(1(R)-(2,4-difluórbenzoyloxymetyl)-3a-(R)-pyridin-2-ylmetyl-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoetylkarbamoyl)-1-metyletyl)karbámovej kyseliny a pripravuje sa terc.butylester (1-(2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny.

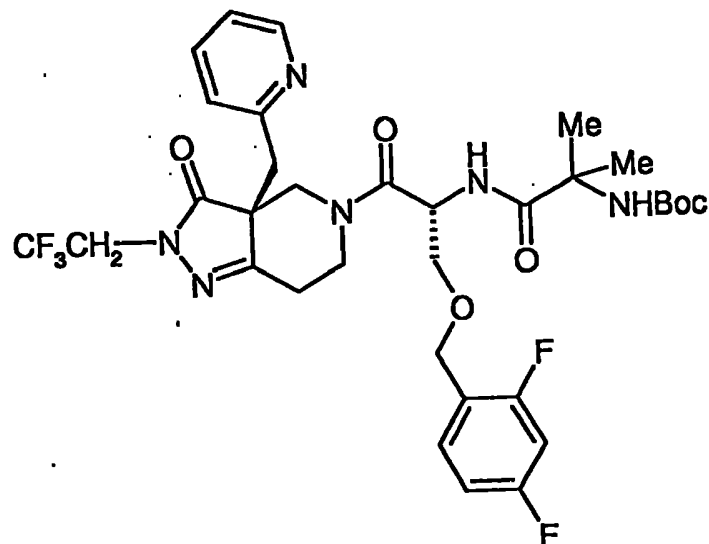
12. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIA



(IIA)

13. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a

t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIB



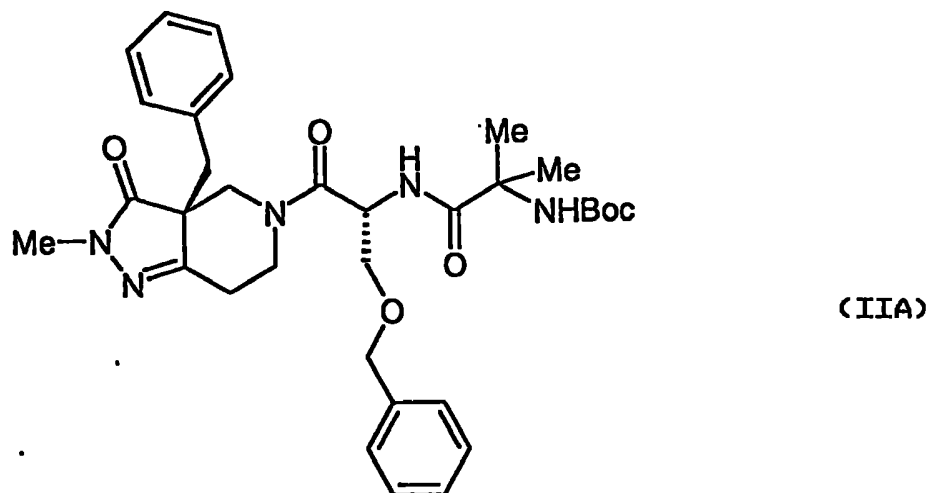
(IIB)

14. Spôsob podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že v stupni a je organickým amínom trietylamín, v stupni b R^3 je fenylmetyloxymetyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl a Prt je terc.butoxykarbonyl a v stupni c je kopulačným reakčným činidlom anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

