

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

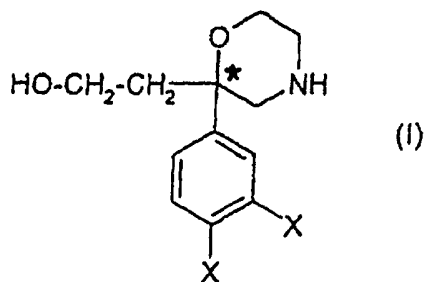
2002 -59

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/04105**

//(C 07 M 7:00)

Popisují se nové způsoby přípravy enantiomerně čistých sloučenin vzorce I, kde X je atom halogenu, jejich solí s minerálními nebo organickými kyselinami nebo jejich solí s opticky aktivními kyselinami. Popisují se také meziprodukty uvedených sloučenin a enantiomerně čisté sloučeniny vzorce I, ve formě opticky aktivních solí s opticky aktivními organickými kyselinami.



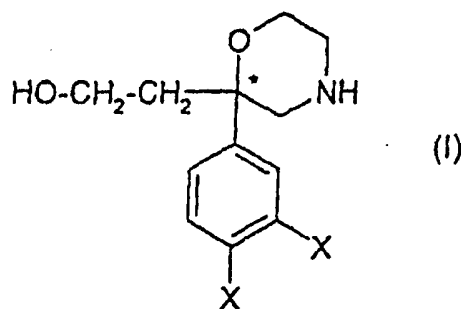
Příprava derivátů 2-(2-arylmorfolin-2-yl)ethanolu a jejich meziproduktů

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového způsobu přípravy substituo-
vaných derivátů 2-(2-arylmorfolin-2-yl)ethanolu v enantiomerně
čisté formě a meziproduktů vhodných pro použití při tomto způ-
sobu.

Dosavadní stav techniky

Substituované deriváty 2-(2-arylmorfolin-2-yl)ethanolu obecné-
ho vzorce I:



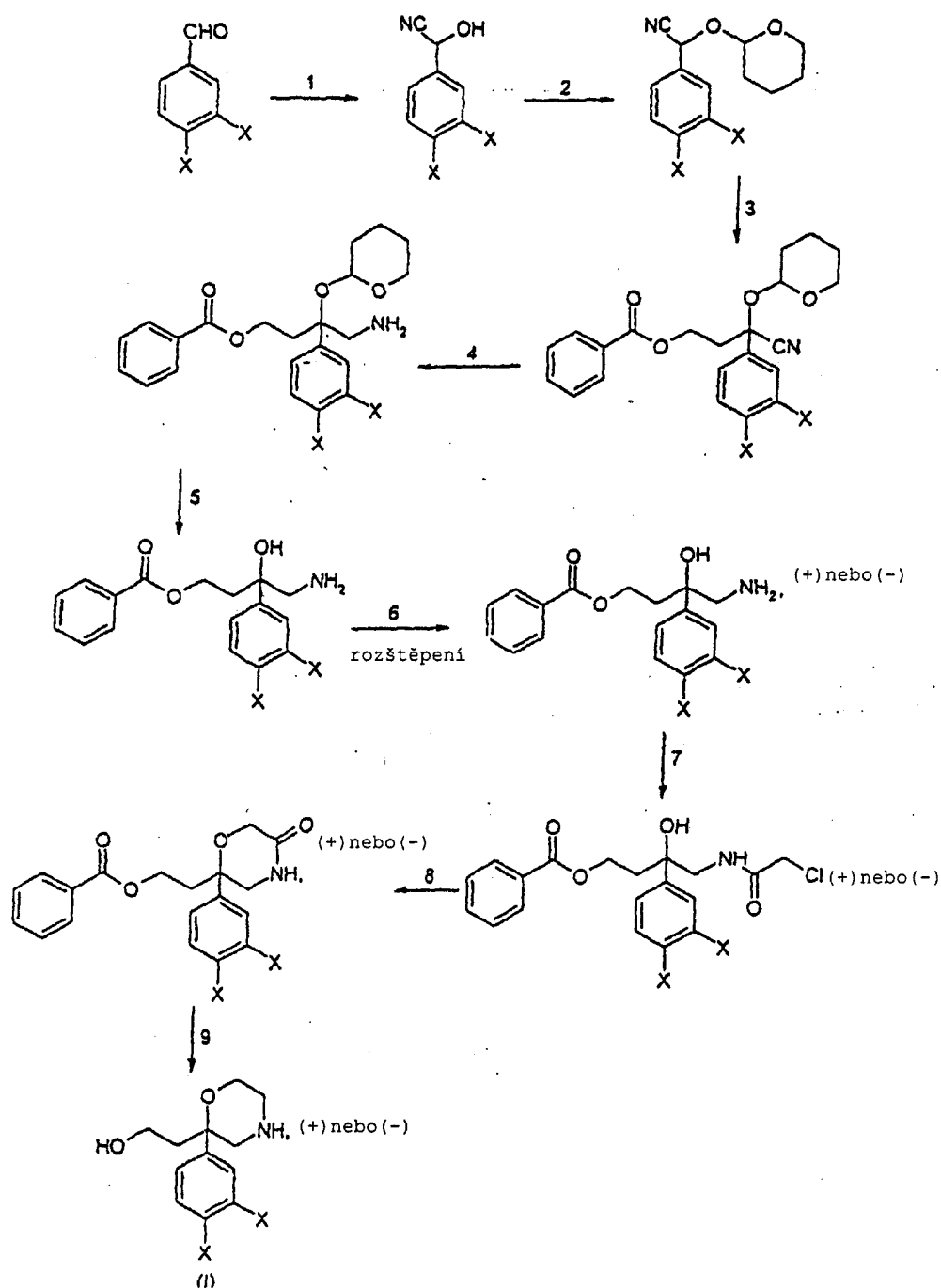
kde X je atom halogenu a * znamená polohu asymetrického atomu
uhlíku, jsou klíčovými meziprodukty při přípravě antagonistic-
kých sloučenin receptoru tachykininu, jako jsou sloučeniny po-
psané v Mezinárodní patentové přihlášce WO 96/23787 a přihláš-
ce EP-A-776 893. Tak například (R)-(+)-3-{1-[2-(4-benzoyl-2-
(3,4-difluorfenyl)morfolin-2-yl)ethyl]-4-fenylpiperidin-4-yl}-
1,1-dimethylmočovina se popisuje jako účinný a selektivní
antagonista pro humánní receptory NK2 neurokininu A (X.
Emonds-Alt a kol., Neuropeptides, 1997, 31 (5), 449-458) a mo-
hou se tedy použít zejména při léčení onemocnění dýchacího,
gastrointestinálního, vylučovacího, imunitního nebo kardiovas-
kulárního systému a centrálního nervového systému a bolesti a
migrény.

Termínem „atom halogenu“ se rozumí atom bromu, atom chlóru, atom fluoru nebo atom jodu.

Předmětem podle předkládaného vynálezu je s výhodou nový způsob přípravy enantiomerně čistých sloučenin vzorce I, kde X je atom chlóru nebo atom fluoru.

Příprava sloučenin obecného vzorce I je ilustrována v Mezinárodní patentové přihlášce WO 96/23787 a provádí se podle schématu 1 níže, kde X je atom halogenu.

Schéma 1:



Tento způsob má však nevýhody, které neumožňují jeho využití v průmyslovém měřítku.

Například sloučenina obecného vzorce I, kde X je atom fluoru, připravená tímto způsobem, se podle popisu v Mezinárodní

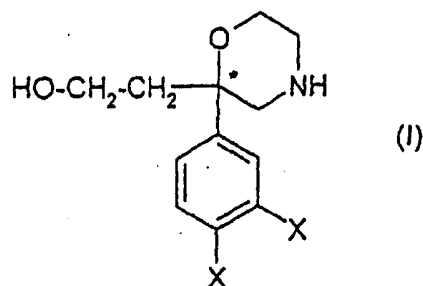
patentové přihlášce WO 96/23787 získá ve velmi nízkém výtěžku, řádově 1 až 2 % vzhledem k výchozímu derivátu benzaldehydu.

Sloučenina obecného vzorce I, kde X je atom chloru nebo atom fluoru se může také připravit pomocí enantioselektivního způsobu popsaného v Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3251-3262. Tento způsob má však nevýhodu v tom, že se jako výchozí látka používají látky, jako je diketen a činidla, jako je dichlor-bis(trifenylfosfin)palladium(II), AD-mix-® nebo diethylazodi-karboxylát, jejichž cena zabraňuje výrobě sloučeniny v průmyslovém měřítku.

Nyní byl nalezen nový způsob přípravy enantiomerně čisté sloučeniny obecného vzorce I z jednoduchých výchozích látek a činidel a s výtěžkem 5 až 25 %.

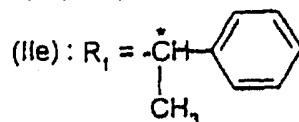
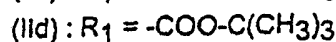
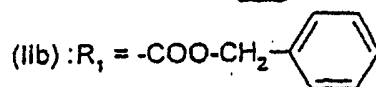
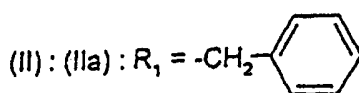
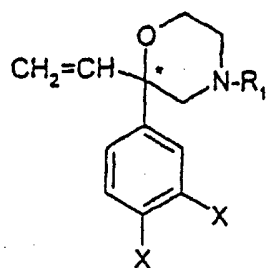
Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu je tedy předmětem podle vynálezu způsob A přípravy sloučeniny vzorce I v enantiomerně čisté formě:

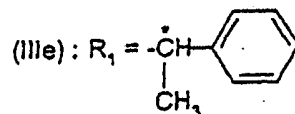
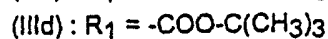
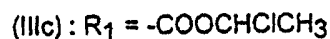
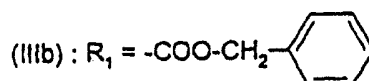
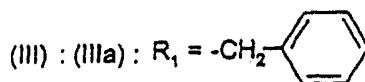
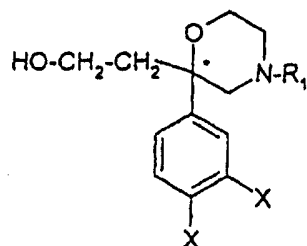


kde X je atom halogenu, jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo jejich solí s opticky aktivními kyselinami, kdy se způsob vyznačuje tím, že se

a) sloučenina vzorce II v racemické formě, ve formě směsi diastereoizomerů nebo v enantiomerně čisté formě



kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I a R_1 je skupina chránící atom dusíku vybraná ze skupiny, kterou tvoří benzylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, 1-chlorethyloxykarbonylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, se převede na sloučeninu vzorce III v racemické formě, ve formě směsi diastereoizomerů nebo v enantiomerně čisté formě:



b) z takto získané sloučeniny obecného vzorce III se odstraní chránící skupiny;

c) pokud je to vhodné, když se takto připravená sloučenina obecného vzorce I získá v racemické formě, oddělí se enantiomery a popřípadě se enantiomerně čistá sloučenina vzorce I převede na jednu z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Ve způsobu A je s výhodou R_1 benzylová skupina nebo benzyl-oxykarbonylová skupina.

