

P02 02097



Az

Eljárás helyettesített ciklopentán-származékok előállítására  
és ~~ezek új kristályszerkezeté~~  
*az vegyület új kristályos formájának*

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) általános képletű helyettesített ciklopentán-származékok új előállítási eljárására vonatkozik az (I) általános képletben

- R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkil-csoport;
- R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, halogén atommal helyettesített alkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport;
- R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, azal a megkötéssel, hogy R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> helyettesítők legalább egyike alkilcsoport;
- X jelentése -NHC(=NH)NH<sub>2</sub> képletű csoport;

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek oltalmi körébe tartozó (Ia) képletű vegyület új kristályformáira is. a fenti vegyületek neuraminidáz inhibitorok, így influenza és más vírusfertőzések kezelésére alkalmasak.

Jell. szám: (I) / (Ia)

2002. ÁR. 13.

P 0 2 0 2 0 9 7

A2



**Eljárás helyettesített ciklopentán-származékok előállításá-  
ra és ezek új kristályszerkezetére**

*a vegyület új kristályszerkezetének*

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

Ez a bejelentés az 1999. június 28-án benyújtott 60/141 301 számú amerikai egyesült államokbeli ideiglenes szabadalmi bejelentésen alapul.

A találmány (I) általános képletű helyettesített ciklopentán-származékok és ezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására vonatkozik.

A találmány kiterjed az (Ia) képletű vegyület tisztítási eljárására és az (Ia) képletű vegyület új kristályformáira is.

Az (I) képletű vegyületek neuraminidáz inhibitor hatásúak, így influenza és más vírusfertőzések kezelésére alkalmasak. Az (I) képletű vegyületeket és a (I) képletű vegyületek előállítását és alkalmazását az 1997. december 17-én benyújtott PCT/US98/26871 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertették.

A találmány (I) általános képletű vegyületek hatásosabb eljárással, különösen olyan eljárással történő előállítására vonatkozik, amellyel a kívánt izomer kromatográfiás tisztítás nélkül nagy kitermeléssel állítható elő.

Találmányunk az (I) általános képletű vegyület előállítására vonatkozik, az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkil-csoport;

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, halogén atommal helyettesített alkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport;

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, az-



zal a megkötéssel, hogy  $R^3$  és  $R^4$  helyettesítők legalább egyike alkilcsoport;

X jelentése  $-NHC(=NH)NH_2$  képletű csoport;

Y jelentése hidrogén- vagy fluoratom, hidroxil- vagy aminos-csoport,  $-OR^5$ ,  $-OCOR^5$ ,  $-NHCOR^5$  vagy  $-NR^5R^6$  általános képletű csoport, ahol  $R^5$  jelentése alkil- vagy arilcsoport,  $-COR^6$  vagy  $-COOR^6$  általános képletű csoport, továbbá ahol  $R^6$  jelentése hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport; és

gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, amelynek során az alábbi lépéseket hajtjuk végre:

egy (II) általános képletű, nitrogénatomján védett vegyületet, amelynek képletében W jelentése N-védőcsoport,

egy (III) általános képletű nitril-oxid-származékkal reagáltatunk olyan hőmérsékleten, amelyen a (III) általános képletű vegyület szabályozatlan bomlása nem következik be, így állítjuk elő a (IV) és (IV') általános képletű két régióizomer két sztereoizomerének keverékét, ahogy ez az 1. reakcióvázlatban látható;

a (IV) és (IV') általános képletű vegyületek keverékét reagáltatva hidrolízissel az (V) és (V') általános képletű vegyületek megfelelő alkálifémsóit kapjuk, ahol  $M^+$  jelentése alkálifém-kation vagy tetraalkil-ammónium-kation,

az (V) és (V') általános képletű vegyületek keverékét egy savval reagáltatjuk, így állítjuk elő a (VI) és (VI') általános képletű megfelelő savakat,

a (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket ammóniával vagy egy aminnal reagáltatjuk, így kapjuk (VII) általános képletű megfelelő



sóját, amelynek képletében  $Q^+$  jelentése  $NH_4^+$ -ion vagy helyettesített ammónium-kation,

a (VII) általános képletű vegyületet (IVa) általános képletű vegyületté reagáltatjuk,

a (IVa) általános képletű vegyületet nátrium-bórhidrid és  $NiCl_2$  alkalmazásával végzett redukálásával a megfelelő (IX) általános képletű aminoalkohol-származék két sztereoizomerének keverékét kapjuk, ahogy ez a 2. reakcióvázlatban látható;

egy szerves oldószerből vagy alkohol/víz keverékből átkristályosítással izoláljuk a megfelelő (IXa) általános képletű vegyületet, ahogy ez a 3. reakcióvázlatban látható;

a (IXa) általános képletű aminoalkohol-származékot egy (X) általános képletű vegyülettel vagy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, utóbbi képletben V jelentése klór- vagy brómatom, így állítjuk elő a megfelelő (XII) általános képletű vegyületet, ahogy ez az 4. reakcióvázlatban látható;

ha az (I) általános képletű vegyületben Y jelentése a (XII) általános képletben bemutatott konfigurációban szereplő hidroxilcsoporttól eltérő, akkor a (XII) általános képletű vegyületet ismert eljárásokkal (XII') általános képletű vegyületté alakítjuk át, például az 1997. december 17-én benyújtott PCT/US98/26871 számú nemzetközi szabadalmi leírásban bemutatott módon, ahogy ez az 5. reakcióvázlatban is látható;

a (XII') általános képletű vegyületről az N-védőcsoportot eltávolítjuk, így állítjuk elő a megfelelő (XIII) általános képletű amint vagy annak sóját;

a (XIII) általános képletű vegyületet a megfelelő (XIV) általános képletű savas sóvá alakítjuk át; és



a (XIV) általános képletű vegyületet egy guanilezőszerrel reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, ahogy ez a 6. reakcióvázlatban látható.

A (XIII) általános képletű vegyület esetében, ha Y jelentése aminocsoport vagy  $-NR^5R^6$  általános képletű csoport, ahol  $R^6$  jelentése hidrogénatom, akkor Y-t egy, a W csoportnál meghatározottól eltérő védőcsoporttal védjük, amely védőcsoportot a guanilezési lépést követően ismert eljárásokkal eltávolítjuk.

Találmányunk egy másik kiviteli alakja az (Ia) képletű vegyület egyik stabil kristályformájának tisztítására és előállítására vonatkozó átkristályosítási eljárást foglal magában, amelynek során az (Ia) képletű nyers terméket víz/metanol elegyben oldjuk visszafolyató hűtő alatt végzett forralás közben, majd lehűtve kristályosítjuk a tiszta (Ia) képletű vegyületet.

Az itt ismertetett találmányunk szerinti eljárás előnye a korábban leírt eljárásokkal szemben, hogy nincs szükség kromatográfiás elválasztásra vagy tisztításra, nincs szükség nagymértékben gyúlékony vagy toxikus oldószerek, például éter vagy diklórmétán és hasonló alkalmazására, továbbá a terméket nagy kitermeléssel és nagy tisztasággal szolgáltatja, ami alkalmassá teszi ipari méretekben történő használatát.

A fent ismertetett átkristályosítással az (Ia) képletű vegyület két kristályformája, az A forma és a B forma vagy ezek keveréke állítható elő.

Találmányunk egy másik kiviteli alakja az (Ia) képletű vegyület új kristályszerkezetére, közelebbről az A formára és a B formára vonatkozik, amelyeket ezek röntgen-pordiffrakciós felvételeivel jellemezzünk.



Az (Ia) képletű vegyület A kristályformája stabilabb a szobahőmérsékleten relatív légnedvesség mellett bekövetkező változásokkal szemben.

„Alkil” kifejezésen önmagában vagy egy helyettesítő csoport részeként egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos csoportot értünk. Alkilcsoporton például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, sec-butil-, terc-butil-, pentil- vagy hasonló csoportokat értünk.

„Alkilén” kifejezésen önmagában vagy egy helyettesítő csoport részeként egyenes, elágazó vagy gyűrűs telítetlen, 2-8 szénatomos szénhidrogéncsoportot, előnyösen 2 vagy 3 szénatomos szénhidrogéncsoportot értünk. Ilyen alkilén-csoportok például a vinil-, 1-propenil-, allil-, 2-propenil-, 2-metil-1-propenil-, ciklopentenil- és hasonló csoportok.

„Cikloalkil” kifejezésen – ahol nincs másképp feltüntetve – monociklusos, telített, gyűrűjében 3 és 8 közötti szénatomot tartalmazó alifás gyűrűs csoportot értünk, amely adott esetben jellemzően 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített. Általában egy vagy két helyettesítőcsoport van jelen. A cikloalkilcsoportok, például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy hasonló csoportok lehetnek.

„Aril” kifejezésen – hacsak nincs másképp feltüntetve – telítetlen 6-14 szénatomos karbociklusos aromás csoportot értünk, ilyen például a fenil- vagy naftilcsoport, előnyösen fenilcsoport.

„Aralkil” kifejezésen bármilyen arilcsoporttal helyettesített alkilcsoportot értünk. Az aralkilcsoportok például benzil-, feniletil- és hasonló csoportok lehetnek.

Az aril- és aralkilcsoportok helyettesítőin – hacsak nincs másképp feltüntetve – egy vagy több, előnyösen egy vagy két helyettesítőt, mégpedig halogénatomot értünk.

“Halogénatom” kifejezésen klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot értünk.

“Amin” kifejezésen primer, szekunder vagy terciér amint értünk, mint az etilamin, terc-butilamin, dimetilamin, dietilamin, trietilamin, piperidin, morfolin, N-metil-morfolin- és hasonló csoportok.

“Guanilezőszer” kifejezésen olyan anyagot értünk, amellyel a formamidin csoporthoz egy amin-nitrogént adunk. A guanilezőszer lehet például formamidin-szulfonsav, S-metil-izo-tiokarbamid, 1H-pirazol-1-karboxamidin-monohidroklorid, 1H-triazol-1-karboxamidin-monohidroklorid és hasonló. A guanilezőszer előnyösen 1H-pirazol-1-karboxamidin-monohidroklorid vagy 1H-triazol-1-karboxamidin-monohidroklorid, legelőnyösebben 1H-triazol-1-karboxamidin-monohidroklorid.

N-védőcsoporton a leírásban – ha nincs másképp feltüntetve – bármilyen olyan funkciós csoportot értünk, amely a nitrogénhez közvetlenül kötődik, és képes megakadályozni a nitrogénatom reakcióba lépését. Ilyen védőcsoportok a szakirodalomban ismertek [például Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Plenum Press (1973) és Protective Groups in Organic Synthesis, 3. kiadás, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons (1999)]. Az N-védőcsoport megfelelő megválasztása a szakember feladata.