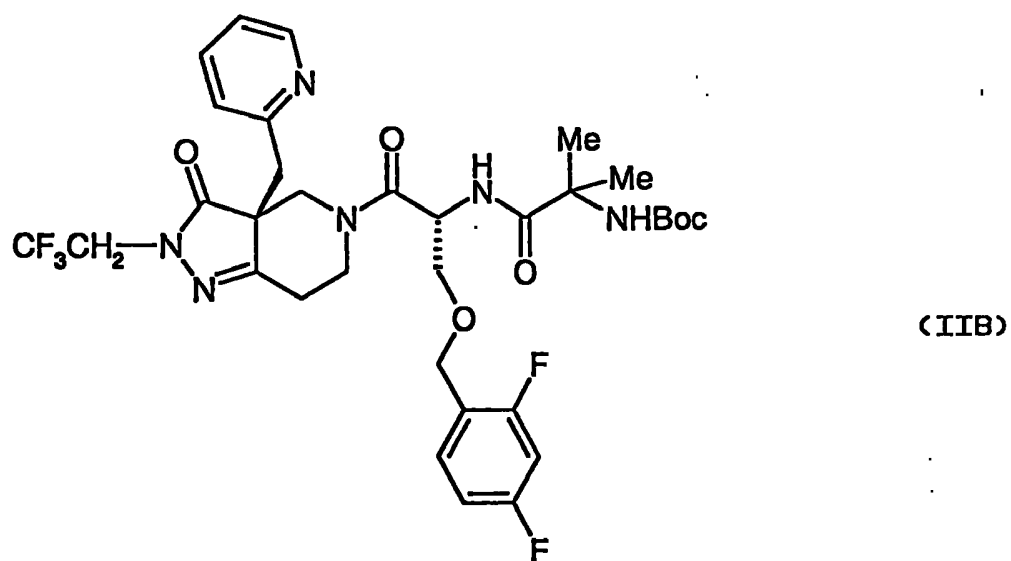
15. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

16. Spôsob podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca II je vybraná z terc.butylesteru (1-(2-(1(R)-(2,4-difluórbenzyloxymetyl)-3a-(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoetylkarbamoyl)-1-metyletyl)karbámovej kyseliny a pripravuje sa terc.butylester (1-(2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxo-etylkarbamoyl)-1-metyletyl)-karbámovej kyseliny.

17. Spôsob podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIA

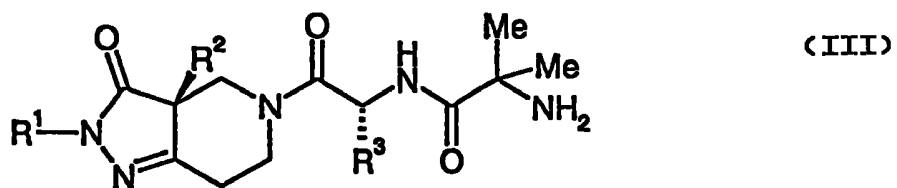


18. Spôsob podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIB



19. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca III

kde



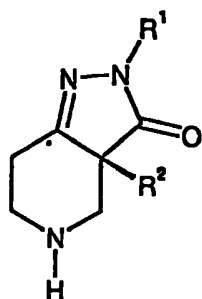
R^1 je alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, poprípade substituovaná až troma atómami fluóru,

R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl a

R^3 je skupina alkyl(s 1 až 5 atómami uhlíka)-O-alkyl(s 0 až 5 atómami uhlíka)fenyl, kde fenylový substituent v skupine R^3 je poprípade substituovaný až troma atómami fluóru,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

a) zmieša príslušná chirálna tartrátová soľ všeobecného vzorca IV

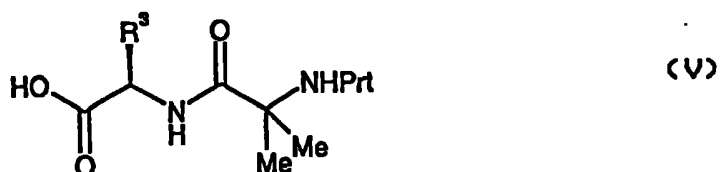


. D- alebo L-vínna kyselina (IV)

kde R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

a organický amín v inertnom rozpúšťadle pri teplote asi $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ až asi $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ za vzniku suspenzie,

b) k uvedenej suspenzii pridá zlúčenina všeobecného vzorca V



kde R^3 a Prt majú vyššie uvedený význam, za vzniku reakčnej zmesi obsahujúcej tartrátovú soľ organického amínu, voľnú bázu

zlúčeniny všeobecného vzorca IV a zlúčeninu všeobecného vzorca V,
a

c) k reakčnej pridá kopulačné reakčné činidlo za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II a

d) zlúčenina všeobecného vzorca II sa nechá reagovať s vhodným činidlom odstraňujúcim chrániacu skupinu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III.

20. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV suspenduje v uvedenom rozpúšťadle pred pridaním organického amínu a ďalej sa suspenzia zahreje na teplotu asi -50°C až asi -40°C sa uskutočnením stupňa b.

21. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Prt je skupina Boc a táto skupina Boc sa odstráni reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s kyselinou.

22. Spôsob podľa nároku 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kyselinou je kyselina metánsulfónová.

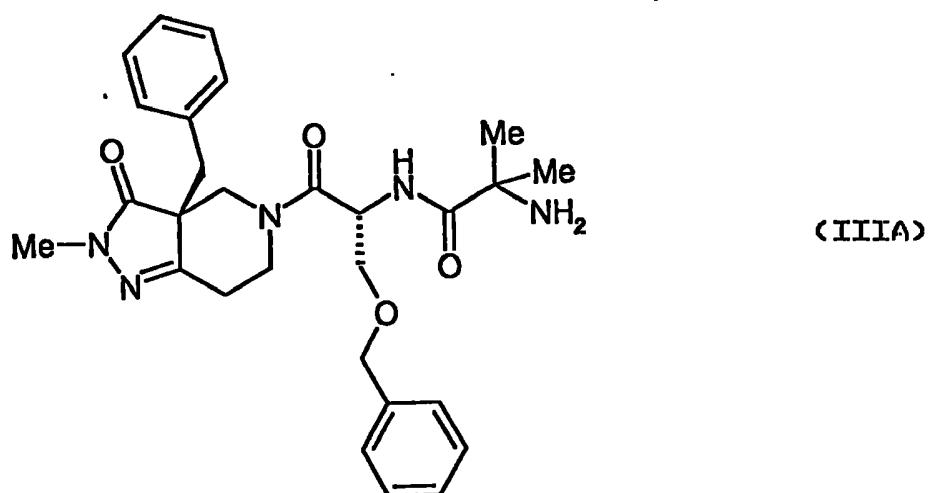
23. Spôsob podľa nároku 22, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^3 je fenylmetyloxymetyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým amínom trietylamín a v stupni c je kopulačným reakčným činidlom anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

24. Spôsob podľa nároku 23, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

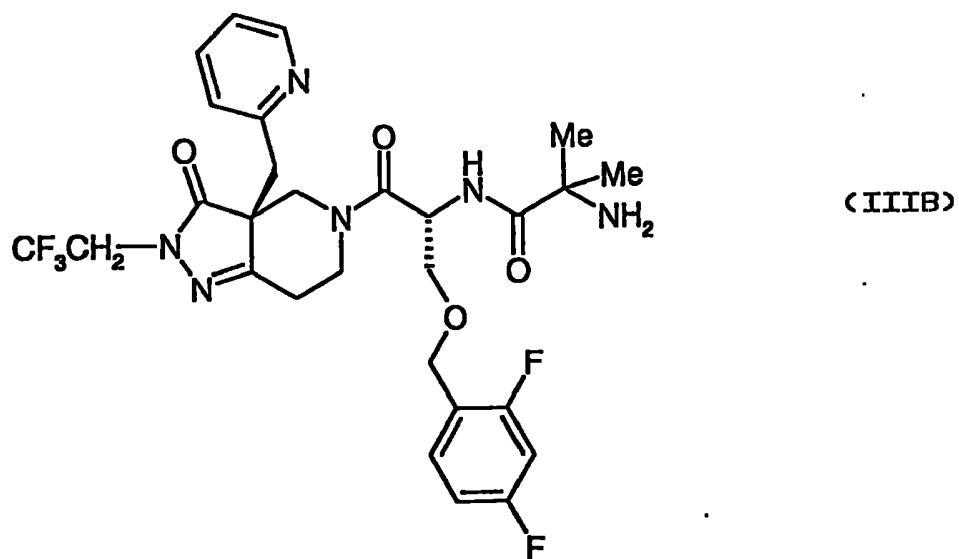
25. Spôsob podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca III je vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxoetyl]-izo-

butyramidu a pripravuje sa 2-amino-N-(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxy-metyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-tri-fluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-etyl-2-metylpropiónamid.