Když X je atom chloru, ve způsobu A je s výhodou R_1 tercbutyl-oxykarbonylová skupina nebo 1-chlorethyloxykarbonylová skupina.

Když se v krocích a) a b) ve způsobu A podle předkládaného vynálezu použijí neracemizující reakce, které zachovají chiralitu, připraví se enantiomerně čistá sloučenina vzorce I přímo, za použití enantiomerně čisté sloučeniny vzorce II jako výchozí látky.

V kroku a) způsobu A se sloučenina vzorce II převede na sloučeninu vzorce III pomocí běžných postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe.

S výhodou se v kroku a) nejprve sloučenina II hydroboruje a potom se oxiduje za získání sloučeniny vzorce III.

Hydroborační reakce asymetrického alkenů vzorce II a potom *in situ* oxidace vznikajícího organoboranu jako meziprojektu za získání primárního alkoholu vzorce III se provádí pomocí běžných postupů, které jsou například popsány v J. Am. Chem. Soc., 1974, 96 (25), 7765-7770 nebo v J. Am. Chem. Soc., 1960; 82, 4708-4712.

Pro hydroboraci se použijí činidla, která jsou odborníkům v této oblasti známá, například buď komplexy boranu, jako je komplex borane-tetrahydrofuran nebo komplex boran-dimethyl-sulfid nebo 9-borabicyklo[3.3.1]nonan nebo 9-BBN. Použitý boran se může generovat *in situ*, pomocí běžných způsobů, například z borohydridu sodného nebo borohydridu lithného a kyseliny, jako je Lewisova kyselina.

S výhodou se použije komplex boran-tetrahydrofuran, 9-borabicyklo[3.3.1]nonan nebo boran generovaný *in situ* reakcí trimethylsilylchloridu s borohydridem sodným.

Když se použije komplex boran-tetrahydrofuran, je v reakční směsi přítomen v poměru 0,3 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny obecného vzorce II.

Když se použije 9-borabicyklo[3.3.1]nonan, je v reakční směsi přítomen v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny obecného vzorce II.

Když se boran generuje *in situ* reakcí trimethylsilylchloridu s borohydridem sodným, obě tyto sloučeniny se použijí v poměru 3 až 5 molárních ekvivalentů na molární ekvivalent sloučeniny obecného vzorce II.

Hydroborační reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako je ether, například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykoldimethylether, jako je aromatický uhlovodík, například toluen nebo xylen, při teplotě mezi teplotou místnosti až teplotou varu rozpouštědla a po dobu 5 až 48 hodin.

Organoboran vznikající jako meziprodukt, se potom oxiduje obvyklým způsobem. S výhodou se oxidační reakce provádí za katalýzy fázovým přenosem pomocí peroxidu, v přítomnosti silné báze a katalyzátoru fázového přenosu v inertním rozpouštědle a vodě.

Jako peroxid je výhodné použít peroxid vodíku. Peroxid vodíku se použije v poměru 3 až 5 molárních ekvivalentů na molární ekvivalent sloučeniny vzorce II.

Báze použitá během reakce je vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný. Při reakci

se použije v poměru 1 až 2 molární ekvivalenty na molární ekvivalent sloučeniny vzorce II.

Katalyzátor fázového přenosu je vybrán ze substituovaných kvarterních amoniových solí, jako je tetrabutylamoniumhydrogensulfát. Použije se v poměru 0,01 až 0,1 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce II.

Oxidační reakce se provádí v jednom z rozpouštědel uvedených výše pro hydroborační reakci a při teplotě 0 až 60 °C.

Tato oxidační reakce je vysoce exotermní a vyžaduje kontrolu průtoku při zavádění peroxidu a kontrolu teploty reakčního média.

Reakce se provádí po dobu mezi zaváděním peroxidu vodíku až 48 hodinami.

Protože se směs peroxidu vodíku a tetrahydrofuranu považuje za nebezpečnou v průmyslových podmínkách, je výhodné provádět oxidační reakci v aromatickém rozpouštědle, s výhodou v toluenu. V tomto případě může být nutná výměna rozpouštědla před oxidační reakcí nebo s výhodou před hydroborační reakcí.

V kroku b) způsobu A se z takto získané sloučeniny vzorce III pomocí běžných postupů odstraní chránící skupiny.

Odstranění benzylové skupiny ze sloučeniny IIIa, odstranění benzyloxykarbonylové skupiny ze sloučeniny IIIb nebo odstranění α -methylbenzylové skupiny ze sloučeniny vzorce IIIe se tedy provádí pomocí hydrogenolýzy, s výhodou katalytické hydrogenace nebo pomocí katalýzy transferem vodíku.

Katalytická hydrogenace se provádí v inertním rozpouštědle, jako je alkohol (například methanol, ethanol nebo propan-2-ol), aromatický uhlovodík (například toluen nebo xylen) nebo ester (například ethylacetát) nebo ve směsi výše uvedených

rozpouštědel, v přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium na aktivním uhlí nebo Raneyův nikl, za tlaku 100 kPa až 1 MPa, při teplotě 0 °C až 100 °C a po dobu 1 až 24 hodin.

Katalýza přenosem vodíku se provádí za použití amoniumformiátu v přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium na aktivním uhlí, v inertním rozpouštědle, jako je alkohol (například methanol nebo ethanol), při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu rozpouštědla po dobu 2 až 48 hodin.

Odstranění 1-chlorethyloxykarbonylové skupiny ze sloučeniny vzorce IIIc se provádí pomocí reakce s methanolem při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu rozpouštědla.

Odstranění terc-butyloxykarbonylové skupiny ze sloučeniny vzorce IIIId se provádí pomocí kyselé hydrolýzy pomocí kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny trifluoroctové, například v inertním rozpouštědle, jako je alkohol (například methanol nebo ethanol), ether (například diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran) nebo halogenovaný uhlovodík (například dichlormethan) a při teplotě mezi -10 °C a teplotou varu rozpouštědla.

Když se získá sloučenina vzorce I v racemické formě, enantiomery se oddělí v kroku c) pomocí známých postupů. S výhodou se rozštěpení provádí pomocí přípravy opticky aktivní soli, působením opticky aktivní organické kyseliny, jako je L-(+)- nebo D-(-)-mandlová kyselina, L-(-)- nebo D-(+)-di-para-tolylvinná kyselina, L-(+)- nebo D-(-)-vinná kyselina, L-(-)- nebo D-(+)-dibenzoylvinná kyselina nebo (1R)-(-)- nebo (1S)-(+)-10-kafr-sulfonová kyselina a potom rozštěpením izomerů například pomocí krystalizace. Požadovaný enantiomer se uvolní ze své soli v bazickém médiu.

S výhodou se rozdělení enantiomerů sloučeniny vzorce I provádí pomocí přípravy opticky aktivní soli, působením L-(-)- nebo D-(+)-di-para-tolylvinné kyseliny.

Enantiomerně čisté sloučeniny obecného vzorce I ve formě opticky aktivních solí s opticky aktivními organickými kyselinami jsou nové a tvoří součást předkládaného vynálezu.

Enantiomerně čisté sloučeniny obecného vzorce I ve formě opticky aktivních solí s opticky aktivními organickými kyselinami, kde X je atom chloru nebo atom fluoru jsou výhodné.

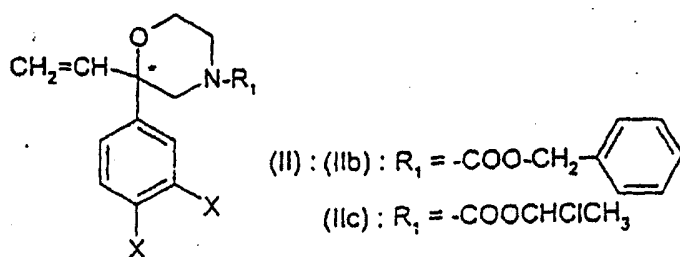
Enantiomerně čisté sloučeniny obecného vzorce I ve formě solí s L-(-)- nebo D-(+)di-para-tolylvinnou kyselinou jsou výhodné.

Sloučeniny vzorce II v enantiomerně čisté formě, v racemické formě nebo ve formě směsí diastereomerů a jejich přípravné soli s anorganickými kyselinami nebo organickými kyselinami jsou nové a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

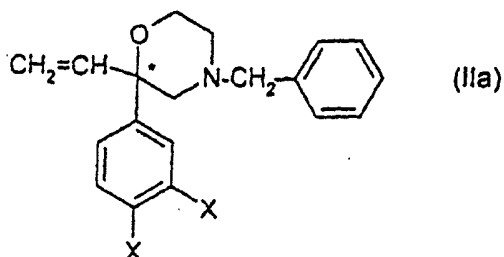
Sloučeniny obecného vzorce II, kde X je atom chloru nebo atom fluoru, jsou výhodné.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 je benzylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, jsou výhodné.