A helyettesítőkre vonatkozóan „egymástól függetlenül” kifejezésen azt értjük, hogy amikor egynél több ilyen helyettesítő van jelen, ezek a helyettesítők azonosak vagy egymástól különbözőek lehetnek.

„\*” jelzéssel egy aszimmetriás centrum jelenlétét jelezzük.

Ha a találmányunk szerinti vegyületek egy aszimmetriás centrumot tartalmaznak, akkor ezek enantiomerek formájában léteznek. Amikor a vegyületek két vagy több aszimmetriás centrumot tartalmaznak, ezek diasztereomerek formájában léteznek. Természetesen az összes ilyen izomer és ezek keveréke találmányunk oltalmi körébe tartozik.

“Hőmérséklet, amelyen szabályozatlan bomlás nem következik be” kifejezésen a bomlási hőmérséklet alatt biztonsággal megválasztott középhőmérsékletet értünk. Például, amikor a (III) általános képletű vegyületben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése egyformán etilcsoport, a hőmérséklet, amelyen nem játszódik le szabályozatlan bomlás  $\leq 90$  °C-kal.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói például gyógyászatilag elfogadható szervetlen és szerves savakkal és bázisokkal alkotott sók. Megfelelő savak például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, perklórsav, fumársav, maleinsav, foszforsav, glikolsav, tejsav, szalicilsav, borostyánkősav, p-toluolszulfonsav, borkősav, ecetsav, citromsav, metánszulfonsav, hangyásav, benzoésav, malonsav, naftalin-2-szulfonsav, trifluorecetsav és benzolszulfonsav.

A megfelelő bázisokból származó sók alkálifémkationokat tartalmaznak, mint a nátrium- és káliumion és ammóniumionok például az ammónium-, alkil-ammónium- és hasonló ionok.

Találmányunk egy előnyös kiviteli alakjában olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelynek képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,  $R^5$  jelentése hidrogénatom és Y jelentése



hidroxilcsoport. Előnyösebben találmányuk az (Ia) képletű vegyület előállítására vonatkozik.

Találmányunk kiterjed az (I) általános képletű vegyület 8. reakcióvázlatban bemutatott előállítási eljárására, a reakcióvázlatban  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y, Q, V és W jelentése a fent megadott.

Közelebbről a nitrogénatomján védett (II) általános képletű vegyület egy ismert vegyület vagy ismert eljárásokkal előállítható vegyület, amelyet a (III) általános képletű nitril-oxid-származékhoz adunk, ezt a vegyületet ismert eljárásokkal cikloaddícióval *in situ* állítjuk elő egy inert szerves oldószerben, például toluolban benzolban, xilolban, ciklohexánban és hasonlóknban, olyan hőmérsékleten, amelyen a (III) általános képletű szabályozatlan bomlása nem következik be, előnyösen körülbelül 40 °C és körülbelül 90 °C közötti hőmérsékleten egy tercier amin, például trietilamin, diizopropiletiamin vagy M-metilforfolin, előnyösen trietilamin jelenlétében, így állítjuk elő az (IV) és (IV') két régióizomere két sztereoizomerének keverékét.

A (III) általános képletű helyettesített nitril-oxid-származékot ismert eljárásokkal *in situ* állíthatjuk elő, előnyösen egy megfelelően helyettesített klóroxim hevítésével (amely az  $R^3R^4CH-C(Cl)=NOH$  általános képlettel írható le) [például Curran, D.P. & Gothe, S.A.: *Tetrahedron*, 44 (13) 3945-52 (1988)].

A kívánt sztereoizomer, azaz a (IVa) általános képletű vegyület szelektív izolálása céljából a (IV) és (IV') képletű vegyületek keverékét egy szerves oldószer jelenlétében bázisos vizes oldatban, például nátrium-hidroxidban, kálium-hidroxidban, előnyösen nátrium-hidroxidban hidrolizáljuk, így állítjuk elő a megfelelő (V) és (V') alkálifémsót. A (alkálifémsókat tartalmazó) vizes fázist a szerves fá-

zistól elválasztjuk és egy megfelelő oldószerrel, például szerves éterrel, mint a metil-terc-butil-éter, egy szerves észterrel, például etil-acetáttal, egy szénhidrogénnel, például toluollal, egy vízzel nem elegyedő ketonnal, például metil-izobutil-ketonnal vagy egy vízzel nem elegyedő alkohollal, például n-butanollal összekeverjük. Oldószerként előnyösen metil-terc-butil-éter használunk. A képződő keveréket savval, például ecetsavval, sósavval, kénsavval vagy hasonlókkal, előnyösen sósavval kezeljük körülbelül pH 3 és pH 5 közötti értéken, előnyösen körülbelül pH 4 értéken, így állítjuk elő a megfelelő (IV) és (IV') általános képletű sókat. A szerves fázist elválasztjuk, és ammóniával vagy egy aminnal, előnyösen terc-butil-aminnal kezeljük, előnyösen körülbelül 15 °C és körülbelül 30 °C közötti hőmérsékleten, előnyösebben szobahőmérsékleten, 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, amelynek hatására a megfelelő só kicsapódik, ez egy (VII) általános képletű vegyület, amelynek képletében Q<sup>+</sup> jelentése NH<sub>4</sub><sup>+</sup> vagy helyettesített ammónium-kation.

Egy másik változat szerint az (V) és (V') általános képletű vegyületeket tartalmazó reakcióelegyet egy savval, például ecetsavval, sósavval, kénsavval vagy hasonló, előnyösen sósavval savanyítjuk körülbelül pH 0,5 és pH 3 közötti tartományban, előnyösen körülbelül pH 1 és pH 2 közötti tartományban, így állítjuk elő a megfelelő (VI) és (VI') általános képletű vegyületet. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, és ammóniával vagy egy szerves aminnal, előnyösen terc-butil-aminnal kezeljük, előnyösen körülbelül 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten, még előnyösebben szobahőmérsékleten, így állítjuk elő a megfelelő (VII) általános képletű vegyületet csapadék formájában, amely képletben Q<sup>+</sup> jelentése a fent megadott.



Ha a (II) általános képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, akkor a (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk a fent megadott körülmények között, így állítjuk elő közvetlenül a (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket.

A (VII) általános képletű só  $R^1OH$  általános képletű alkoholban szuszpendáljuk egy (VIII) általános képletű vegyület, előnyösen egy megfelelő orto-észterrel kezeljük. A képződő szuszpenziót egy erős, nem vizes savval, például sósavgázzal, hidrogén-bromid gázzal, perklórsavval, p-toluolszulfonsavval vagy hasonlóval, előnyösen sósavgázzal kezeljük  $20\text{ }^\circ\text{C}$  vagy alacsonyabb hőmérsékleten, így képződik a (IVa) általános képletű vegyület. Ha a (VII) általános képletű vegyület N-védőcsoportja terc-butoxikarbonilcsoport (BOC), az oldatot di(terc-butil)dikarbonáttal (BOC-anhidrid) és tercier aminnal, például trietilaminnal, diizopropiletilaminnal, N-metilmorfolinnal vagy hasonlókkal, előnyösen trietilaminnal kezeljük.

Egyik változat szerint, ha a (VII) általános képletű vegyület N-védőcsoportja terc-butoxikarbonil-csoport (BOC), a (VII) általános képletű vegyületet egy szerves oldószerben szuszpendáljuk, mint az acetone, 2-butanol vagy acetonitril, előnyösen acetone, majd egy bázissal, például kálium-karbonáttal, nátrium-karbonáttal vagy hasonlókkal vagy egy alkáli-hidroxiddal, például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal vagy hasonlókkal vagy ezek keverékével, előnyösen például nátrium-hidroxid és nátrium-karbonát keverékével kezeljük. Előnyösen a képződő szuszpenzió semlegesítésével távolítjuk el a  $Q^+$  amin mellékterméket, majd egy alkilezőszerrel, például alkilhalogeniddal, dimetil-szulfáttal vagy hasonlóval, előnyösen dimetil-szulfáttal kezeljük, így állítjuk elő a megfelelő (IVa) általános képletű vegyületet.



A (IVa) általános képletű vegyület sztereoiszomerét a megfelelő (IX) általános képletű vegyületté redukáljuk nátrium-bórhidriddel, amelyet előnyösen körülbelül 2-3 mólekvalens tartományban alkalmazunk, és nikkel-kloriddal, amelyet előnyösen legalább 1 mólekvalenssel azonos mennyiségben alkalmazunk, egy alkoholban, mint a metanol, etanol vagy hasonló, előnyösen egy (VIII) általános képletű alkoholban, előnyösen 10 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten. A terméket nátrium-nitrit, ammónium-hidroxid és ammónium-klorid hozzáadásával izoláljuk, ennek hatására kicsapódik a megfelelő (IX) általános képletű aminoalkohol-származék.

A (IXa) általános képletű vegyület kívánt diasztereomerét egy szerves oldószerből, például toluolból, etil-acetátból vagy hasonlókból vagy alkohol/víz elegyből, mint a metanol/víz, etanol/víz és hasonló, előnyösen toluolból izoláljuk.

Egyik változat szerint a (IXa) általános képletű vegyület előállítani kívánt diasztereomerét úgy izoláljuk, hogy a (IX) általános képletű keveréket egy gyenge savas vizes oldatban, például vizes sósavoldatban, ecetsavoldatban vagy hasonlóban oldjuk, az oldat kémhatását ammónium-hidroxiddal pH 7-nél nagyobb értékre állítjuk be, és egy szerves oldószerrel, például etil-acetáttal extraháljuk. Ezután a (IXa) általános képletű vegyületet ismert eljárásokkal izoláljuk.

A (IXa) általános képletű aminoalkohol-származékot egy (X) általános képletű vegyülettel vagy egy (XI) általános képletű vegyülettel, előnyösen (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, utóbbi vegyületet előnyösen 1 ekvivalens és 2 ekvivalens közötti mennyiségben, előnyösebben körülbelül 1 ekvivalens mennyiségben használjuk, inert szerves oldószerben, mint a toluol, etil-acetát, vagy ha-



sonlók, előnyösen toluol, így állítjuk elő a megfelelő (XII) általános képletű vegyületet.

Ha az (I) általános képletben Y jelentése hidroxilcsoporttól eltérő, a (XII) általános képletben látható konfigurációban, a (XII) általános képletű vegyületet ismert eljárásokkal (XII') általános képletű vegyületté alakítjuk tovább, amelyet például az 1997. december 17-én benyújtott PCT/US98/26871 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertettek.

A (II) vagy (II') általános képletű vegyület N-védőcsoportját ismert eljárásokkal eltávolítjuk, így állítjuk elő a megfelelő (XIII) vagy (XIII') általános képletű amin-származékokat vagy sóikat, amely aminok vagy sóik az elválasztott vizes fázisban oldott formában vannak jelen.