26. Spôsob podľa nároku 24, vyznačujúci sa tým, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIA



27. Spôsob podľa nároku 24, vyznačujúci sa tým, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



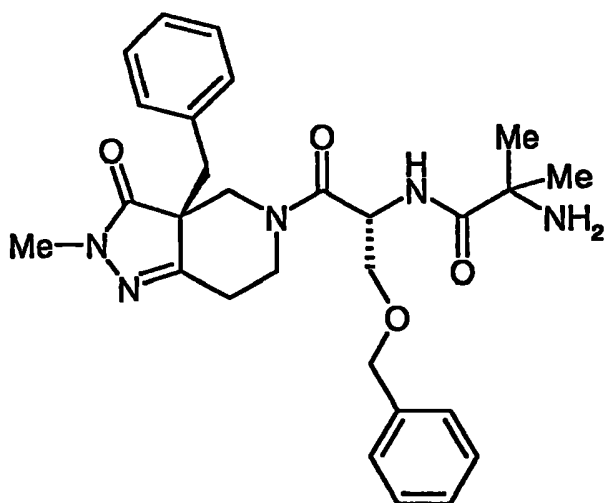
28. Spôsob podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kyselinou kyselina trifluóroctová.

29. Spôsob podľa nároku 28, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^3 je fenylmetyloxymetyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým amínom trietylamin a v stupni c je kopulačným reakčným činidlom anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

30. Spôsob podľa nároku 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je metyl, alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

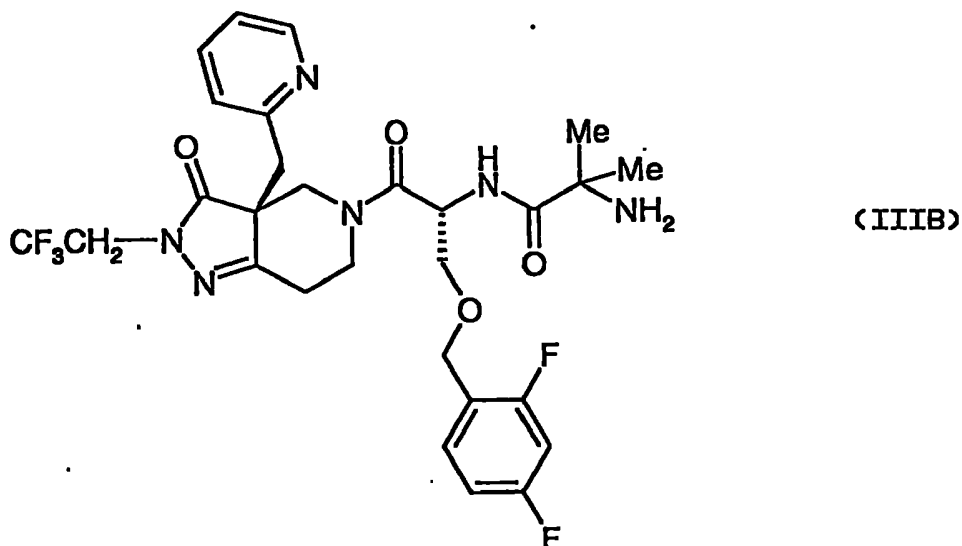
31. Spôsob podľa nároku 30, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca III je vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxoetyl]-izo-butynamidu a pripravuje sa 2-amino-N-(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridín-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl)-etyl-2-metylpropiónamid.

32. Spôsob podľa nároku 30, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIA



(IIIA)

33. Spôsob podľa nároku 30, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



34. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Prt je skupina Boc a táto skupina Boc sa odstráni reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s kyselinou.

35. Spôsob podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kyselinou je kyselina metánsulfónová.

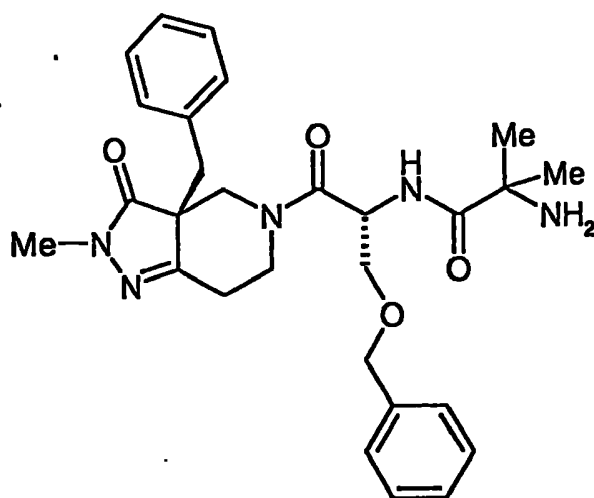
36. Spôsob podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^3 je fenylmetyloxymetyl alebo 2,4-difluórphenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým amínom trietylamin a v stupni c je kopulačným reakčným činidlom anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