Podle jiného aspektu je předmětem vynálezu způsob B přípravy sloučenin vzorce II v enantiomerně čisté formě nebo v racemické formě:



kde X je atom halogenu a R_1 je benzyloxykarbonylová skupina nebo 1-chlorethyloxykarbonylová skupina, který se vyznačuje tím, že se sloučenina vzorce IIa v enantiomerně čisté formě nebo v racemické formě:



kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce II, reaguje s benzylchloroformiátem nebo 1-chlorethylchloroformiátem v přítomnosti báze, s nebo bez rozpouštědla.

S výhodou je ve způsobu B R_1 benzyloxykarbonylová skupina.

Benzylchloroformiát nebo 1-chlorethylchloroformiát se při reakci použijí v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce IIa.

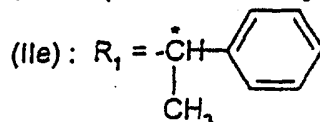
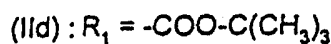
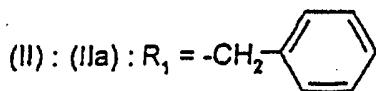
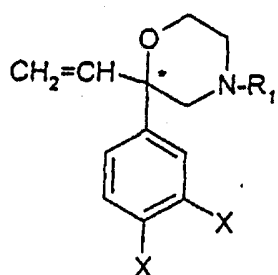
Báze použitá při reakci je vybraná z organických bází, jako je triethylamin, N,N-diisopropylethylamin nebo N-methylmorfolin, nebo z uhličitánů nebo hydrogenuhličitánů alkalických kovů, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán sodný.

Báze se použije při reakci v poměru 0,01 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce IIa.

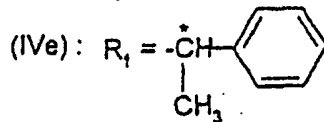
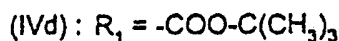
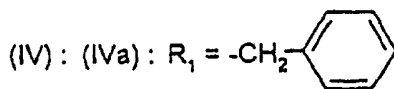
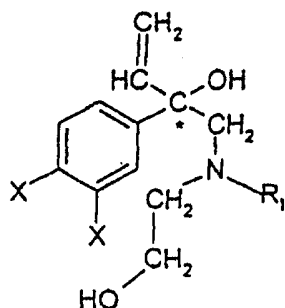
Pokud se reakce provádí v rozpouštědle, je toto rozpouštědlo vybráno z aromatických uhlovodíků, jako je toluen nebo xylen, halogenovaných uhlovodíků, jako je dichlormethan, 1,2-dichlor-ethan, tetrachlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, etherů, jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo dimethoxyethan, esterů, jako je ethylacetát, amidů, jako je N,N-dimethylformamid, nitrilů, jako je acetonitril nebo ketonů, jako je aceton. Reakce se provádí při teplotě mezi -20°C až teplotou varu rozpouštědla po dobu 1 až 24 hodin.

Podle jiného aspektu je předmětem podle předkládaného vynálezu způsob C přípravy sloučenin obecného vzorce II v enantiomerně

čisté formě, ve formě směsí diastereoizomerů nebo v racemické formě:



kde X je atom halogenu a R_1 je benzylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, který se vyznačuje tím, že se sloučenina vzorce IV v enantiomerně čisté formě, ve formě směsí diastereoizomerů nebo v racemické formě:



kde X a R_1 jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce II, cyklizuje a popřípadě se takto získaná sloučenina vzorce II převede na sůl.

Ve způsobu C je s výhodou R_1 benzylová skupina.

Cyklizační reakce diolu vzorce IV na derivát morfolinu vzorce II se může provádět pomocí známých postupů, které jsou například popsány v J. Med. Chem., 1994, 37, 2791-2796.

S výhodou se cyklizační reakce provádí za podmínek katalýzy fázového přenosu za použití alkylsulfonyl nebo arylsulfonylhalogenidu v přítomnosti silné báze a katalyzátoru fázového přenosu, v inertním rozpouštědle ve směsi s vodou.

Reakce primárního alkoholu sloučeniny vzorce IV s alkylsulfonyl nebo arylsulfonylhalogenidem v přítomnosti silné báze umožňuje za prvé vznik alkylsulfonát nebo arylsulfonátesteru, který za podmínek reakce cyklizuje *in situ* za vzniku morfolinového kruhu.

Bylo zjištěno, že když se cyklizační reakce enantiomerně čisté sloučeniny vzorce IV provádí za výše uvedených podmínek, získá se enantiomerně čistá sloučenina vzorce II, jejíž asymetrický atom uhlíku má stejnou konfiguraci.

Jako alkylsulfonyl nebo arylsulfonylhalogenidy se s výhodou použijí methansulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid nebo p-toluensulfonylchlorid.

Alkylsulfonyl nebo arylsulfonylhalogenid se účastní reakce v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce IV.

Báze použitá při reakci je vybraná z hydroxidu alkalických kovů, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Báze se účastní reakce v poměru 5 až 10 molárních ekvivalentů na molární ekvivalent sloučeniny vzorce IV.

Katalyzátor fázového přenosu je vybrán ze substituovaných kvarterních amoniových solí, jako je benzyltriethylamoniumchlorid.

Katalyzátor se účastní reakce v poměru 0,01 až 0,1 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce IV.

Reakce se provádí v inertním rozpouštědle jako je aromatický uhlovodík, například toluen nebo xylen.

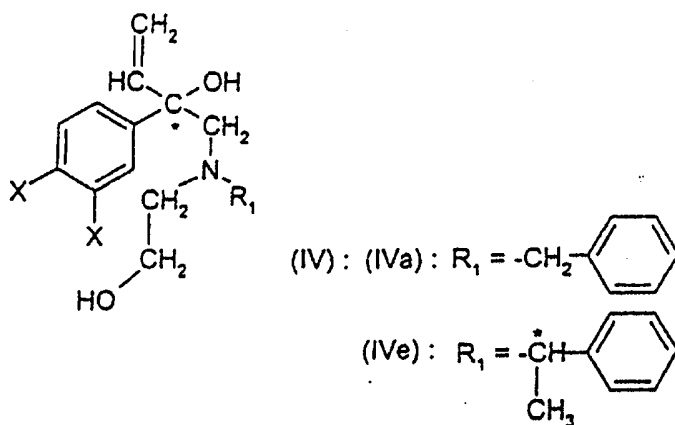
Reakce se provádí při teplotě mezi teplotou místnosti a 60 °C a probíhá 1 až 24 hodin.

Sloučenina vzorce IV v enantiomerně čisté formě, ve formě směsi diastereoizomerů nebo ve formě racemické směsi a její případné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami jsou nové a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučenina obecného vzorce IV, kde X je atom chloru nebo atom fluoru, je výhodná.

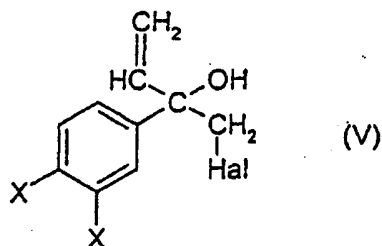
Sloučenina vzorce IV, kde R₁ je benzylová skupina, je výhodná.

Podle jiného aspektu je předmětem podle předkládaného vynálezu způsob D přípravy sloučeniny vzorce IV v enantiomerně čisté formě

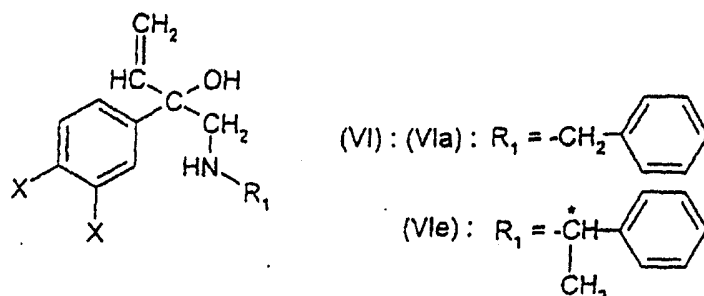


kde X je atom halogenu a R₁ je benzylová skupina nebo α-methylbenzylová skupina, jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, který se vyznačuje tím, že se:

a) sloučenina vzorce V v racemické formě:



kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IV a Hla je atom halogenu, reaguje s benzylaminem nebo R-(+)- nebo S-(-)- α -methylbenzylaminem v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny vzorce VI v racemické formě nebo ve formě směsi diastereoizomerů:



b) takto získané enantiomery nebo diastereoizomery sloučeniny VI se rozdělí;

c) enantiomerně čistá sloučenina vzorce VI se reaguje:

- buď s ethylenoxidem v katalytické přítomnosti kyseliny nebo v inertním rozpouštědle;

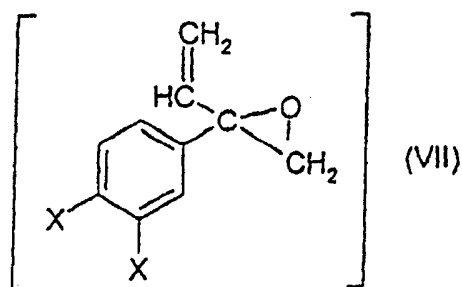
- nebo se sloučeninou $\text{Hal}''''-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_2$ (XXI), kde R_2 je skupina chránící atom kyslíku a Hal'''' je atom halogenu, v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle, potom následuje odstranění skupiny chránící atom kyslíku;

a popřípadě enantiomerně čistá sloučenina vzorce IV převede na sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

Ve způsobu D je s výhodou R_1 benzylová skupina.

V kroku a), způsobu D se s výhodou použije sloučenina vzorce V, kde Hal je atom chloru nebo atom bromu.

V kroku a), způsobu D se sloučenina V nejprve převede na meziprodukt, kterým je derivát epoxidu vzorce VII:



který za reakčních podmínek reaguje s aminem za vzniku sloučeniny vzorce VI.

Amin se účastní reakce v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce V.

Báze použitá při reakci je vybraná z uhličitánů nebo hydrogenuhličitánů alkalických kovů, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán sodný. S výhodou se použije hydrogenuhličitán sodný.