Amikor a (XII) vagy (XII') általános képletű vegyületben az N-védőcsoport BOC, akkor a N-védőcsoportot úgy távolítjuk el, hogy a (XII) vagy (XII') általános képletű vegyületet egy szerves oldószer jelenlétében egy savval, például vizes sósavval vagy vizes hidrogénbromiddal, előnyösen vizes sósavval kezeljük 0 és 3 közötti pH tartományban, előnyösen 1-nél kisebb pH értéken, még előnyösebben pH 0 értéken, előnyösen 0 °C és 20 °C közötti hőmérséklet-tartományban a (XIII) vagy (XIII') általános képletű megfelelő amin-származék sójának előállítására.

A (XIII) vagy (XIII') általános képletű vegyületet tartalmazó elválasztott vizes fázishoz egy bázist, például vizes nátrium-hidroxidot, vizes kálium-hidroxidot vagy hasonlót adunk a kémhatás körülbelül pH 6 és 13 közötti értékre, előnyösen pH 12 és 13 közötti értékre történő beállítása céljából, előnyösen körülbelül 10 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten, így állítjuk elő a (XIV) vagy (XIV') álta-



lános képletű vegyületet. A (XIV) vagy (XIV') általános képletű vegyületet tartalmazó oldathoz egy guanilezőszert adunk pH 7,5 és pH 14 közötti tartományban, előnyösen pH 8 és 10 közötti tartományban 0 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 10 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, így állítjuk elő az (Ib) vagy (I) képletű vegyületet.

Guanilezőszerként előnyösen 1H-pirazol-1-karboxamidin-monohidrokloridot adagolunk körülbelül pH 9,5 értéken 40 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten vagy 1H-triazol-1-karboxamidin-monohidrokloridot adagolunk körülbelül pH 8,5 értéken 20 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten. A guanilezőszer előnyösebben 1H-triazol-karboxamidin-monohidroklorid.

Egyik változat szerint a (XII) általános képletű vegyület a védőcsoport eltávolítása előtt hidrolizáljuk.

Ha az (I) általános képletű vegyületben R<sup>1</sup> jelentése hidrogén-atomtól eltérő, a (XIII) vagy (XIII') általános képletű vegyületet tartalmazó elválasztott vizes fázist közvetlenül a guanilezőszerrel kezeljük, pH 7,5 és pH 14 közötti tartományban, előnyösen pH 8 és 10 közötti tartományban, 0 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 10 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, így állítjuk elő az (Ib) vagy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet.

Az (Ia) képletű vegyületet úgy tisztítjuk, hogy a nyers terméket előnyösen 5:95 és 5:50 közötti arányú, előnyösebben 10:90 arányú metanol:víz elegyben oldjuk visszafolyató hűtő alatt forralva. Az oldatot előnyösen addig forraljuk visszafolyató hűtő alatt, amíg a forrási hőmérséklet körülbelül 85 °C és 100 °C közötti, előnyösebben 98 °C és 100 °C közötti értéket ér el. A képződő oldatot lehűtjük, ezáltal kicsapjuk az (Ia) képletű tisztított terméket.



Az (Ia) képletű vegyület átkristályosítását a fentiek szerint végezzük, így állítjuk elő az egy vagy két új kristályformát, azaz az A formát vagy a B formát vagy ezek keverékét. Az A formát víz/metanol oldatból végzett lassú kristályosítással állítjuk elő, ahol az oldat térfogata nagyobb mint 7 ml/g, előnyösebben nagyobb mint 10 ml/g, a kicsapódás előnyösen 30 °C-on vagy ez alatti hőmérsékleten kezdődik meg. A B formát víz/metanol oldatból történő gyorsabb átkristályosítással kapjuk, ahol az oldat térfogata 7 ml/g vagy ennél kisebb, előnyösen a kicsapódás 30 °C feletti hőmérsékleten kezdődik meg. A B forma vagy az A forma és a B forma keveréke teljesen átalakítható A formává a szilárd anyag vízben történő keverésével, előnyösen 20 °C-on vagy ennél magasabb hőmérsékleten, előnyösebben körülbelül 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten, majd előnyösen körülbelül 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük.

Az A formát előnyösen úgy állítjuk elő, hogy az (Ia) képletű vegyületet gyorsan átkristályosítjuk, így állítjuk elő a B formát vagy A forma és a B forma keverékét, ezután teljesen átalakítjuk A formává.

Az (Ia) képletű vegyület új kristályformáit a megfelelő röntgen-pordiffrakciós felvételekkel jellemezzük, amelyhez Philips PW3710 alapú pordiffraktométert használunk  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás és az alábbi körülmények alkalmazásával:

- a)  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás, 30 mA, 40 KV,
- b) optika,
  - 1/12° divergencia rés,
  - 0,2 beesési rés,
- c) 4 °2 $\theta$  és 35 °2 $\theta$  közötti skennelés 0,016 °2 $\theta$ /sz skennelési sebességgel,
- d) alumínium mintatartó



Az (Ia) képletű vegyület A kristályformája kis méretű, nagy sűrűségű, csillogó kristályos megjelenésű, amely di- vagy trihidrát formában lehet jelen, és az alábbi röntgendiffrakciós csúcsokkal jellemezhető.

#### A kristályforma: por-röntgendiffrakciós eredmények

Szög °2 $\theta$	d távolság ( $10^{-8}$ m)	Relatív intenzitás
4.27	20.70	16.1
4.74	18.65	100.0
6.08	14.54	43.0
6.49	13.62	26.2
7.61	11.61	19.9
7.70	11.47	18.5
9.01	9.81	20.7
9.30	9.50	65.0
9.41	9.40	32.3
10.09	8.76	2.8
11.08	7.98	1.7
11.96	7.40	23.5
12.08	7.32	28.0
12.43	7.12	8.3
12.88	6.87	32.1
13.00	6.81	30.7
13.28	6.66	19.9
13.92	6.36	24.4
14.06	6.30	13.8
15.17	5.84	69.4
15.33	5.78	51.5
16.60	5.34	20.0
17.18	5.16	11.8
18.62	4.76	35.4
18.81	4.71	21.2
19.62	4.52	47.0
20.11	4.41	46.5
20.27	4.38	47.3
20.76	4.28	42.3
21.33	4.16	25.8
21.85	4.06	22.5
22.88	3.88	27.5
23.77	3.74	43.2
24.20	3.68	58.9
24.81	3.59	31.3
26.23	3.40	46.3
26.50	3.36	47.7
27.25	3.27	26.7
27.83	3.20	45.3
28.60	3.12	23.0
29.56	3.02	33.3
30.50	2.93	41.1
30.76	2.90	38.9
31.28	2.86	29.5
31.95	2.80	21.8
33.63	2.66	29.2
34.26	2.62	20.2



Az (Ia) képletű vegyület A kristályformája az alábbi fő csúcsokat tartalmazó röntgendiffrakciós felvétellel jellemezhető.

**A kristályforma: fő por-röntgendiffrakciós csúcsok**

Szög $^{\circ}2\theta$	d távolság ( $10^{-8}$ m)	Relatív intenzitás
4.74	18.65	100.0
6.08	14.54	43.0
6.49	13.62	26.2
7.61	11.61	19.9
9.30	9.50	65.0
10.09	8.76	2.8
11.08	7.98	1.7
12.08	7.32	28.0
13.00	6.81	30.7
13.92	6.36	24.4
15.17	5.84	69.4
16.60	5.34	20.0
17.18	5.16	11.8
18.62	4.76	35.4
19.62	4.52	47.0
20.11	4.41	46.5
20.76	4.28	42.3
21.85	4.06	22.5
22.88	3.88	27.5
23.77	3.74	43.2
24.20	3.68	58.9
24.81	3.59	31.3
26.50	3.36	47.7
27.83	3.20	45.3
28.60	3.12	23.0
29.56	3.02	33.3
30.50	2.93	41.1
31.28	2.86	29.5
31.95	2.80	21.8
33.63	2.66	29.2
34.26	2.62	20.2



Az (Ia) képletű vegyület B kristályformája pelyhes, kis sűrűségű, túalakú kristályos megjelenésű, amely dihidrát formában van jelen, és az alábbi röntgendiffrakciós csúcsokkal jellemezhető:

**B kristályforma: por-röntgendiffrakciós eredmények**

Szög °2θ	d távolság (10 <sup>-8</sup> m)	Relatív intenzitás
8.90	9.93	25.2
10.00	8.84	35.6
10.17	8.70	72.9
10.48	8.43	9.7
12.59	7.03	44.1
12.79	6.92	35.6
13.76	6.43	2.3
14.52	6.10	62.5
14.65	6.04	92.8
15.47	5.73	9.7
15.59	5.68	9.5
17.31	5.12	9.4
17.94	4.94	36.7
19.41	4.57	4.2
20.39	4.35	32.8
20.59	4.31	36.1
21.18	4.19	1.4
22.70	3.91	100.0
23.30	3.82	23.7
23.62	3.76	32.1
24.00	3.70	14.6
24.56	3.62	26.2
25.32	3.52	10.6
25.88	3.44	42.6
26.18	3.40	9.1
27.04	3.30	19.0
28.43	3.14	30.4
28.83	3.09	23.1
29.33	3.04	16.2
29.43	3.03	14.2
31.53	2.84	12.0
31.87	2.81	12.1
32.08	2.79	12.5
32.86	2.72	15.3
33.44	2.68	18.5

Az (Ia) képletű vegyület B kristályformája az alábbi csúcsokat tartalmazó röntgendiffrakciós felvétellel jellemezhető:

**B kristályforma: fő por-röntgendiffrakciós csúcsok**

Szög °2 $\theta$	d távolság ( $10^{-8}$ m)	Relatív intenzitás
8.90	9.93	25.2
10.17	8.70	72.9
10.48	8.43	9.7
12.59	7.03	44.1
12.79	6.92	35.6
13.76	6.43	2.3
14.65	6.04	92.8
15.59	5.68	9.5
17.31	5.12	9.4
17.94	4.94	36.7
19.41	4.57	4.2
20.59	4.31	36.1
22.70	3.91	100.0
23.30	3.82	23.7
23.62	3.76	32.1
24.56	3.62	26.2
25.88	3.44	42.6
27.04	3.30	19.0
28.43	3.14	30.4
28.83	3.09	23.1
29.33	3.04	16.2
31.53	2.84	12.0
31.87	2.81	12.1
32.86	2.72	15.3
33.44	2.68	18.5



Találmányunkat az alábbi példákban részletesen ismertetjük, azonban ezeket a példákat találmányunk szemléltetése céljából mellékeljük, és találmányukat nem kívánjuk az ezekben foglaltakra korlátozni.