37. Spôsob podľa nároku 36, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

38. Spôsob podľa nároku 37, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca III je vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-

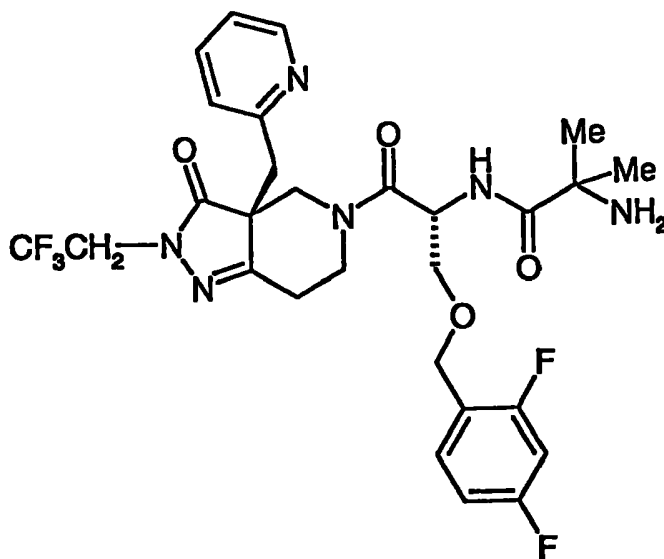
-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxoetyl]-izo-butynamidu a pripravuje sa 2-amino-N-(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridin-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-etyl-2-metylpropiónamid.

39. Spôsob podľa nároku 37, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIA



(IIIA)

40. Spôsob podľa nároku 37, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



(IIIB)

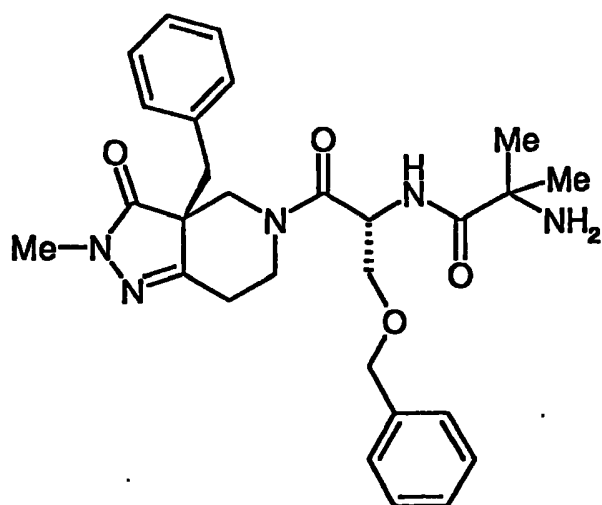
41. Spôsob podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kyselinou je kyselina trifluóroctová.

42. Spôsob podľa nároku 41, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^3 je fenylmetyloxymetyl alebo 2,4-difluórfenylmetyloxymetyl, v stupni b je organickým amínom trietylamin a v stupni c je kopulačným reakčným činidlom anhydrid propánfosfónovej kyseliny.

43. Spôsob podľa nároku 42, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je metyl alebo 2,2,2-trifluóretyl a R^2 je fenylmetyl alebo 2-pyridylmetyl.