Báze se účastní reakce v poměru 1 až 2 molární ekvivalenty na molární ekvivalent sloučeniny vzorce V.

Inertní rozpouštědlo je vybráno z polárních rozpouštědel, jako je acetonitril, propionitril nebo 1-methyl-2-pyrrolidon. Výhodným rozpouštědlem je propionitril.

Reakce se provádí při teplotě 80 až 120 °C.

Reakce se provádí 5 až 24 hodin.

V kroku b) způsobu D se takto získané enantiomery sloučeniny vzorce VIa oddělí běžnými způsoby.

S výhodou se rozdělení provádí pomocí přípravy opticky aktivní soli působením opticky aktivní organické kyseliny, jako je L-(+)- nebo D-(-)-mandlová kyselina, L-(-)- nebo D-(+)-di-paratolylyvinná kyselina, L-(+)- nebo D-(-)-vinná kyselina nebo L-(-)- nebo D-(+)-dibenzoylvinná kyselina a potom separací izomerů například pomocí krystalizace. Požadovaný enantiomer se uvolní ze soli v bazickém médiu.

S výhodou se rozdělení enantiomerů sloučeniny vzorce VIa provádí pomocí přípravy opticky aktivní soli působením L-(+)- nebo D-(-)-mandlové kyseliny.

V kroku b) způsobu D se takto získané diastereoizomery sloučeniny vzorce VIb oddělí pomocí běžných postupů. S výhodou se dělení může provádět pomocí přípravy soli s anorganickou nebo organickou kyselinou nebo s opticky aktivní organickou kyselinou, jako jsou ty, zmíněné výše, a potom rozdělením diastereoizomerů například pomocí krystalizace. Požadovaný diastereoizomer se může ze soli uvolnit v bazickém médiu.

V kroku c), způsobu D se reakce enantiomerně čisté sloučeniny vzorce VI s ethylenoxidem provádí v reaktoru typu hydrogenátoru, protože je při použité teplotě ethylenoxid v plynné formě.

Ethylenoxid se účastní reakce v poměru 5 až 15 molárních ekvivalentů na ekvivalent sloučeniny vzorce VI.

Rozpouštědlem může být například alkohol, jako je methanol.

Kyselina použitá při reakci v katalytickém množství je vybrána z běžných anorganických nebo organických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina octová.

Bylo zjištěno, že se reakce mezi sloučeninou vzorce VI a ethylenoxidem může provádět bez kyselé katalýzy za použití enantiomerně čisté sloučeniny vzorce VI ve formě soli s opticko-

ky aktivní kyselinou, s výhodou L-(+)- nebo D-(-)-mandlovou kyselinou, jako výchozí látky.

Reakce se provádí při teplotě 0 až 60 °C a po dobu 2 až 24 hodin.

Podle jiné alternativy kroku c) způsobu D je chránicí skupina R_2 vybraná z běžných skupin chránících atom kyslíku, které jsou odborníkům v této oblasti známe, jako je tetrahydropyran-2-ylová skupina.

S výhodou se použije sloučenina vzorce XXI, kde Hal'''' je atom chloru nebo atom bromu.

Sloučenina vzorce XXI se účastní reakce v poměru 1 až 2 molární ekvivalenty na molární ekvivalent sloučeniny vzorce VI.

Báze použitá při reakci je vybraná z uhličitánů nebo hydrogenuhličitánů alkalických kovů, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán sodný.

Báze se účastní reakce v poměru 1 až 2 molární ekvivalenty na molární ekvivalent sloučeniny vzorce VI.

Inertní rozpouštědlo je vybráno z polárních rozpouštědel, jako je acetonitril, propionitril nebo 1-methyl-2-pyrrolidon.

Reakce se provádí při teplotě 80 až 120 °C a provádí se 5 až 24 hodin.

Odstranění chránicí skupiny z atomu kyslíku R_2 se provádí pomocí postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Například pokud je R_2 tetrahydropyran-2-ylová skupina, odstranění chránicí skupiny se provádí pomocí kyselé hydrolýzy za použití kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková.

Reakce se provádí v etherickém rozpouštědle, jako je diethylether, nebo alkoholu, jako je methanol nebo v aromatickém roz-

pouštědle, jako je toluen, při teplotě 0°C až teplota varu rozpouštědla a po dobu 1 až 24 hodin.

Sloučenina vzorce VI, v racemické formě nebo ve formě směsi diastereoizomerů nebo v enantiomerně čisté formě a její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo její soli s opticky aktivními kyselinami jsou nové a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

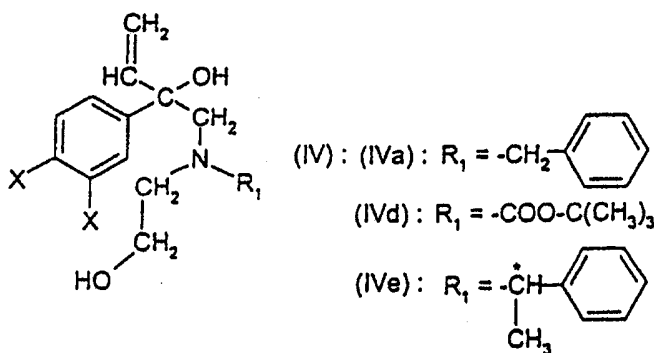
Enantiomerně čistá sloučenina vzorce VIa ve formě soli s L-(+)- nebo D-(-)-mandlovou kyselinou, je výhodná.

Sloučenina vzorce VI, kde X je atom chloru nebo atom chloru, e výhodná.

Sloučenina vzorce VI, kde R₁ je benzylová skupina, je výhodná.

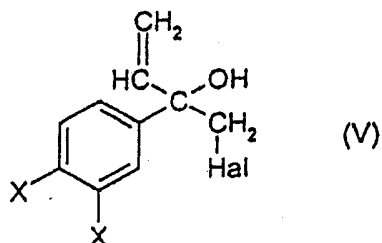
Sloučenina vzorce XXI se připraví pomocí chránění derivátu 2-halogenethanolu pomocí běžných postupů, které jsou popsány například v Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, vydal Plenum Press, 1973 a v Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene a P.G.M. Wutts, vydal John Wiley and Sons, 1991.

Podle jiného aspektu je předmětem podle předkládaného vynálezu způsob E přípravy sloučeniny vzorce IV v racemické formě nebo ve formě směsi diastereoizomerů:



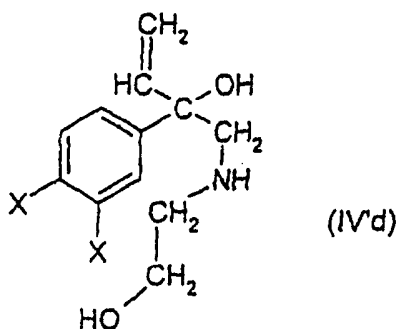
kde X je atom halogenu a R_1 je benzylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, jejích případných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, který se vyznačuje tím, že:

a) sloučenina vzorce V racemické formě:



kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IV a Hal je atom halogenu, se reaguje buď s 2-(benzylamino)-1-ethanolem nebo s 2-amino-1-ethanolem nebo s (R)- nebo (S)-2-(α -methylbenzylamino)-1-ethanolem v přítomnosti báze a v inertním rozpouštědle a popřípadě se takto získaná sloučenina vzorce IVa nebo IVe převede na jednu z jejích solí s anorganickou nebo organickou kyselinou;

b) pokud je to vhodné, když se sloučenina vzorce V použije v kroku a) s 2-amino-1-ethanolem, získaná sloučenina vzorce IV'd:



se reaguje s di-terc-butyldikarbonátem v přítomnosti báze a v inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny vzorce IVd.

Ve způsobu E je R_1 s výhodou benzylová skupina.

V kroku a) způsobu E se s výhodou použije sloučenina vzorce V, kde Hal je atom chloru nebo atom bromu.

Stejně jako v kroku a) způsobu D se sloučenina V nejprve převede na meziprodukt, kterým je derivát epoxidu vzorce VII, který za reakčních podmínek reaguje *in situ* s derivátem aminoethanolu za získání sloučeniny vzorce IVa, I've nebo IV'd.

Derivát aminoethanolu se reakce účastní v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce V.

Báze, použitá při reakci, je vybraná z uhličitánů a hydroenuhličitánů alkalických kovů, jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhlíčitan sodný. S výhodou se použije hydrogenuhlíčitan sodný.

Báze se účastní reakce v poměru 1 až 2 molární ekvivalenty na molární ekvivalent sloučeniny vzorce V.

Inertní rozpouštědlo je vybráno z polárních rozpouštědel, jako je acetonitril, propionitril nebo 1-methyl-2-pyrrolidon. 1-Methyl-2-pyrrolidon je výhodným rozpouštědlem.

Reakce se provádí při teplotě 80 až 120 °C a po dobu 10 až 24 hodin.

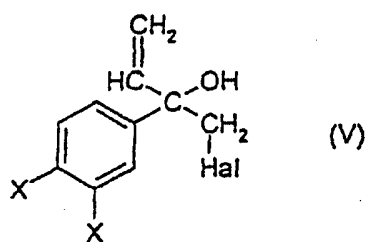
Pokud je to vhodné, v kroku b) způsobu E se sloučenina vzorce vzorce IV'd reaguje s di-tercbutyldikarbonátem v přítomnosti organické báze, jako je triethylamin, N,N-diisopropylethylamin nebo N-methylmorfolin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid a při teplotě 0°C až 60°C.

(R)- nebo (S)-2-(α -Methylbenzylamino)-1-ethanol se připraví podle postupu popsaneho v J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 747-754.

Sloučeniny vzorce V jsou nové a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

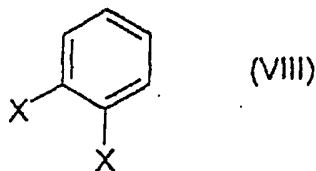
Sloučenina vzorce V, kde X je atom chloru nebo atom fluoru a Hal je atom chloru nebo atom bromu, je výhodná.