### **1. Példa**

#### **2-Etil-N-hidroxibutánimidoil-klorid előállítása**

230,1 g (3,31 mol) hidroxilamin-hidrokloridot oldunk 220 g tisztított vízben. 740 g toluolt, majd 315,6 g (3,15 mol) 2-etilbutiraldehidet adunk hozzá. A kétfázisú keveréket hűtés közben erősen keverjük. 463 g (3,47 mol) körülbelül 30 %-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá lassan körülbelül 1 óra alatt. Közben a hőmérsékletet 15 °C és 25 °C között tartjuk, mivel a folyamat erősen exoterm. A keveréket további 30-60 percig keverjük, majd állni hagyjuk a rétegek szétválásáig. Az oximot tartalmazó szerves réteget a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

421,2 g (3,15 mol) N-klórszukcinimidet (NCS) szuszpendálunk 499,4 g dimetilformamidban (DMF) és körülbelül 10 °C-ra hűtjük. Lassan, legalább 2 óra alatt megfelelő hűtés mellett hozzáadjuk a toluolos oxim-oldatot (3,15 mol), amellyel a reakcióhőmérsékletet 10 °C és 25 °C között tartjuk. (A reakció exoterm, azonban a hőfejlődés nem kezdődik meg azonnal. Először kis mennyiségű (körülbelül 5 %) oximoldatot adunk hozzá. A hőfejlődés megkezdése után hozzáadjuk a maradék oldatot.) Az oxim teljes mennyiségének hozzáadása után a keveréket legalább 30 percig keverjük 15 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten. Lassan, 15 perc alatt 1050 g tisztított vizet adunk hozzá (enyhén exoterm folyamat), közben a hőmérsékletet 10 °C és 30 °C között tartjuk. A kétfázisú keveréket, 15 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten 15 percig keverjük, és a rétegeket szét-



választjuk. A vizes réteget eldobjuk, és a szerves réteget 3x1050 g tisztított vízzel mossuk. A szerves réteget tartalmazó klóroximot izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben (az oldat könnyeztető hatású).

## 2. Példa

### **(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-Dimetiletillammónium-4-[[[(1,1-dimetil- etoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetahidro-4H-cik- lopent[d]izoxazol-6-karboxilát**

50 g (0,207 mol) (1S,4R)-(-)-metil-[[[(1,1-dimiletoksi)karbonil]-  
amino]ciklopent-2-én-1-karboxilátot oldunk 310 g toluolban és 62,9 g  
(0,622 mol) trietilaminban, és a reakcióelegyet 60 °C és 70 °C kö-  
zötti hőmérsékletre melegítjük. A fenti oldathoz 130 g toluolban  
93,0 g (0,622 mol) 2-etil-N-hidroxibutánimidoil-kloridot adunk 2,5 óra  
alatt. Fehér szilárd anyag csapódik ki (trietilammónium-klorid). A  
teljes mennyiség hozzáadása után a reakcióelegyet további 5 órán át  
keverjük 60 °C és 70 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet  
20 °C és 25 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, a csapadékot szűréssel  
eltávolítjuk, és a szűrőlepenyt 50 g toluollal mossuk. Az összeöntött  
szűrleteket 12,4 g (0,311 mol) nátrium-hidroxid 37,3 g vízzel készült  
oldatával kezeljük 15 °C-on. A hőmérsékletet lassan körülbelül  
30 °C-ra emeljük. A reakcióelegyet 294 g vízzel hígítjuk, és a fázis-  
kat elválasztjuk. A szerves réteget 50 g vízzel extraháljuk, és az  
összeöntött vizes fázisokat 50 g toluollal extraháljuk. A vizes fázis-  
hoz 250 g terc-butil-metil-étert adunk, és a keverék kémhatását pH  
4,0 értékre állítjuk be 26,1 g (0,265 mol) koncentrált sósav hozzá-  
adásával. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist 250 g terc-butil-  
-metil-éterrel extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat 20 g  
magnézium-szulfáton szárítjuk. A szárítószert kiszűrjük és 50 g terc-



-butil-metil-éterrel öblítjük. Az összeöntött szűrleteket 250 g terc-butil-metil-éterrel hígítjuk, és 15,2 g (0,207 mol) terc-butil-aminnal kezeljük 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten. A termék fehér szilárd anyag formájában kicsapódik. A keveréket 3 órán át keverjük, majd a csapadékot szűréssel összegyűjtjük, 75 g terc-butil-metil-éterrel öblítjük és 16 órán át 40 °C-on szárítjuk.

Kitermelés 56,68 g (66 %), tisztaság (LC) > 98 %.

### 3. Példa

**(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-Metil-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilát**

100 g (0,242 mol) (3aR,4R,6S,6aS)-1,1dimetilammónium-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilátot szuszpendálunk 200 g metanolban. 30,8 g (0,290 ml) trimetilortoformiátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 10 °C és 20 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegybe 15 percig 11,0 g (0,302 mol) sósavgázt buborékoltatunk (legmagasabb hőmérséklet 20 °C), a keverék tiszta oldattá alakul át. Az oldatot 18 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten 2-3 órán át keverjük. 13,2 g (0,06 mol) di(terc-butil)-dikarbonátot (BOC-anhidrid) adunk hozzá és 5 percig keverjük, ezután 9,0 g (0,089 mol) trietil-amint adunk hozzá és kémhatását pH 8 és pH 9 közötti értékre állítjuk be. Az oldatot 15-30 percig keverjük, majd 12 °C és 18 °C közötti hőmérsékletre hűtjük és 120 g vízzel hígítjuk. Az oldatot beoltjuk és 15-30 percig keverjük, közben a termék elkezd kicsapódni. További 200 g vizet adunk hozzá, a szuszpenziót 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük és további 1-2 órán át keverjük. A terméket



szűrővel összegyűjtjük, 150 g vízzel mossuk, és vákuumban 45 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten szárítjuk.

Kitermelés 82,82 g (96,6 %), tisztaság (LC) 99,2 %.

#### 4. Példa

##### **(1S,2S,3S,4R,1'S)-Metil-3-[(1'-amino-2'-etil)butil]-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-hidroxiciklopentán-1-karboxilát**

100 g (0,282 mol) (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-Metil-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetahidro-4H-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilátot és 70,4 g (0,296 mol) nikkell-klorid-hexahidrátot oldunk 254 g metanolban. A zöld színű oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, közben szuszpenzió képződik. 0,5 g (0,011 mol) nátrium-hidroxidot és 28,0 g (0,741 mol) nátrium-bórhidridet oldunk 228 g metanolban és 4 óra alatt a reakcióelegyhez adjuk 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten (a reakció erősen exoterm). Fekete szuszpenzió képződik erős gázfejlődés mellett. A bórhidrid-oldat teljes mennyiségének hozzáadása után a reakcióelegyet 30 percig 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük. 20 g (0,291 mol) nátrium-nitrit, 56,1 g (1,05 mol) ammónium-klorid és 65 g (0,954 mol) ammónium-hidroxid 639 g vízzel készült oldatát adjuk hozzá a reakció hőmérséklet 25 °C-on vagy ez alatt tartásához szükséges sebességgel. A fekete szilárd anyag feloldódik, és sűrű kék színű szuszpenzió képződik. A keveréket 12-16 órán át 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten keverjük. A csapadékot szűrővel összegyűjtjük, és kétszer 136 g 25 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldattal mossuk, így 300 g nedves nyers terméket kapunk. A nedves nyers terméket 1500 g toluolban és 150 g 25 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatban szuszpendáljuk. A szuszpenziót 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten melegítjük 30-60 percig. Átlátszó kétfázisú

rendszert kapunk. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázishoz 150 g 25 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A fázisokat 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre melegítjük, majd elválasztjuk, 150 g etiléndiamintetraecetsav (EDTA) dinátriumsó-dihidrát 200 g vízzel oldatát adjuk hozzá. 30-60 percig 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre melegítjük, majd a fázisokat elválasztjuk, és a szerves réteget 2-3 órán át 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten hűtjük. Zselészerű szuszpenzió képződik. További 2-3 órán át 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd a terméket szűréssel összegyűjtjük és 200 g toluollal öblítjük. A nedves terméket vákuumban 40 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten szárítjuk.

Kitermelés 74,0 g (73,2 %), tisztaság (LC) 98,2 %.

### 5. Példa

#### **(1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-3-[(1'-Acetilamino-2'-etil)butil]-4- -[[aminoimino)metil]amino]-2-hidrox ciklopentán-1-karbonsav**

21,16 g (0,060 mol) (1S,2S,3S,4R,1'S)-metil-3-[(1'-amino-2'-etil)butil]-4-[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-hidrox ciklopentán-1-karboxilátot szuszpendálunk 88,7 g toluolban és 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. 10 perc alatt 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten 7,02 g (0,069 mol) ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 5,0 g (0,047 mol) nátrium-karbonát 50 g vízzel készült oldatával extraháljuk. A vizes fázist kiöntjük, a szerves fázist 5 perc alatt 23,2 g (0,235 mol) 37 tömeg%-os sósavoldathoz adjuk 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten. Gázfejlődést észlelünk. A gázfejlődés 15 perc után csökken. 1 órán át 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd a rétegeket elválasztjuk, és a szerves fázist 10 g vízzel moszuk. Az összeöntött vizes rétegeket összesen 36,1 g (0,271 mol)



30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten lassan hozzá adjuk a pH ellenőrzése mellett. A pH 12,5 értékre állítjuk be. Először a pH gyorsan csökken, és nátrium-hidroxid-oldatot kell adni az említett pH érték fenntartása céljából. 45 perc elteltével a pH állandó 12,5 értékre áll be. Az oldatot további 30 percig 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten keverjük. 10,78 g (0,073 mol) 1,2,4-triazol-1-formamid-hidrokloridot adunk hozzá 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten. A szuszpenziót 15 percig keverjük, és a pH-t 8,4 értékre állítjuk be 1,0 g (0,08 mmol) 30 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. Átlátszó oldat képződik. Körülbelül 2 óra elteltével fehér szilárd anyag kezd kicsapódni. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, közben a pH 8,5 értékre emelkedik. A szuszpenziót 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és további 2-3 órán át keverjük. A terméket szűréssel összegyűjtjük, és 10 g vízzel mossuk. A terméket levegőn szárítjuk vagy nedves szűrőlepeny formájában használjuk fel az átkristályosítási lépésben.