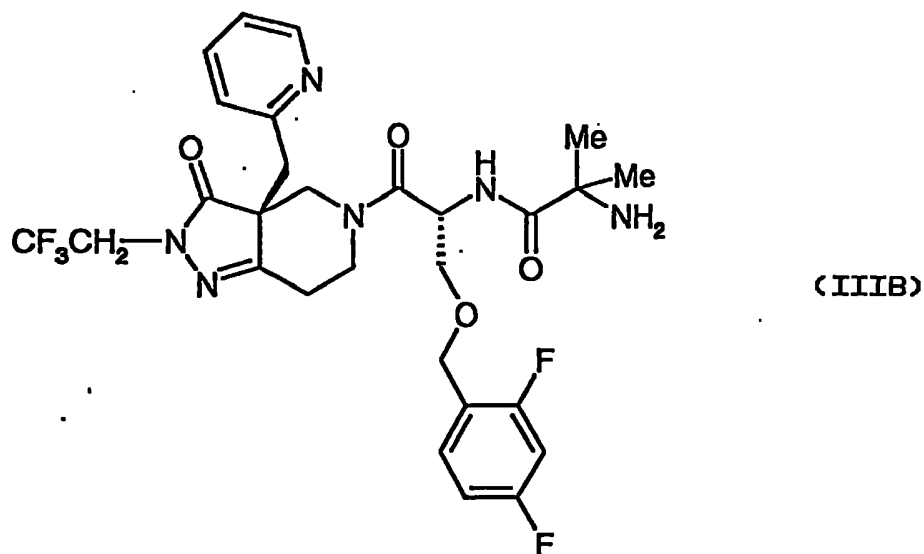
44. Spôsob podľa nároku 43, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca III je vybraná z 2-amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-metyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl)-1(R)-benzyloxymetyl-2-oxoetyl]-izobutyramidu a pripravuje sa 2-amino-N-(1(R)-(2,4-difluór-benzyloxymetyl)-2-oxo-2-(3-oxo-3a(R)-pyridín-2-ylmetyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridín-5-yl)-etyl-2-metylpropiónamid.

45. Spôsob podľa nároku 43, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIA

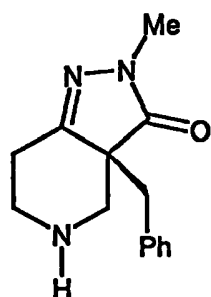


(IIIA)

46. Spôsob podľa nároku 43, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripravuje zlúčenina vzorca IIIB



47. Spôsob prípravy L-tartrátovej soli vzorca XX



.L-tartrát

(XX)

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutočnia nasledujúce
štupne:

a) reakcia hydrochloridu metylesteru 4-oxo-piperidín-karboxylovej kyseliny s diterc.butyldikarbonátom a trietylamínom v izopropyléteri za vzniku 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny,

b) reakcia 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny s benzylbromidom a uhličitanom draselným v tetrahydrofuráne za vzniku 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-(fenylmetyl)-1,3-piperidíndikarboxylovej ky-

seliny,

c) reakcia 1-(1-dimetyletyl)-3-metylesteru 4-oxo-(fenylmetyl)-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny s metylhydrazínom v kyseline octovej a metylterc.butyléteri za vzniku 1,1-dimetyletylesteru 2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3-oxo-3a-(fenylmetyl)-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny,

d) reakcia 1,1-dimetyletylesteru 2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3-oxo-3a-(fenylmetyl)-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-5-karboxylovej kyseliny s kyselinou trifluóroctovou za vzniku (3aR)-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ónu,

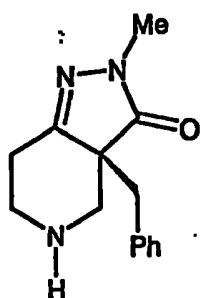
e) reakcia (3aR)-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ónu s kyselinou L-vínnou v acetóne a vode za vzniku L-tartrátovej soli vzorca XX.

48. Spôsob podľa nároku 47, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pridá kyselina L-vínná bez izolácie k (3aR)-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-2-metyl-3a-(fenylmetyl)-3H-pyrazolo[4,3-c]pyridín-3-ónu.

49. Spôsob podľa nároku 47, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutoční ďalší stupeň kryštalizácie L-tartrátovej soli vzorca XX z roztoku acetónu a vody.

50. Spôsob podľa nároku 49, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa L-tartrátová soľ vzorca XX izoluje vo forme dihydrátu.