Podle jiného aspektu je předmětem podle vynálezu způsob F přípravy sloučeniny vzorce V:

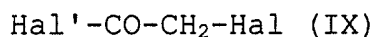


kde X je atom halogenu a Hal je atom halogenu, který se vyznačuje tím, že:

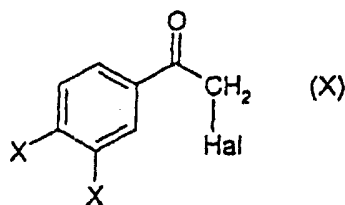
a) sloučenina vzorce VIII:



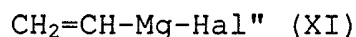
kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce V, se reaguje se sloučeninou vzorce IX:



kde Hal' a Hal jsou atom halogenu, v přítomnosti Lewisovy kyseliny a inertního rozpouštědla, za vzniku sloučeniny vzorce X:



b) takto získaná sloučenina vzorce X se reaguje se sloučeninou vzorce



kde Hal'' je atom halogenu, v inertním rozpouštědle a potom následuje hydrolýza a získá se očekávaná sloučenina vzorce V.

Podle výhodného aspektu se předkládaný vynález týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce V, kde Hal je atom chloru nebo atom bromu.

V kroku a) se s výhodou použije sloučenina vzorce IX, kde Hal' a Hal jsou obě, nezávisle na sobě atom chloru nebo atom bromu a v kroku b) se použije sloučenina vzorce XI, kde Hal'' je atom chloru nebo atom bromu.

Krokem a) způsobu F je Friedel-Craftsova reakce prováděná za Perrierových podmínek pomocí běžných postupů.

Lewisova kyselina je vybraná z běžných Lewisových kyselin; s výhodou se použije chlorid amonný.

Lewisova kyselina se použije při reakci v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny VIII.

Jako halogeacetylhalogenid vzorce IX se s výhodou použije chloracetylchlorid.

Sloučenina vzorce IX se použije v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce VIII.

Rozpouštědo je vybráno z aromatických uhlovodíků, jako je toluen nebo xylen, chlorovaných uhlovodíků, jako je dichlormethan, dichlorethan, tetrachlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, nebo etherů, jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo dimethoxyethan. S výhodou se použije dichlormethan.

Reakce se provádí při teplotě 0 až 100 °C a po dobu 1 až 24 hodin.

Krokem b) způsobu F je Grignardova reakce, která se provádí běžným způsobem.

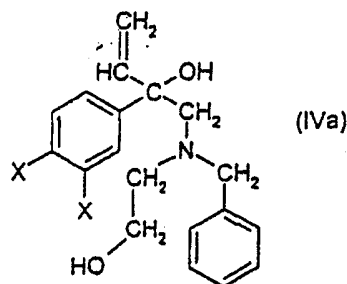
Sloučenina vzorce XI se použije při reakci v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce X.

Rozpouštědlo je vybráno z etherů, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran nebo dioxan. S výhodou se použije tetrahydrofuran.

Reakce se provádí při teplotě -20 až 0 °C a po dobu 1 až 24 hodin.

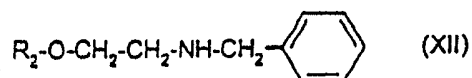
Po ukončení reakce se reakční směs hydrolyzuje podle běžných postupů jejím nalitím například do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného.

Podle jiného aspektu se předkládaný vynález týká způsobu G přípravy sloučeniny IVa v racemické formě:

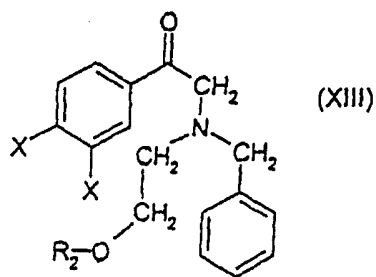


kde X je atom halogenu nebo jejích solí s anorganickou nebo organickou kyselinou, který se vyznačuje tím, že:

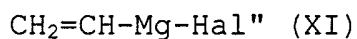
- a) provede se příprava popsaná v kroku a) způsobu F;
- b) takto získaná sloučenina vzorce X se reaguje se sloučeninou vzorce XII:



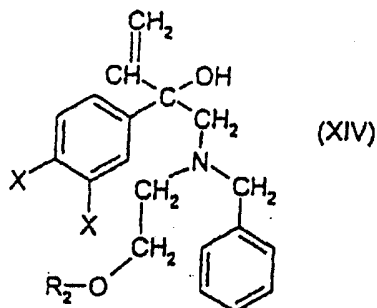
kde R_2 je skupina chránící atom kyslíku, v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle, za získání sloučeniny vzorce XIII:



- c) takto získaná sloučenina vzorce XIII se reaguje se sloučeninou vzorce XI:



kde Hal'' je atom halogenu, potom následuje hydrolýza za získání sloučeniny vzorce XIV:



- d) ze sloučeniny vzorce XIV se odstraní chránící skupina a popřípadě se takto získaná sloučenina vzorce IVa převede na sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

V kroku a) se s výhodou použije sloučenina vzorce IX, kde Hal' a Hal jsou obě nezávisle na sobě atom chloru nebo atom bromu.

V kroku b) způsobu G je chránicí skupina R₂ vybraná z běžných skupin chránících atom kyslíku, které jsou odborníkům v této oblasti známe, jako je tetrahydropyran-2-yllová skupina.

Sloučenina vzorce XII se účastní reakce v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce X.

Báze je vybraná z uhličitanů a hydrogenuhličitanů alkalických kovů, s výhodou je to hydrogenuhličitan sodný.

Báze se použije v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce X.

Inertní rozpouštědlo je vybráno z inertních rozpouštědel, jako je acetonitril nebo propionitril, nebo etherů, jako je tetrahydrofuran, halogenovaných rozpouštědel, jako je dichlormethan. S výhodou se použije tetrahydrofuran.

Reakce se provádí při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu rozpouštědla po dobu 1 až 24 hodin.

Krokem c) způsobu G je Grignardova reakce, která se provádí běžným způsobem.

S výhodou se v kroku c) použije sloučenina vzorce XI, kde Hal'' je atom chloru nebo bromu.

Sloučenina vzorce XI se při reakci použije v poměru 1,5 až 2 molární ekvivalenty na molární ekvivalent sloučeniny vzorce XIII.

Rozpouštědlo je vybráno z etherů, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran nebo dioxan. S výhodou se použije tetrahydrofuran.

Reakce se provádí při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu po dobu 1 až 24 hodin.

Po ukončení reakce se reakční směs hydrolyzuje nalitím například do nasyceného roztoku chloridu amonného.

Ze sloučeniny vzorce XIV se chránicí skupina odstraní v kroku d) způsobu G podle postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Například, když je R_2 tetrahydropyran-2-yllová skupina, její odstranění se provádí pomocí hydrolýzy kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková. Ta se může generovat *in situ* z acetylchloridu a methanolu.

Reakce se provádí v etherickém rozpouštědle, jako je diethyl-ether, nebo v alkoholu, jako je methanol, při teplotě mezi 0 °C až teplotou varu rozpouštědla a po dobu 1 až 24 hodin.

Sloučenina vzorce XIII a její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami jsou nové a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

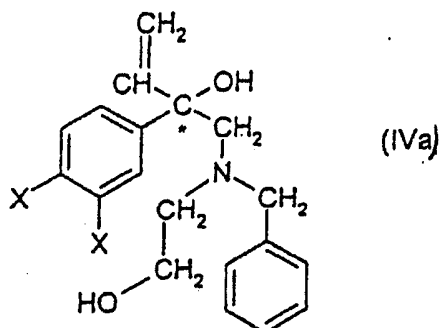
Sloučenina vzorce XIII, kde X je atom chloru nebo atom fluoru, je výhodná.

Sloučenina vzorce XIV a její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami jsou nové a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučenina vzorce XIV, kde X je atom chloru nebo atom fluoru, je výhodná.

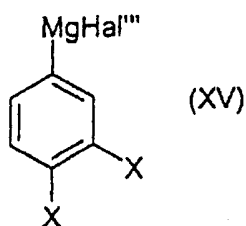
Sloučenina vzorce XII se připraví pomocí chránění 2-(benzyl-amino)-1-ethanolu podle běžných postupů, které jsou popsány například v *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie, vydal Plenum Press, 1973 a v *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene a P.G.M. Wutts, vydal John Wiley and Sons, 1991.

Podle jiného aspektu je předmětem podle předkládaného vynálezu enantioselektivní způsob H přípravy sloučeniny vzorce IVa v enantiomerně čisté formě:

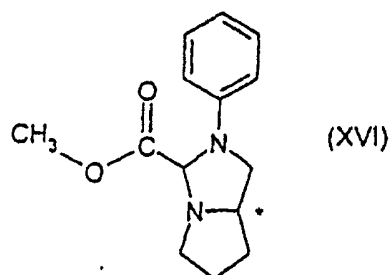


kde X je atom halogenu, jejích solí s anorganickými kyselinami, který se vyznačuje tím, že

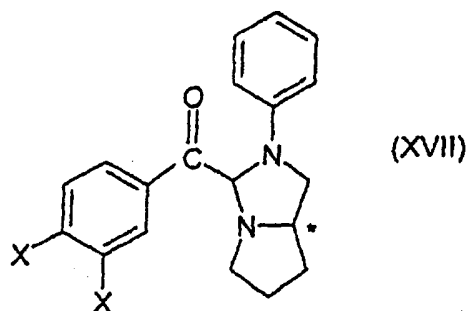
a) sloučenina vzorce XI:



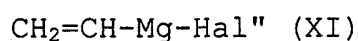
kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IVa a Hal''' je atom halogenu, se reaguje s methyl-(R)- nebo (S)-2-fenylhexahydropyrrolo[1,2-c]imidazol-3-karboxylátem vzorce XVI:



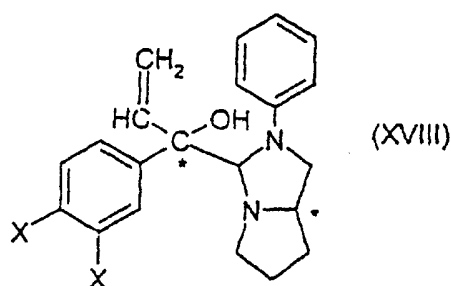
v přítomnosti chloridu hořečnatého v inertním rozpouštědle, potom následuje hydrolýza za vzniku sloučeniny vzorce XVII v enantiomerně čisté formě:



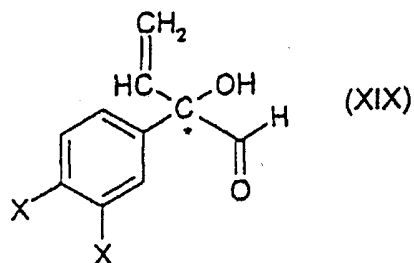
b) takto získaná sloučenina vzorce XVII se reaguje se sloučeninou vzorce XI:



kde Hal'' je atom halogenu, v inertním rozpouštědle, potom následuje hydrolýza za vzniku sloučeniny vzorce XVIII v enantiomerně čisté formě:



c) takto získaná sloučenina vzorce XVIII se hydrolyzuje působením kyseliny v inertním rozpouštědle jako směsi s vodou za vzniku sloučeniny vzorce XIX v enantiomerně čisté formě:



d) takto získaná sloučenina vzorce XIX se reaguje s 2-(benzylamino)-1-ethanolem v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle, potom se iminiová sůl vznikající jako meziprodukt readukuje pomocí redukčního činidla a popřípadě se enantiomer-

ně čistá sloučenina vzorce IVa převede na jednu ze solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

V kroku a) se s výhodou použije sloučenina vzorce XV, kde Hal''' je atom chloru nebo bromu a v kroku b) se použije sloučenina vzorce XI, kde Hal'' je atom chloru nebo bromu.

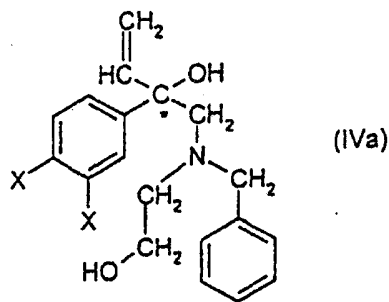
Kroky a), b) a c) způsobu H se provádějí podle způsobu pro asymetrickou syntézu α -hydroxyaldehydů popsaného v T. Mukaiyama, Tetrahedron, 1981, 37 (23), 4111-4119.

V kroku d) se α -hydroxyaldehyd vzorce XIX reaguje s 2-(benzylamino)-1-ethanolem v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina octová, v polárním rozpouštědle, jako je acetonitril, za vzniku iminového meziproductu, který se chemicky redukuje za použití například triacetoxyborohydridu sodného nebo kyanoborohydridu sodného nebo katalyticky za použití vodíku a katalyzátoru, jako je palladium na aktivním uhlí.

Enantiomerně čistá nebo racemická sloučenina vzorce XIX je nová a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučenina vzorce XIX, kde X je atom chloru nebo atom fluoru, je výhodná.

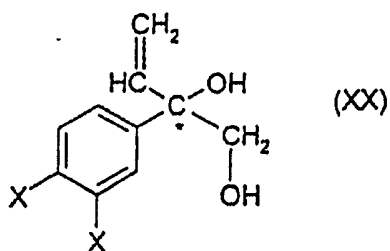
Podle dalšího aspektu je předmětem podle předkládaného vynálezu enantioselektivní způsob I pro přípravu sloučeniny vzorce IVa v enantiomerně čisté formě:



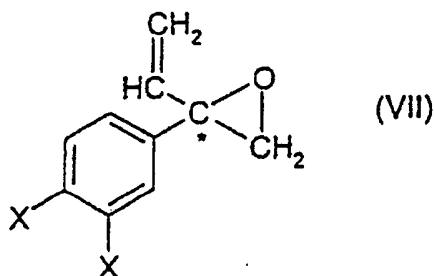
kde X je atom halogenu, jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, který se vyznačuje tím, že:

a)b)c) se provede příprava popsaná v krocích a), b) a c) způsobu H;

d) takto získaná sloučenina vzorce XIX se redukuje pomocí redukčního činidla v inertním rozpouštědle za vzniku enantiomerně čisté sloučeniny vzorce XX:



e) takto získaná sloučenina vzorce XX se cyklizuje za vzniku sloučeniny vzorce VII v enantiomerně čisté formě:



f) takto získaná sloučenina vzorce VII se reaguje s 2-(benzylamino)-1-ethanolem v přítomnosti inertního rozpouštědla a popřípadě se enantiomerně čistá sloučenina vzorce IVa převede na jednu ze solí s anorganickou nebo organickou kyselinou.

V kroku d) se redukce aldehydu vzorce XIX na diol XX provádí pomocí běžných postupů za použití redukčního činidla, jako je například borohydrid sodný, diisobutylaluminumhydrid nebo lithiualuminumhydrid. S výhodou se použije borohydrid sodný.

Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako je aromatické rozpouštědlo, například toluen, alkohol, například ethanol,

ether, například tetrahydrofuran, nebo ve směsích těchto rozpouštědel.

Reakce se provádí při teplotě mezi -70°C a teplotou varu rozpouštědla a po dobu 1 až 24 hodin.

V kroku e) se cyklizace diolu vzorce XX na derivát oxiranu vzorce VII provádí s výhodou za podmínek katalýzy fázového přenosu za použití alkylsulfonyl nebo arylsulfonylhalogenidu v přítomnosti silné báze a katalyzátoru fázového přenosu v inertním rozpouštědle jako směsi s vodou.

Bylo zjištěno, že když se cyklizační reakce enantiomerně čisté sloučeniny vzorce XX provádí za výše uvedených podmínek, získá se enantiomerně čistá sloučenina vzorce VII, jejíž asymetrický atom uhlíku má stejnou konfiguraci.

Jako alkylsulfonyl nebo arylsulfonylhalogenidy se s výhodou použijí methansulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid nebo p-toluensulfonylchlorid.

Alkylsulfonyl nebo arylsulfonylhalogenidy se reakce účastní v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce XX.

Báze použitá při reakci je vybraná z hydroxidů alkalických kovů, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Báze se účastní reakce v poměru 5 až 10 molárních ekvivalentů na molární ekvivalent sloučeniny vzorce XX.

Katalyzátor fázového přenosu je vybrán ze substituovaných kvarterních amoniových solí, jako je benzyltriethylamoniumchlorid.

Katalyzátor se účastní reakce v poměru 0,01 až 0,1 molárního ekvivalentu na molární ekvivalent sloučeniny vzorce XX.

Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako je aromatický uhlovodík, například toluen nebo xylen, chlorované rozpouštědlo, jako je například dichlormethan.

Reakce se provádí při teplotě mezi teplotou místnosti až 60 °C a po dobu 1 až 24 hodin.

V kroku f) se otevření derivátu oxiranu vzorce VII 2-(benzyl-amino)-1-ethanolem provádí podle běžných postupů.

Amin se účastní reakce v poměru 1 až 1,5 molárního ekvivalentu na jeden molární ekvivalent sloučeniny vzorce VII.

Báze je vybrána z uhličitanů a hydrogenuhličitanů alkalických kovů, jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný.

Báze se účastní reakce v poměru 1 až 2 molární ekvivalenty na molární ekvivalent sloučeniny vzorce VII.

Rozpouštědlo je vybráno z polárních rozpouštědel, jako je acetonitril, propionitril nebo 1-methyl-2-pyrrolidon.

Reakce se provádí při teplotě mezi teplotou místnosti a 120 °C a po dobu 1 až 48 hodin.

Bylo zjištěno, že když se reakce otevírání enantiomerně čisté sloučeniny vzorce VII provádí za výše uvedených podmínek, získá se sloučenina vzorce IVa, jejíž asymetrický atom uhlíku má stejnou konfiguraci.

Enantiomerně čistá nebo racemická sloučenina vzorce XX je nová a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučenina vzorce XX, kde X je atom chloru nebo atom fluoru, je výhodná.

Enantiomerně čistá nebo racemická sloučenina vzorce VII je nová a tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučenina vzorce VII, kde X je atom chloru nebo atom fluoru, je výhodná.

Sloučenina vzorce XVI použití v kroku a) způsobu H nebo v kroku a) způsobu I se připraví z (S)- nebo (R)-prolinu podle postupu popsaného v Tetrahedron, 1981; 37 (23), 4111-4119, a tak, jak je ilustráno v příkladech.

Při kterémkoli z výše uvedených způsobů A až I nebo při různých krocích těchto způsobů se mohou takto získané sloučeniny vzorce I, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, III, IVa, IVd, IVe, IV'd, V, VIa, VIe, VIII, X, XIII, XIV, XVII, XVIII, XIX a XX následně izolovat z reakční směsi podle běžných postupů, jako je extrakce, krystalizace, destilace nebo chromatografie. Dále se mohou výše uvedené sloučeniny buď izolovat nebo se mohou použít přímo v dalším způsobu nebo následujícím kroku v médiu, ve kterém byly připraveny. Každý ze způsobů A až I nebo každý z kroků těchto způsobů se tedy může kombinovat za účelem přípravy sloučeniny vzorce I.

Pokud je to vhodné, takto získané sloučeniny vzorce I, IIa, IIe, IIIa, IIIe, IVa, IVe, IV'd, VIa, VIe, XIII a XIV se mohou izolovat ve formě volné báze nebo soli pomocí běžných postupů.

Mezi tyto soli patří soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, které umožňují případnou izolaci nebo krystalizaci sloučeniny vzorce I, IIa, IIe, IIIa, IIIe, IVa, IVe, IV'd, VIa, VIe, XIII a XIV a jsou to například hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, methansulfonát, methylsulfát, maleát, fumarát, sukcinát, naftalen-2-sulfonát, glykonát, glukonát, citrát, isethionát, benzylsulfonát nebo para-toluensulfonát.