#### 6. Példa

#### **(1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-3-[(1'-Acetilamio-2'-etil)butil]-4-[[aminoimino)metil]amino]-2-hidrox ciklopentán-1-karbonsav átkristályosítása**

97,0 g (0,273 mol) nyers (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-3-[(1'-acetilamino-2'-etil)butil]-4-[[aminoimino)metil]amino]-2-hidrox ciklopentán-1-karbonsavat (1,5 hidrát formában) 600 ml desztillált vízzel és 70 ml metanollal összekeverünk. A keveréket forrásig hevítjük, közben a szilárd anyag feloldódik. Az oldatot forrón szűrjük a por és az oldhatatlan részecskék eltávolítása céljából. A melegítést 84 °C kezdeti forrásponttól, addig folytatjuk, amíg eléri a 99-100 °C-ot a meta-



nol ledesztillálása következtében, így körülbelül 6 ml/g végső oldat-térfogatot kapunk. A keveréket szobahőmérsékletre hűtjük, ez idő alatt a termék B kristályformájú fehér tűalakú kristályokat formájában kicsapódik. A keveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, 5 °C és 10 °C közötti hőmérsékletű 50 ml hideg vízzel öblítjük, és levegőn szárítjuk, így állítjuk elő az A kristályformájú terméket fehér szilárd kristályok formájában. Az izolált szilárd anyag kitermelése 88,5 g (az elméleti értéke 84,7%-a), olvadáspont 256-258 °C (bomlik). A 250 ml anyalúgot koncentrálnak és 1 éjszakán át keverjük, így 8,5 g második sarzsot kapunk (8 %).

### 7. Példa

#### **(3aR,4R,6S,6aS)-1,1-Dimetiletilammónium-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilát**

1943 g (0,073 mol) (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-metil-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilát és diasztereoizomerei toluóllal készült oldatát 46 g (1,15 mol) nátrium-hidroxid 300 g vízzel készült oldatával kezeljük 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten. A kétfázisú rendszerrel 2,5 –3,5 órán át keverjük. 142,9 g (1,45 mól) 37 tömeg%-os sósavat oldunk 257 g vízben és 30 perc alatt hozzáadjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a savas-vizes fázist kiöntjük. A szerves fázist 62,17 g (0,85 mol) terc-butil-aminnal kezeljük 20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten. A terméket halványsárga szilárd anyag formájában kicsapjuk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, a képződő szuszpenziót 90 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük, 2,5 órán át, majd 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékletre hűtjük 2 órán



át, és további 60 percig keverjük. A csapadékot szűréssel összegyűjtjük, 500 g acetonnal öblítjük és 12 órán át 50 °C-on szárítjuk.

Kitermelés 286,24 g (67,4 %), tisztaság (LC) >97 %.

#### 8. Példa

#### **(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-Metil-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilát**

422,g (1,0 mol) (3aR,4R,6S,6aS)-1,1-dimetiletilammónium-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilátot szuszpendálunk 500 g metanolban. 137,96 g (1,3 mól) trimetil-ortoformiátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 10 °C és 15 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. 15 perc alatt 6,0 mol/l sósavgáz 216,7 g (1,3 mol) metanollal készült oldatát adjuk hozzá (közben a hőmérsékletet legfeljebb 25 °C-on tartjuk). Az oldatot 15 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten keverjük 2-2,5 órán át. 54,56 g (0,25 mol) diterc-butyl-dikarbonátot (BOC-anhidrid) adunk hozzá és 10 percig keverjük. 30,36 g (0,30 mol) trietilamint adunk ezután hozzá, ezzel kémhatását pH 8 és pH 9 közötti értékre állítjuk be. Az oldatot 30 percig keverjük, majd 10 °C és 15 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. 20,0 g (0,29 mol) ammónium-hidroxid 480 g vízzel készült 25 %-os oldatát adjuk ezután hozzá, közben a hőmérsékletet 15 °C alatt tartjuk. Az oldatot beoltjuk, és 20,0 g (0,29 mol) ammónium-hidroxid 480 g vízzel készült 25 %-os oldatát adjuk hozzá. A képződő szuszpenziót 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és 2 órán át keverjük. A terméket szűréssel összegyűjtjük, 500 g vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk 45 °C-on.

Kitermelés 343,34 (96,9 %), tisztaság (LC) 99,6 %.



### 9. Példa

**(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-Metil-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)-karbonil]-amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopent[d]-izoxazol-6-karboxilát**

211 g (0,51 mol) (3aR,4R,6S,6aS)-1-dimetiletilammónium-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciklopent[d]izoxazol-6-karboxilátot szuszpendálunk 400 g acetonban. 6,9 g (0,05 mol) kálium-karbonátot, majd 66,7 g (0,50 mol) 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. 300 g oldószert ledesztillálunk, 300 g acetont adunk hozzá, majd további 300 g oldószert ledesztillálunk. Az oldatot 40 °C és 45 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. 91,0 g (0,71 mol) dimetil-szulfátot adunk ezután a szuszpenzióhoz. A képződő kétfázisú rendszert 60 percig 40 °C és 45 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd 15 °C és 20 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. 4,0 g (0,06 mol) ammónium-hidroxid 96 g vízzel készült 25 %-os oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, 100 g metanolt adunk hozzá, a reakcióelegyet 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, beoltjuk és 20 percig keverjük. A kristályosítás eredményeként a terméket finom tűalakú kristályok formájában kapjuk. 45 perc alatt 6,0 g (0,088 mól) ammónium-hidroxid 144 g vízzel készült 25 %-os oldatát adjuk hozzá 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten a teljes kristályosítás elősegítésére. A terméket szűréssel összegyűjtjük, 300 g vízzel öblítjük és 45 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten vákuumban szárítjuk.

Kitermelés 174,50 g (96,9 %), tisztaság (LC) 99,2 %.

### 10. Példa

**(1S,2S,3S,4R,1'S)-Metil-3-[(1'-amino-2'-etil)butil]-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-hidroxiciklopentán-1-karboxilát**



70,5 g (0,20 mol) (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-metil-4-[[[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]amino]-3-(1'-etilpropil)-3a,5,6,6a-tetrahidro-4H-ciklo-pent[d]izoxazol-6-karboxilátot és 50,0 g (0,21 mol) nikkel-klorid-hexahidrátot oldunk 180 g metanolban. A zöld színű oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. 0,44 g (0,01 mol) nátrium-hidroxidot és 20,0 g (0,53 mol) nátrium-bórhidridet oldunk 160 g metanolban és 2 óra alatt a reakcióelegyhez adjuk, közben a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C és 10 °C között tartjuk. A borhidrid-oldat teljes mennyiségének hozzáadása után a reakcióelegyet 30 percig 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd 10 °C és 15 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. 12,0 g (0,122 mol) 37 tömeg%-os sósavoldatot adunk hozzá, majd 7,0 g (0,10 mol) nátrium-nitrit 35 g vízzel készült oldatát adjuk hozzá a reakcióhőmérséklet 25 °C alatt tartásához szükséges sebességgel. A nitrit teljes mennyiségének hozzáadása után az oldat kémhatását pH 6,85 értékre állítjuk be, körülbelül 35,7 g (0,36 mol) 37 tömeg%-os sósavoldat hozzáadásával. A reakcióelegyet 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten keverjük, a fekete csapadék feloldódásáig és zöld színű szuszpenzió képződéséig. 22,0 g (0,41 mol) ammónium-klorid 70 g vízzel készült oldatát adjuk hozzá. Körülbelül 180 g (2,64 mol) 25 %-os vizes ammónium-hidroxid oldatot adunk ezután hozzá, pH 9,6 érték eléréséig. Körülbelül 20 g (0,15 mol) 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával a pH-t 9,87 értékre állítjuk be. A keveréket egy éjszakán át 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten keverjük. A csapadékot szűrővel összegyűjtjük és 30 g ammónium-hidroxidot és 170 g vizet tartalmazó 25 %-os oldattal egyszer mossuk, így 230 g nedves nyers terméket állítunk elő.



A nedves nyers terméket 870 g toluolban szuszpendáljuk. A szuszpenziót 75 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten melegítjük 20 percig. Kétfázisú rendszert kapunk. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázishoz 110 g 25 %-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A keveréket ismét 80 °C-ra hevítjük, a fázisokat elválasztjuk és a szerves fázishoz ismét 110 g 25 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A keveréket ismét 80 °C-ra hevítjük, a fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük 1,5 órán át. A terméket szűréssel összegyűjtjük, és 30 g toluollal öblítjük. A nedves terméket vákuumban szárítjuk 40 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten.

Kitermelése 51,63 g (70 %), tisztaság (LC) 96,7 %.

#### 11. Példa

**(1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-3-[(1'-Acetilamino-2'-etil)butil]-4-  
-[[aminoimino)metil]amino]-2-hidroxiciklopentán-1-karbonsav**

2990 g (8,34 mol) (1S,2S,3S,4R,1'S)-metil-3-[(1'-amino-2'-etil)butil]-4-[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-hidroxiciklopentán-1-karboxilátot szuszpendálunk 17090 g toluolban és 48 °C és 53 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. 40 perc alatt 929 g (9,10 mol) ecetsavanhidridet adunk a szuszpenzióhoz 48 °C és 53 °C közötti hőmérsékleten. Az acetilezőszer hozzáadása után a képződött oldatot körülbelül 3 percig keverjük, majd amilyen gyorsan csak lehet 752 g (11,0 mol) ammónium-hidroxid 3002 g vízzel készült 25 %-os oldatát adjuk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kiöntjük, közben a szerves fázist 3751 g vízzel egyszer mossuk. A szerves fázist ezután 30 perc alatt 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten 3277 g (33,3 mol) 37 tömeg%-os sósavoldathoz adjuk. 2 órán át 8 °C és 12 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd a rétegeket elválasztjuk,



és a szerves réteget 1439 g vízzel mossuk. Az összeöntött vizes rétegeket összesen 4807,5 g (36,06 mol) 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, a körülbelül 2750 g-ot (20,57 mol) tartalmazó első adagot 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten adjuk hozzá, ennek hatására a pH körülbelül semleges kémhatásig emelkedik, ezután -5 °C és +5 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt hozzáadjuk a második részt, ami pontosan 1,85 ekvivalens, azaz 2057,5 g (15,43 mol). Az oldatot további 60 percig keverjük körülbelül 0 °C-on. 1501 g (10,2 mol) 1,2,4-triazol-1-formamidin-hidrokloridot adunk ezután hozzá 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten. A szuszpenziót 15 percig keverjük, a hőmérsékletet 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékletre hagyjuk emelkedni, a pH-t 8,3 és 8,5 közötti értékre állítjuk be 227 g (1,70 mol) 30 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. Átlátszó oldat képződik. Körülbelül 2 óra elteltével fehér szilárd anyag kezd kicsapódni. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, közben kémhatása pH 8,5 értékre csökken. A szuszpenziót 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és további 2-3 órán át keverjük. A terméket szűréssel összegyűjtjük, és 1160 g vízzel mossuk.