51. Polymorf dihydrátu zlúčeniny vzorca XX

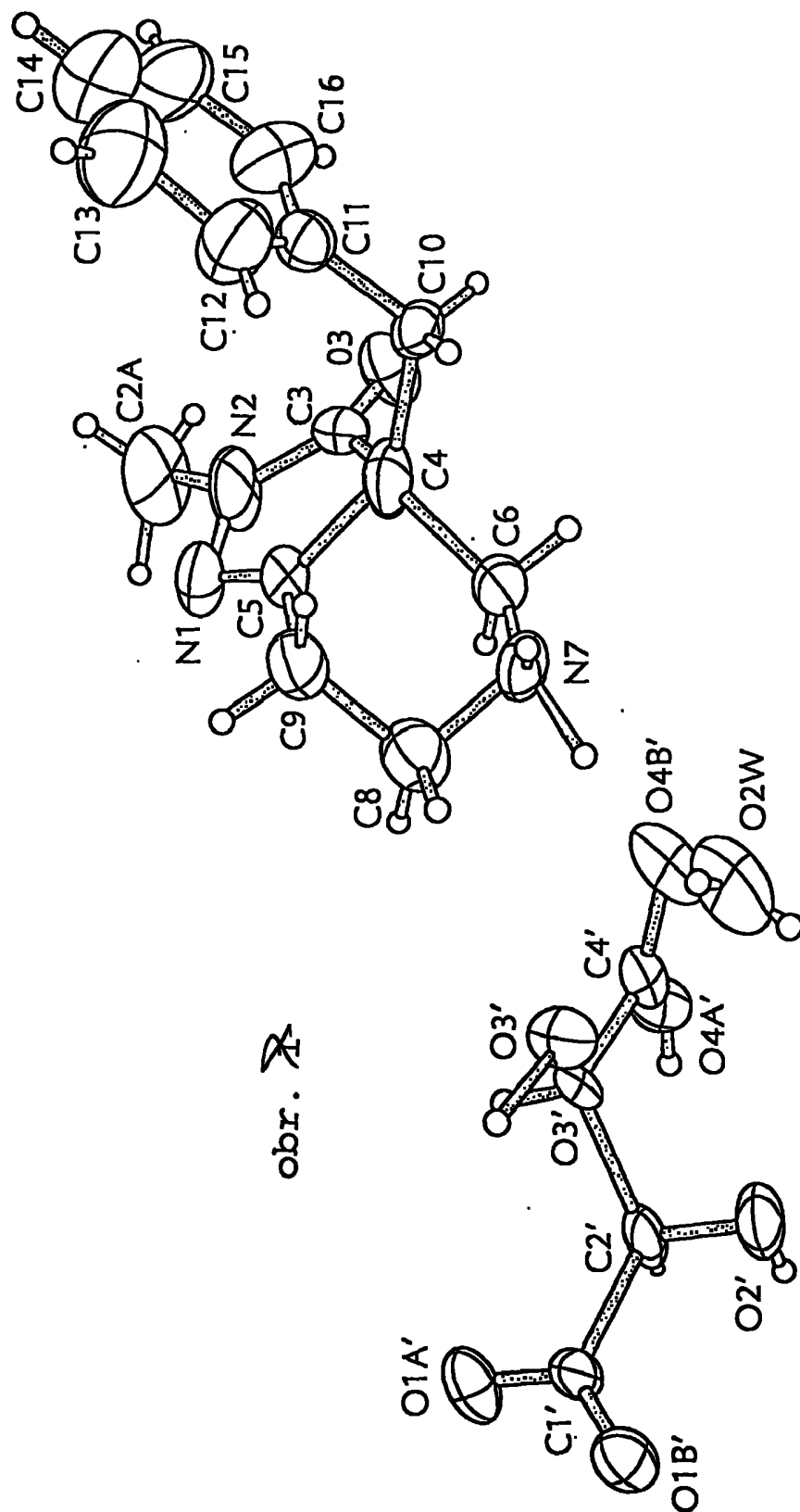


.L-tartrát .

(XX)

52. Polymorf podľa nároku 51 majúci atómové koordináty a ekvivalentné izotropné koeficienty posunu, ako sú uvedené v tabuľke I.

53. Polymorf podľa nároku 51 majúci röntgenovú kryštálovú štruktúru znázornenú v obrázku 1.



obr. 2