Když se sloučeniny vzorce I, IIa, IIe, IIIa, IIIe, IVa, IVe, IV'd, VIa, VIe, XIII a XIV získají ve formě volné báze, provede se příprava soli reakcí s vybranou kyselinou v organickém

rozpouštědla. Odpovídající sůl se získá reakcí volné báze rozpuštěné například v etheru, jako je diethylether, nebo v alkoholu, jako je methanol, ethanol nebo propan-2-ol, nebo v acetonu nebo v dichlormethanu nebo v ethylacetátu, s roztokem vybrané kyseliny v jednom z výše uvedených rozpouštědel, a sůl se izoluje pomocí běžných postupů.

Takto se připraví například hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, methansulfonát, benzylsulfonát, para-toluensulfonát, oxalát, maleát, sukcinát, fumarát nebo naftalen-2-sulfonát.

Sloučeniny vzorce I, IIa, IIe, IIIa, IIIe, IVa, IVe, IV'd, VIa, VIe, XIII a XIV se mohou izolovat ve formě jedné z jejich solí, například hydrochloridu nebo oxalátu; v tomto případě, pokud je to nutné, se může volná báze připravit neutralizací jmenované soli anorganickou nebo organickou bází, jako je hydroxid sodný nebo triethylamin nebo uhličitany nebo hydrogenuhličitany alkalického kovu, jako je uhličitany sodný, hydrogenuhličitany sodný, uhličitany draselný nebo hydrogenuhličitany draselný.

Podle výhodného aspektu je předmětem podle předkládaného vynálezu způsob A až I přípravy sloučeniny vzorce I, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IVa, IVd, IVe a V, kde X je atom chloru nebo atom fluoru.

Podle jiného výhodného aspektu je předmětem podle předkládaného vynálezu sloučenina vzorce I ve formě opticky aktivní soli s opticky aktivními organickými kyselinami, II, IV, V, VI, VII, XIII, XIX a XX, kde X je atom chloru nebo atom fluoru.

Podle předkládaného vynálezu se tedy sloučeniny vzorce I připraví za použití výše uvedených způsobů A až I a pomocí následujících syntetických postupů definovaných a ilustrovaných v příkladech:

- syntetický postup I: způsob F, kroky a a b; potom způsob E, krok a nebo krok a a b; potom způsob C; potom způsob A, kroky a, b a c.
- syntetický postup II: způsob F, kroky a a b; potom způsob D, kroky a, b a c; potom způsob C; potom způsob A, kroky a, b.
- syntetický postup III: způsob G, kroky a, b, c a d; potom způsob C; potom způsob A, kroky a, b a c.
- syntetický postup IV: způsob H, kroky a, b, c a d; potom způsob C; potom způsob A, kroky a a b.
- syntetický postup V: způsob I, kroky a, b, c, d, e a f; potom způsob C; potom způsob A, kroky a a b.
- syntetické postupy VI až X: stejně jako způsoby I až V v tomto pořadí, ale mezi způsobem C a způsobem A se provede způsob B.

Vynález bude dále ilustrován příklady, které neomezují jeho rozsah.

V příkladech uvedených dále se používají následující zkratky:

DCM: dichlormethan

THF: tetrahydrofuran

AT: teplota místnosti.

Protonová spektra nukleární magnetické rezonance (^1H NMR) se zaznamenávají při 200 Mhz v perdeuterodimethylsulfoxidu (d_6 -DMSO) za použití píku d_6 -DMSO jako standardu. Chemické posuny δ jsou vyjádřeny jako části milionu (ppm). Pozorované signály se popisují následujícím způsobem: s: singlet; d: dublet; d.d: dublet dubletu; t: triplet; d.t.: dublet tripletu; q: kvadruplet; m: multiplet.

Enantiomerní čistoty byly určeny pomocí analýza prostřednictvím vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC) na chirální fázi Chiracel OD nebo AD (stacionární fáze na bázi celulózy) a pomocí superkritické HPLC.

Příklad 1 - Syntetický postup I

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, sůl s L-(-)-di-para-tolylvinnou kyselinou

(I) : X = F

A) 2-Chlor-1-(3,4-difluorfenyl)ethanon; (X): X = F; Hal = Cl; způsob F, krok a)

227,6 g chloracetylchloridu (IX: Hal = Hal' = Cl) se během 10 minut přidá v atmosféře dusíku k suspenzi 247,7 g chloridu hlinitého v 450 ml dichlormethanu a potom se získaný žlutý roztok zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Potom se během 2 hodin přikape 200 g 1,2-difluorbenzenu (VIII: X = F) a reakční směs se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení červeně zbarvené směsi na 20 °C se nalije na 1 kg ledu a nechá se 30 minut míchat. Po oddělení usazením se organická fáze oddělí, vodná fáze se extrahuje 500 ml dichlormethanu, spojené organické fáze se promyjí dvakrát 500 ml vody, 500 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 500 ml vody, organické fáze se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za vakua. Získá se 327,6 g očekávaného produktu ve formě slzotvorného žlutého oleje.

Výtěžek: 97,6 %

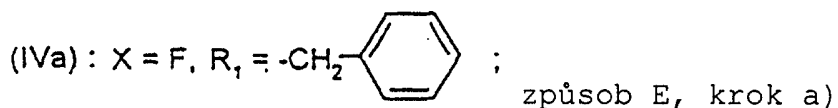
¹H NMR: δ (ppm): 5,2: s: 2H; 7,6: dd: 1H; 7,8: m: 1H; 8,0: dd: 1H.

B) 1-Chlor-2-(3,4-difluorfenyl)but-3-en-2-ol; (V) X = F; Hal = Cl; způsob F, krok b)

800 ml 1M roztoku vinylmagnesiumbromidu (XI: Hal" = Br) v tetrahydrofuranu se ochladí v atmosféře dusíku na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a během 4,5 hodiny se přidá roztok 152,4 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 800 ml tetrahydrofuranu, přičemž se teplota směsi udržuje na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se reakční směs nechá 20 minut míchat při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se hydrolyzuje nalitím do 2 litrů nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a nechá se míchat 30 minut. Po oddělení usazením se organická fáze promyje dvakrát 1 litrem nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a potom se organická fáze filtruje za účelem odstranění anorganických solí. Získá 1,5 litru roztoku očekávané sloučeniny v tetrahydrofuranu, a tento roztok se použije přímo v dalším kroku.

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

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



Směs 67,2 g hydrogenuhličitanu sodného a 133 g 2-(benzylamino)-1-ethanolu v 500 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu se zahřívá na $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se během 3 hodin za oddestilování tetrahydrofuranu z reakčního média přidá roztok sloučeniny získaný v předchozím kroku (v 1,5 litru THF). Po oddestilování 1,5 litru tetrahydrofuranu se reakční směs nechá míchat 12 hodin při $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po ochlazení na $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se reakční směs nalije do 2 litrů vody, směs se extrahuje 2 litry toluenu a potom se organická fáze promyje dvakrát 500 ml vody. K organické fázi se přidají 2 litry vody a 75 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Okyselená vodná fáze se promyje 500 ml toluenu, vodná fáze se zalkalizuje přidáním 96 ml 10N roztoku hy-

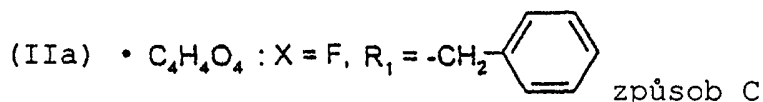
droxidu sodného a extrahuje se 1,2 litry toluenu a organická fáze se promyje 500 ml vody. Získá se 1,23 kg toluenového roztoku obsahujícího očekávanou sloučeninu a tento roztok se použije přímo v dalším kroku.

Suchý zbytek z 50 g roztoku obsahuje 8,9 g očekávané sloučeniny, tj. při přepočtu na celý roztok, 219 g očekávané sloučeniny.

Výtěžek: 82 %, vypočteno vzhledem k výchozí sloučenině kroku B vzorce X: $X = F$; $Hal = Cl$.

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

D) Maleát 4-benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)-2-vinylmorfolinu



Toluenový roztok sloučeniny získaný v předchozím kroku se míchá při 760 otáčkách za minutu, přidá se 7,5 g benzyltriethylamoniumchloridu a potom čerstvě připravený horký roztok 215,5 g pelet hydroxidu sodného v 215 ml vody, přičemž teplota reakční směsi vzroste na 48 °C. Potom se během 2 hodin přikape 139,23 g benzensulfonylchloridu při takovém průtoku, který umožní udržet teplotu reakční směsi na 45 °C. Po ochlazení reakční směsi na 20 °C se tato směs hydrolyzuje přidáním 1 litru vody a nechá se míchat 1 hodinu. Po oddělení usazením se organická fáze promyje dvakrát 1 litrem vody ($pH = 7$) a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 200 g očekávané sloučeniny ve formě volné báze.

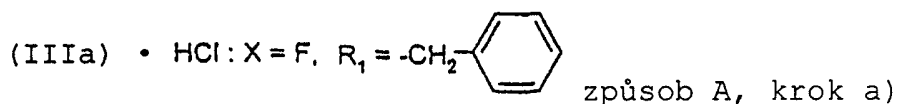
Výtěžek: 96,5 %.

Suspenze 94,7 g maleinové kyseliny v 530 ml ethylacetátu se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem a potom se přidá roztok 257,3 g sloučeniny ve formě volné báze (IIa: X = F) v 116 ml ethylacetátu. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a při 43 °C se zahájí krystalizace přidáním 1 g maleátu sloučeniny (IIa: X = F) čímž se vyvolá rychlá krystalizace. Reakční směs se ochladí na 0 °C a nechá se míchat 12 hodin. Produkt krystalizace se odfiltruje, promyje se třikrát 100 ml studeného ethylacetátu a suší se ve vakuu při 30 °C. Získá se 250 g očekávané sloučeniny ve formě maleátu.

Výtěžek po přípravě soli: 71 %.