## 12. Példa

**(1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-3-[(1'-Acetilamino-2'-etil)butil]-4-  
-[[[(aminoimino)metil]amino]-2-hidroxiciklopentán-1-karbonsav  
átkristályosítása**

3142 g (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-3-[(1'-acetilamino-2'-etil)butil]-4-  
-[[[(aminoimino)metil]amino]-2-hidroxiciklopentán-1-karbonsavat  
szuszpendálunk 10656 g vízben. A szuszpenziót visszafolyató hűtő  
alatt forraljuk, és 655 g oldószert desztillálunk le. A szuszpenziót  
70 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és 655 g vizet adunk



hozzá. 33 g aktív szenet (Norit<sup>®</sup>C) és 2110 g metanolt adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és 100 g Hyflo Super Cel<sup>®</sup>-en szűrjük. A szűrőlepenyt 100 g metanollal mossuk. Az összeöntött szűrleteket ismét visszafolyató hűtő alatt forraljuk, annyi oldószert desztillálunk le, amíg a forráspont eléri a 99-100 °C-ot. A keveréket 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, ezalatt kicsapódik. A keveréket 1 éjszakán át 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten keverjük, amíg az A kristályformává történő fázisátalakulás végbe nem megy. A szuszpenziót ezután 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, 1302 g 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékletű hideg vízzel öblítjük és egy tál víz fölött levegőn szárítjuk, így állítjuk elő az A kristályformájú terméket dihidrátként fehér szilárd kristályok formájában.

Kitermelés 2297 g, tisztaság (99,91%), olvadáspont 256-258 °C (bomlik).



## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (Ib) általános képletű vegyület, a képletben
  - R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkil-csoport;
  - R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, halogén atommal helyettesített alkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport;
  - R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, azal a megkötéssel, hogy R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> helyettesítők legalább egyike alkilcsoport;
  - X jelentése -NHC(=NH)NH<sub>2</sub> képletű csoport;

és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű nitrogénatomján védett vegyületet, amelynek képletében W jelentése N-védőcsoport,

egy (III) általános képletű nitril-oxid-származékkal reagáltatunk olyan hőmérsékleten, amelyen a (III) általános képletű vegyület szabályozatlan bomlása nem következik be, így (IV) és (IV') általános képletű vegyületeket állítunk elő, a (IV) és (IV') általános képletű vegyületek keverékét reagáltatva (V) és (V') általános képletű vegyületek megfelelő alkálifémsóit kapjuk, ahol M<sup>+</sup> jelentése alkálifémkation vagy tetraalkil-ammónium-kation,

az (V) és (V') általános képletű vegyületek keverékét egy savval reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (VI) és (VI') általános képletű savakat,

a (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket ammóniával vagy egy aminnal reagáltatjuk, így kapjuk (VII) általános képletű vegyület



megfelelő sóját, amely képletben  $Q^+$  jelentése  $NH_4^+$ -ion vagy helyettesített ammónium-kation,

a (VII) általános képletű vegyületet (IVa) általános képletű vegyületté alakítjuk át,

a (IVa) általános képletű vegyületet nátrium-bórhidrid és  $NiCl_2$  alkalmazásával a megfelelő (IX) általános képletű aminoalkohol-származékká alakítjuk át,

a (IXa) általános képletű vegyületet egy szerves oldószerből vagy alkohol/víz keverékből átkristályosítjuk, így izoláljuk a megfelelő (IXa) általános képletű vegyületet,

a (IXa) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű vegyülettel vagy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, utóbbi képletben  $R^2$  jelentése a fent megadott, és V jelentése klór- vagy brómatom, így állítjuk elő a megfelelő (XII) általános képletű vegyületet,

a (XII) általános képletű vegyület N-védőcsoportját eltávolítjuk, így állítjuk elő a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületet vagy sóját,

a (XIII) általános képletű vegyületet a megfelelő (XIV) általános képletű savas sóvá alakítjuk,

a (XIV) általános képletű vegyületet egy guanilezőszerrel reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (Ib) képletű vegyületet.

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében

$R^1$  jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkilcsoport;

$R^2$  jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, halogén atommal helyettesített alkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport;



$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, azaz a megkötéssel, hogy  $R^3$  és  $R^4$  helyettesítők legalább egyike alkilcsoport;

X jelentése  $-NHC(=NH)NH_2$  képletű csoport;

Y jelentése hidrogén- vagy fluoratom, hidroxil- vagy aminos-csoport,  $-OR^5$ ,  $-OCOR^5$ ,  $-NHCOR^5$  vagy  $-NR^5R^6$  általános képletű csoport, ahol  $R^5$  jelentése alkil- vagy arilcsoport,  $-COR^6$  vagy  $-COOR^6$  általános képletű csoport, továbbá ahol  $R^6$  jelentése hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport; és

gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű nitrogénatomján védett vegyületet, amelynek képletében W jelentése N-védőcsoport,

egy (III) általános képletű nitril-oxid-származékkal reagáltatunk olyan hőmérsékleten, amelyen a (III) általános képletű vegyület szabályozatlan bomlása nem következik be, így (IV) és (IV') általános képletű vegyületeket állítunk elő, amely (IV) és (IV') általános képletű vegyületek keverékét reagáltatva (V) és (V') általános képletű vegyületek megfelelő alkálifémsóit kapjuk, ahol  $M^+$  jelentése alkálifém-kation vagy tetraalkil-ammónium-kation,

az (V) és (V') általános képletű vegyületek keverékét egy savval reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (VI) és (VI') általános képletű savakat,

a (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket ammóniával vagy egy aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a (VII) általános képletű vegyület megfelelő sóját, amely képletben  $Q^+$  jelentése  $NH_4^+$ -ion vagy helyettesített ammónium-kation,



a (VII) általános képletű vegyületet (IVa) általános képletű vegyületté alakítjuk át,

a (IVa) általános képletű vegyületet nátrium-bórhidrid és  $\text{NiCl}_2$  alkalmazásával a megfelelő (IX) általános képletű aminoalkohol-származékká alakítjuk át,

a (IXa) általános képletű vegyületet egy szerves oldószerből vagy alkohol/víz keverékből átkristályosítjuk, így izoláljuk a megfelelő (IXa) általános képletű vegyületet,

a (IXa) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű vegyülettel vagy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, utóbbi képletben  $\text{R}^2$  jelentése a fent megadott, és V jelentése klór- vagy brómatom, így állítjuk elő a megfelelő (XII) általános képletű vegyületet,

a (XII) általános képletű vegyületet (XII') általános képletű vegyületté alakítjuk át,

a (XII') általános képletű vegyületről az N-védőcsoportot eltávolítjuk, így állítjuk elő a megfelelő (XIII') általános képletű vegyületet vagy annak sóját,

a (XIII') általános képletű vegyületet a megfelelő (XIV') általános képletű savas sóvá alakítjuk át,

a (XIV') általános képletű vegyületet egy guanilezőszerrel reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (I) általános képletű vegyületet.

3. Eljárás az (Ib) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletben

$\text{R}^1$  jelentése hidrogénatom;

$\text{R}^2$  jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, halogén atommal helyettesített alkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport;



$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, azaz a megkötéssel, hogy  $R^3$  és  $R^4$  helyettesítők legalább egyike alkilcsoport;

X jelentése  $-NHC(=NH)NH_2$  képletű csoport;

és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű nitrogénatomján védett vegyületet, amelynek képletében W jelentése N-védőcsoport,

egy (III) általános képletű nitril-oxid-származékkal reagáltatunk olyan hőmérsékleten, amelyen a (III) általános képletű vegyület szabályozatlan bomlása nem következik be, így (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket állítunk elő,

a (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket ammóniával vagy egy aminnal reagáltatjuk, így kapjuk (VII) általános képletű vegyület megfelelő sóját, amely képletben  $Q^+$  jelentése  $NH_4^+$ -ion vagy helyettesített ammónium-kation,

a (VII) általános képletű vegyületet (IVa) általános képletű vegyületté alakítjuk át,

a (IVa) általános képletű vegyületet nátrium-bórhidrid és  $NiCl_2$  alkalmazásával a megfelelő (IX) általános képletű aminoalkohol-származékká alakítjuk át,

a (IXa) általános képletű vegyületet egy szerves oldószerből vagy alkohol/víz keverékből átkristályosítjuk, így izoláljuk a megfelelő (IXa) általános képletű vegyületet,

a (IXa) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű vegyülettel vagy egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, utóbbi képletben  $R^2$  jelentése a fent megadott, és V jelentése klór-



vagy brómatom, így állítjuk elő a megfelelő (XII) általános képletű vegyületet,

a (XII) általános képletű vegyület N-védőcsoportját eltávolítjuk, így állítjuk elő a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületet vagy sóját,

a (XIII) általános képletű vegyületet a megfelelő (XIV) általános képletű savas sóvá alakítjuk,

a (XIV) általános képletű vegyületet egy guanilezőszerrel reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (Ib) képletű vegyületet.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Ia) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ib) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Ia) képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat használjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy N-védőcsoportként terc-butoxikarbonil-csoportot használunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (II) általános képletű vegyületet 40 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten egy tercier-amin jelenlétében adjuk a (III) általános képletű vegyülethez.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy amikor a (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket egy aminnal reagáltatjuk, aminként terc-butil-amint használunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (IVa) általános képletű vegyületet di(terc-butil)-dikarbonáttal és trietilaminnal reagáltatjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (IVa) általános képletű vegyületet körülbelül 2-3 mólekvalens nátrium-bórhidriddel és legalább 1 mólekvalens NiCl<sub>2</sub>-vel redukáljuk.



10. A 9. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (IX) általános képletű vegyületet nátrium-nitrit hozzáadásával izoláljuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy (IXa) általános képletű vegyület átkristályosításánál szerves oldószerként toluolt használunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (IXa) általános képletű vegyületet körülbelül 1 ekvivalens (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk toluolban.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (XII) általános képletű vegyület N-védőcsoportját vizes sósavoldattal távolítjuk el.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy guanilezőszerként 1H-pirazol-1-karboxamidin-monohidrokloridot használunk.

15. A 13. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy guanilezőszerként 1H-triazol-1-karboimidamid-monohidrokloridot használunk.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (XIV) általános képletű vegyületet a guanilezőszerrel körülbelül pH 8,5 értéken és 20 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-tartományban reagáltatjuk.

17. Eljárás az (Ia) általános képletű vegyület tisztítására, **azzal jellemezve**, hogy az (Ia) általános képletű nyers terméket víz/metanol elegyben oldjuk visszafolyató hűtő alatt végzett forralás közben.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy 5:95 és 50:50 közötti arányú metanol:víz elegyet használunk.



19. Az (Ia) képletű vegyület A kristályformája, amelynek röntgendiffrakciós felvételén a következő csúcsok jelennek meg:

Szög °2θ	d távolság (10 <sup>-8</sup> m)	Relatív intenzitás
4.27	20.70	16.1
4.74	18.65	100.0
6.08	14.54	43.0
6.49	13.62	26.2
7.61	11.61	19.9
7.70	11.47	18.5
9.01	9.81	20.7
9.30	9.50	65.0
9.41	9.40	32.3
10.09	8.76	2.8
11.08	7.98	1.7
11.96	7.40	23.5
12.08	7.32	28.0
12.43	7.12	8.3
12.88	6.87	32.1
13.00	6.81	30.7
13.28	6.66	19.9
13.92	6.36	24.4
14.06	6.30	13.8
15.17	5.84	69.4
15.33	5.78	51.5
16.60	5.34	20.0
17.18	5.16	11.8
18.62	4.76	35.4
18.81	4.71	21.2
19.62	4.52	47.0
20.11	4.41	46.5
20.27	4.38	47.3
20.76	4.28	42.3
21.33	4.16	25.8
21.85	4.06	22.5
22.88	3.88	27.5
23.77	3.74	43.2
24.20	3.68	58.9
24.81	3.59	31.3
26.23	3.40	46.3
26.50	3.36	47.7
27.25	3.27	26.7
27.83	3.20	45.3
28.60	3.12	23.0
29.56	3.02	33.3
30.50	2.93	41.1
30.76	2.90	38.9
31.28	2.86	29.5
31.95	2.80	21.8
33.63	2.66	29.2
34.26	2.62	20.2

20. Az (Ia) képletű vegyület A kristályformája, amelynek röntgendiffrakciós felvételén a következő csúcsok jelennek meg:

Szög °2 $\theta$	d távolság ( $10^{-8}$ m)	Relatív intenzitás
4.74	18.65	100.0
6.08	14.54	43.0
6.49	13.62	26.2
7.61	11.61	19.9
9.30	9.50	65.0
10.09	8.76	2.8
11.08	7.98	1.7
12.08	7.32	28.0
13.00	6.81	30.7
13.92	6.36	24.4
15.17	5.84	69.4
16.60	5.34	20.0
17.18	5.16	11.8
18.62	4.76	35.4
19.62	4.52	47.0
20.11	4.41	46.5
20.76	4.28	42.3
21.85	4.06	22.5
22.88	3.88	27.5
23.77	3.74	43.2
24.20	3.68	58.9
24.81	3.59	31.3
26.50	3.36	47.7
27.83	3.20	45.3
28.60	3.12	23.0
29.56	3.02	33.3
30.50	2.93	41.1
31.28	2.86	29.5
31.95	2.80	21.8
33.63	2.66	29.2
34.26	2.62	20.2

21. Az (Ia) képletű vegyület B kristályformája, amelynek röntgendiffrakciós felvételén a következő csúcsok jelennek meg:

Szög $^{\circ}2\theta$	d távolság ( $10^{-8}$ m)	Relatív intenzitás
8.90	9.93	25.2
10.00	8.84	35.6
10.17	8.70	72.9
10.48	8.43	9.7
12.59	7.03	44.1
12.79	6.92	35.6
13.76	6.43	2.3
14.52	6.10	62.5
14.65	6.04	92.8
15.47	5.73	9.7
15.59	5.68	9.5
17.31	5.12	9.4
17.94	4.94	36.7
19.41	4.57	4.2
20.39	4.35	32.8
20.59	4.31	36.1
21.18	4.19	1.4
22.70	3.91	100.0
23.30	3.82	23.7
23.62	3.76	32.1
24.00	3.70	14.6
24.56	3.62	26.2
25.32	3.52	10.6
25.88	3.44	42.6
26.18	3.40	9.1
27.04	3.30	19.0
28.43	3.14	30.4
28.83	3.09	23.1
29.33	3.04	16.2
29.43	3.03	14.2
31.53	2.84	12.0
31.87	2.81	12.1
32.08	2.79	12.5
32.86	2.72	15.3
33.44	2.68	18.5



22. Az (Ia) képletű vegyület B kristályformája, amelynek röntgendiffrakciós felvételén a következő csúcsok jelennek meg:

Szög $^{\circ}2\theta$	d távolság ( $10^{-8}$ m)	Relatív intenzitás
8.90	9.93	25.2
10.17	8.70	72.9
10.48	8.43	9.7
12.59	7.03	44.1
12.79	6.92	35.6
13.76	6.43	2.3
14.65	6.04	92.8
15.59	5.68	9.5
17.31	5.12	9.4
17.94	4.94	36.7
19.41	4.57	4.2
20.59	4.31	36.1
22.70	3.91	100.0
23.30	3.82	23.7
23.62	3.76	32.1
24.56	3.62	26.2
25.88	3.44	42.6
27.04	3.30	19.0
28.43	3.14	30.4
28.83	3.09	23.1
29.33	3.04	16.2
31.53	2.84	12.0
31.87	2.81	12.1
32.86	2.72	15.3
33.44	2.68	18.5

23. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (Ia) képletű vegyületet A kristályformában állítjuk elő.

24. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (Ia) képletű vegyületet B kristályformában állítjuk elő.

25. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (Ia) képletű vegyületet A kristályforma és B kristályforma keveréke formájában állítjuk elő.

26. A 24. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a B kristályformát a szilárd anyag vízben történő keverésével A kristályformává alakítjuk át.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy 20 °C-nál magasabb hőmérsékleten hajtjuk végre.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

29. Eljárás a (VII) általános képletű vegyület, a képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, **azzal a megkötéssel**, hogy  $R^3$  és  $R^4$  helyettesítők legalább egyike alkilcsoport;

W jelentése N-védőcsoport; és

$Q^+$  jelentése  $NH_4^+$ -ion vagy helyettesített ammónium-kation;

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy (IV) és (IV') általános képletű vegyületek keverékét, a képletekben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkilcsoport,

reagáltatjuk, így állítjuk elő a (V) és (V') általános képletű vegyületek megfelelő alkálifémsóit, a képletben  $M^+$  jelentése alkálifém-kation vagy tetraalkil-ammónium-kation,



az (V) és (V') általános képletű vegyületek keverékét egy savval reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (VI) és (VI') általános képletű savakat,

a (VI) és (VI') általános képletű vegyületeket ammóniával vagy egy aminnal reagáltatjuk, így kapjuk (VII) általános képletű megfelelő sóját.

**30.** A 29. igénypont szerinti eljárás olyan (VII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében  $R^3$  jelentése etilcsoport,  $R^4$  jelentése etilcsoport, W jelentése terc-butoxikarbonil-csoport és  $Q^+$  jelentése terc-butilammónium-kation, **azzal jellemezve**, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.

**31.** Eljárás (IX) általános képletű vegyület, a képletben

$R^1$  jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkil-csoport;

$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, **azzal a megkötéssel**, hogy  $R^3$  és  $R^4$  helyettesítők legalább egyike alkilcsoport; és

W jelentése N-védőcsoport;

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (IVa) általános képletű vegyületet nátrium-bórhidrid és  $NiCl_2$  alkalmazásával redukálunk, így állítjuk elő a (IX) általános képletű vegyületet.

**32.** (VII) általános képletű vegyület, amelynek képletben

$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkilén-, cikloalkil-, aril- vagy helyettesített arilcsoport, **azzal a megkötéssel**, hogy  $R^3$  és  $R^4$  helyettesítők legalább egyike alkilcsoport;

W jelentése N-védőcsoport; és

Q jelentése  $\text{NH}_4^+$ -ion vagy helyettesített ammónium-kation.

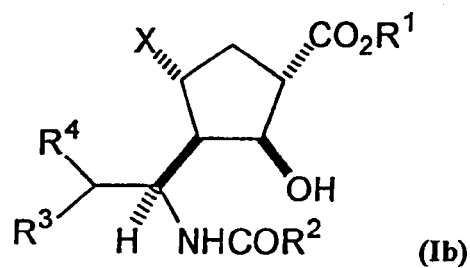
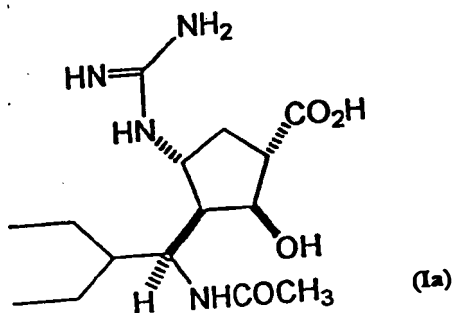
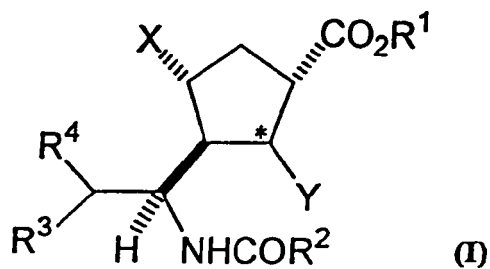
A meghatalmazott:

**DANUBIA**  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

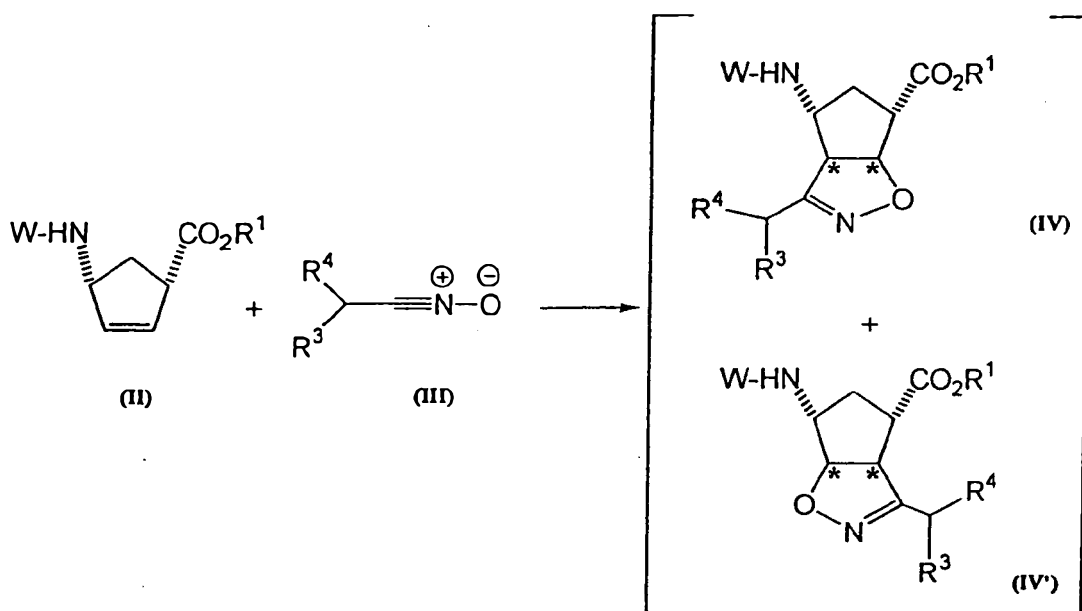
47,

*[Handwritten signature]*  
Dr. Fehérvári Flóra  
szabadalmi ügyvivő *[Handwritten mark]*

*[Handwritten notes]*  
lap 10/17  
2002 AUG-13.

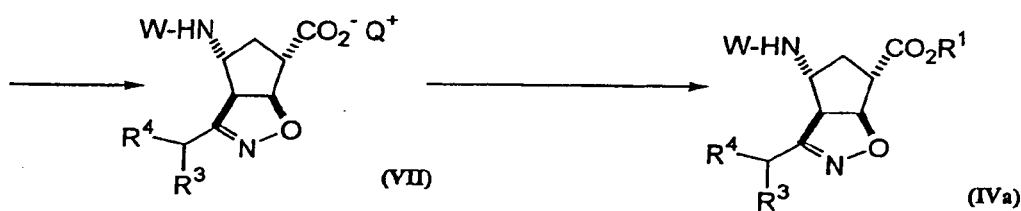
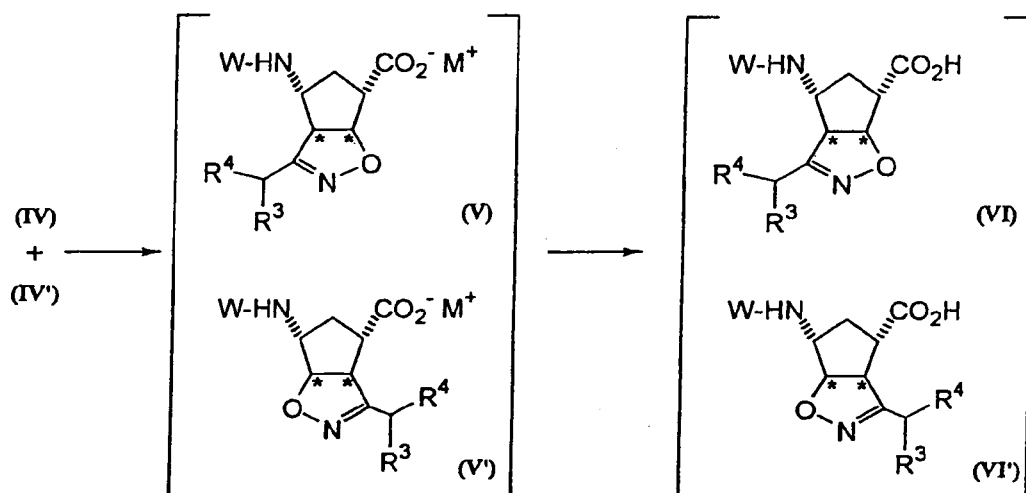


1. Reakcióvázlat

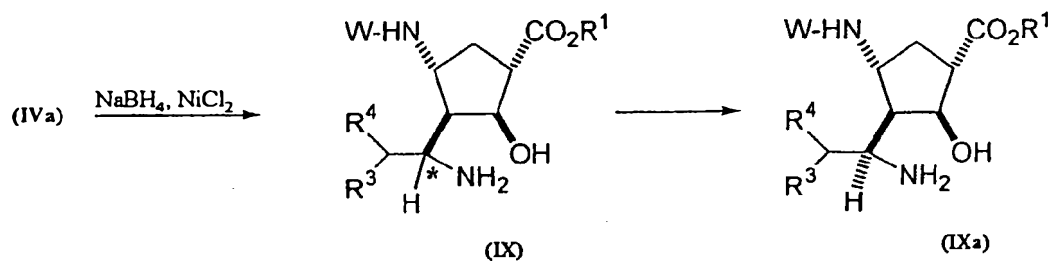


2. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

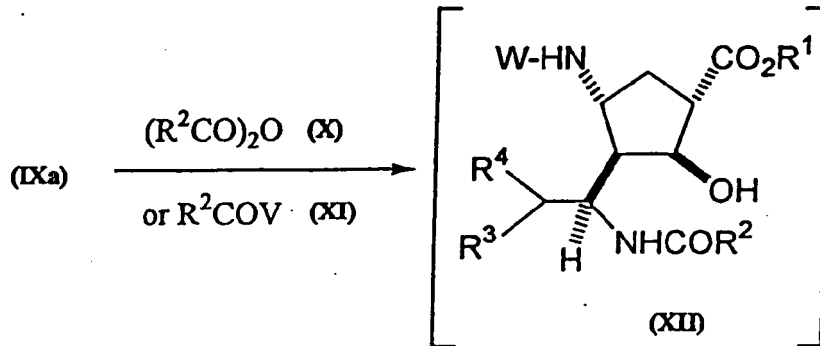


3. Reakcióvázlat

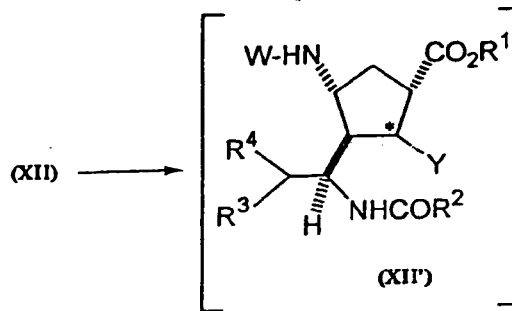


4. Reakcióvázlat

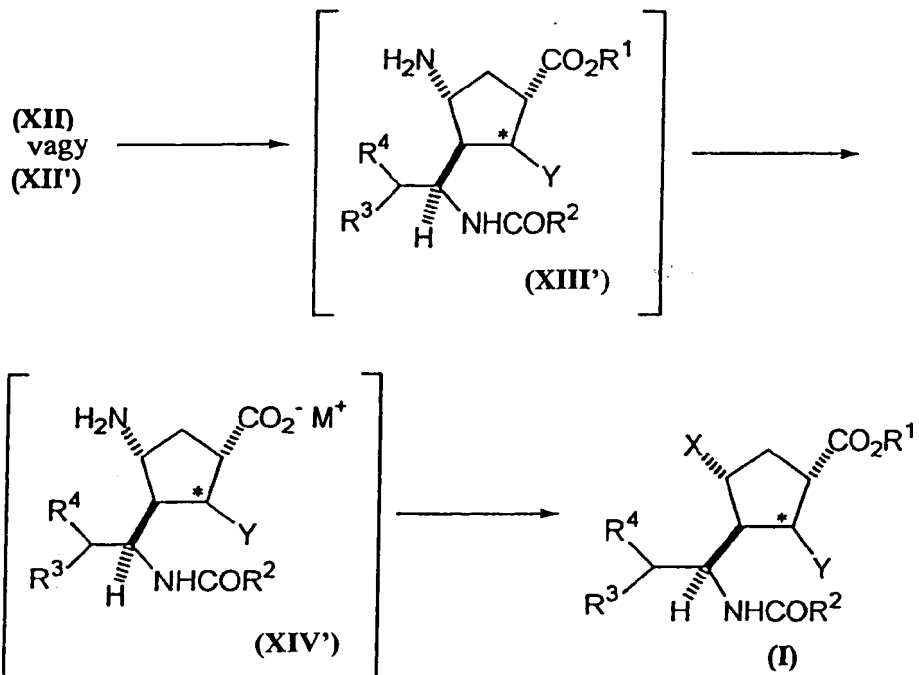
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

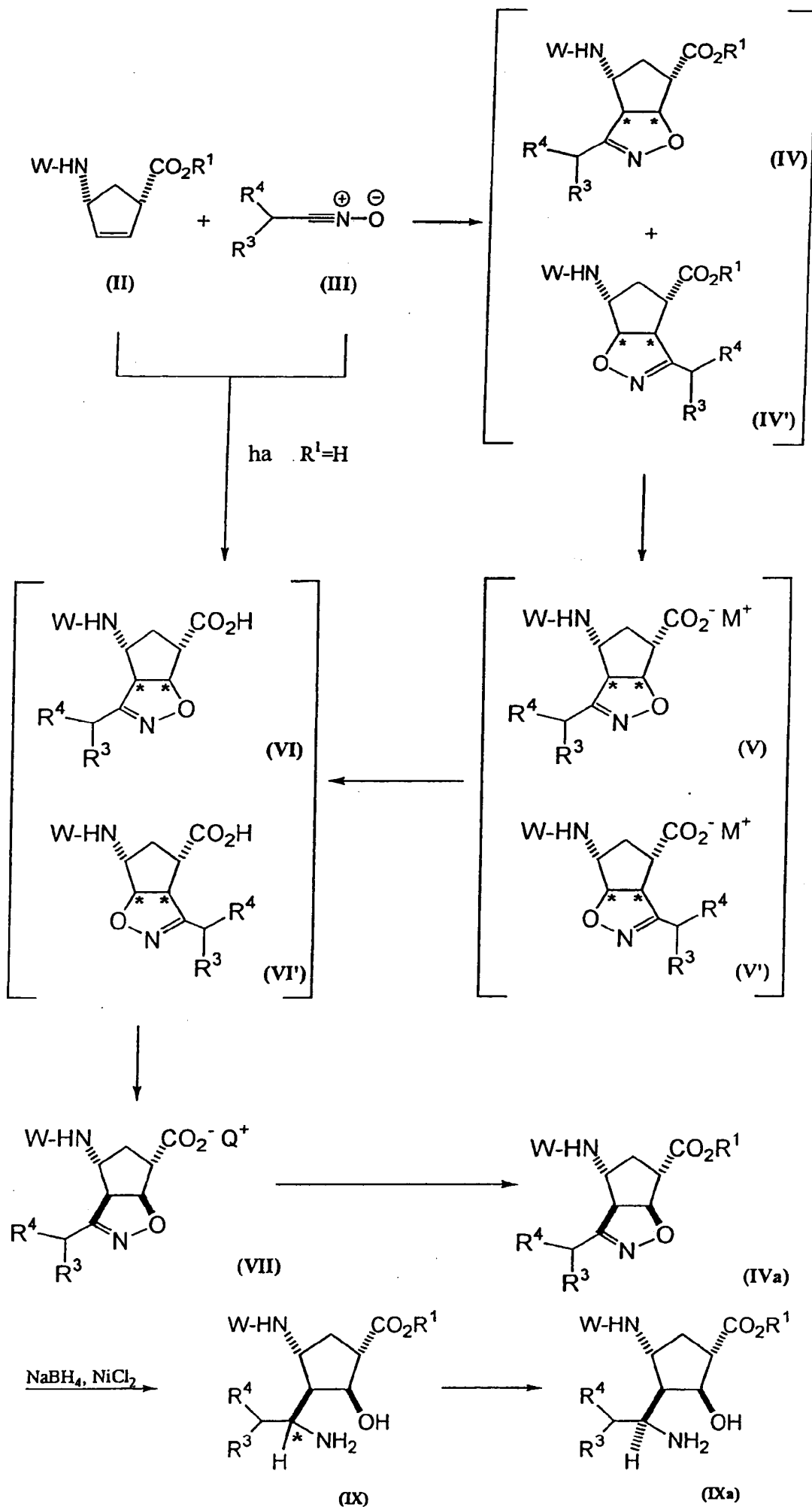


5. Reakcióvázlat



6. Reakcióvázlat





7. Reakcióvázlat folytatása

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