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

E) Hydrochlorid 2-[4-benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanolu



1 litr 0,5M roztoku 9-borabicyklo[3,3,1]nonanu v tetrahydrofuranu se zavede do reaktoru s „řídícím systémem“ (teplota oleje v plášti automaticky kontroluje teplotu reakční směsi) umístěného pod atmosféru dusíku a za atmosférického tlaku při teplotě směsi 74 °C se oddestiluje 500 ml tetrahydrofuranu. Provádí se výměna rozpouštědla za konstantního objemu zaváděním 500 ml toluenu, kdy výměna trvá 3 hodiny a konečná teplota je 110 °C. Hmota se ochladí na teplotu 20 °C a pozoruje se srážení dimeru 9-borabicyklo[3,3,1]nonanu. Roztok 131,4 g sloučeniny získané v předchozím kroku ve formě volné báze ve 150 ml toluenu se potom přidává po dobu 25 minut a reakční směs se nechá míchat 12 hodin. Reakční směs se ochladí na 5 °C a míchá se při 500 otáčkách za minutu a přidá se 50 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a potom 7 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu. Teplota re-

akční směsi se nastaví na 20 °C a přidá se 60 g (53 ml) 11M roztoku peroxidu vodíku ve vodě (33%, 130 objemů, $d = 1,13$) při hmotnostním průtoku 1 g/min. Teplota reakční směsi se nastaví na 35 °C a přidá se 60 g 11M roztoku peroxidu vodíku při hmotnostním průtoku 1,5 g/min. Nakonec se teplota reakční směsi nastaví na 50 °C a přidá se 60 g 11M roztoku peroxidu vodíku při hmotnostním průtoku 3 g/min. Reakční směs se nechá míchat 1 hodinu při 50 °C. Po oddělení usazením za tepla se pozorují tři fáze: toluen/cis-1,5-cyklooktandiol/voda. Po odstranění vodné fáze se směs ochladí na 20 °C a toluenová fáze se promyje třikrát 200 ml vody za odstranění diolu. Zbytková voda se z toluenové fáze odstraní azeotropickým zpracováním při konstantním objemu pomocí 200 ml toluenu. 1 g hydrochloridu očekávané sloučeniny (IIIa: $X = F$) se potom přidá do takto získané čiré toluenové fáze a potom se během 40 minut přikape 68 ml 6,1M roztoku chlorovodíku. Směs se ochladí na 20 °C a nechá se míchat 3 hodiny a vznikající sraženina se filtruje, promyje se třikrát 100 ml toluenu a suší se ve vakuu při 30 °C. Získá se 124,3 g očekávané sloučeniny ve formě hydrochloridu.

Výtěžek: 80,6 %.

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

F) 2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, racemický

(I): $X = F$, způsob A, krok b)

26 g 50% vlhkého palladia na uhlí se umístí do hydrogenačního reaktoru naplněného dusíkem, potom se přidá roztok 236,3 g sloučeniny získané v předchozím kroku ve formě volné báze v 2,6 litrech methanolu a 53 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Hydrogenace se provádí při tlaku vodíku 300 kPa a při teplotě 40 °C 1 hodinu. Reakční směs se ochladí na 20 °C a filtruje se přes filtrační papír Whatman®, filtrační

papír se promyje 500 ml methanolu a filtrát se odpaří ve vakuu na objem 500 ml. Provede se výměna rozpouštědla 500 ml vody, potom se k takto získanému vodnému roztoku přidá 80 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a směs se nechá míchat 1 hodinu při 15 °C. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se 200 ml vody, převede se do 400 ml diisopropyletheru a nechá se míchat 1 hodinu. Sraženina se odfiltruje, promyje se 200 ml diisopropyletheru a suší se přes noc ve vakuu při 40 °C. Získá se 120 g očekávané sloučeniny.

Výtěžek: 78 %.

G) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, sůl s L-(-)-di-para-tolylvinnou kyselinou

(I): X = F; způsob A, krok c)

Suspenze 60 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 780 ml methanolu se zahřívá na 40 °C. Míchá se při 240 otáčkách za minutu a během 50 minut se přikape roztok 95,3 g L-(-)-di-para-tolylvinné kyseliny v 300 ml methanolu, přičemž se teplota směsi udržuje na 40 °C. Reakční směs se potom nechá míchat 10 minut při 40 °C a potom 1 hodinu při 35 °C a během 2,5 hodiny se ochladí na 20 °C. Směs se nechá míchat 12 hodin při 20 °C a vznikající sraženina se filtruje, převede se do 150 ml methanolu a nechá se míchat 30 minut. Sraženina se znovu filtruje, promyje se 60 ml methanolu a suší se ve vakuu při 40 °C, promyje se 60 ml methanolu a suší se ve vakuu při 40 °C. Získá se 64,3 g očekávané sloučeniny ve formě soli s L-(-)-di-para-tolylvinnou kyselinou.

Výtěžek: 41,3 %.

Konečný výtěžek: 14,2 %, vypočteno vzhledem k výchozí sloučenině z kroku A vzorce VIII: X = F. Enantiomerní čistota: 97,5 % (e.e. = 95 %).

Příklad 2 - Syntetický postup II

(R)-(+) -2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol

(I) : X = F

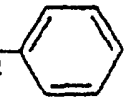
A) 2-Chlor-1-(3,4-difluorfenyl)ethanon; (X): X = F; Hal = Cl;
způsob F, krok a)

Postup je stejný jako postup kroku A z příkladu 1.

B) 1-Chlor-2-(3,4-difluorfenyl)but-3-en-2-ol; (V): X = F; Hal
= Cl; způsob F, krok b)

560 ml 1,8M roztoku vinylmagnesiumchloridu (XI: Hal" = Cl) v tetrahydrofuranu se v atmosféře dusíku ochladí na -15 °C a během 2 hodin se při teplotě -15 °C přikape roztok 170 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 510 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se hydrolyzuje nalitím do 1 litru nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a nechá se míchat 1 hodinu při teplotě místnosti. Po oddělení usazením se organická fáze promyje dvakrát 1 litrem nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Získá se 840 ml roztoku očekávané sloučeniny v tetrahydrofuranu a tento roztok se rovnou použije v dalším kroku.

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

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

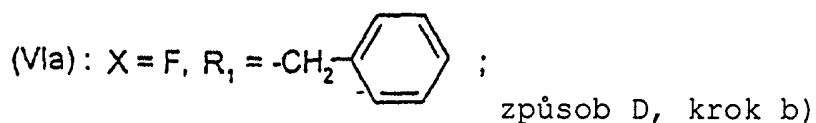
Směs 81 g hydrogenuhličitanu sodného a 112,7 g benzylaminu v 190 ml tetrahydrofuranu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem a rychle se přidá 300 ml roztoku sloučeniny získané v předchozím kroku v tetrahydrofuranu. Jakmile se znovu dosáhne varu, tetrahydrofuran se oddestilovává při konstantním objemu za přidávání zbývajících roztoku sloučeniny z předchozího kroku (540 ml). Po ukončení přidávání se reakční směs odpaří

na objem tetrahydrofuranu 400 ml. Prove se výměna rozpouštědla při konstantním objemu pomocí 580 ml propionitrilu, přičemž teplota směsi na konci výměny je 85 °C. Směs se nechá míchat 8 hodin při 85 °C. Propionitril se potom odstraní pomocí výměny rozpouštědla při konstantním objemu přidáváním 1,1 litru toluenu po dobu 4,5 hodiny, kdy na konci výměny je teplota reakční směsi 106 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 1,3 litru toluenu za získání 1,9 litru konečného roztoku a potom se toluenová fáze promyje 2 litry vodného roztoku obsahujícího 12,5 ml kyseliny octové. K organické fázi se přidá 1,3 litru vodného roztoku obsahujícího 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a objem se doplní přidáním 400 ml toluenu a dostatečného množství vody za získání 2,5 litru vodné fáze za účelem rozpuštění vznikajícího oleje. Po extrakci a oddělení usazením se organická fáze promyje 500 ml vody a vodné fáze se spojí. Vodné fáze se zalkalizují přidáním 105 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a extrahují se 1,3 litru a potom 0,7 litru diisopropyletheru, spojené organické fáze se promyjí třikrát 2 litry vody a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 163 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 64 %, vypočteno vzhledem k výchozí látce kroku B vzorce X: $X = F$; Hal = Cl.

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

D) R-(+)-1-(Benzylamino)-2-(3,4-difluorfenyl)but-3-en-2-ol, sůl s L-(+)-mandlovou kyselinou



Suspenze 36,25 g L-(+)-mandlové kyseliny v 1,1 litru diisopropyletheru se zahřeje na 60 °C, během 4 hodin se přidá roztok

137,9 g sloučeniny připravené v předchozím kroku v 555 ml diisopropyletheru a potom, na konci přidávání, se reakční médium zahřívá na 75 °C 1,5 hodiny za rozpouštění vznikající sraženiny. Reakční směs se ochladí na 20 °C rychlostí 0,3 °C za minutu a nechá se míchat 8 hodin při 20 °C. Vznikající sraženina se odfiltruje, suspenduje se v 600 ml diisopropyletheru, znovu se filtruje a suší se ve vakuu při 30 °C. Získá se 103 g očekávané sloučeniny. Sloučenina se převede do 720 ml ethylacetátu a zahřívá se na 60 °C rychlostí 1 °C za minutu a získaný roztok se míchá při 60 °C 15 minut. Ochladí se na 0 °C rychlostí 1 °C za minutu, zahájí se krystalizace a směs se nechá míchat 4 hodiny při 0 °C. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se 150 ml diisopropyletheru a suší se za vakua při 30 °C. Získá se 60 g očekávané sloučeniny ve formě soli s L-(+)-mandlovou kyselinou.

Výtěžek: 28,5 %.

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

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

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

(IVa): $X = \text{F}$, $R_1 = -\text{CH}_2-$  ; způsob D, krok c)

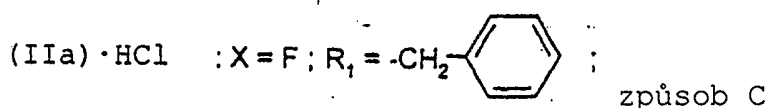
Roztok 70,25 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 200 ml methanolu se zavede do Parrova reaktoru, reaktor se umístí do vakua a roztok se ochladí na 0 °C. Potom se zavede ethylenoxid předeřhřátý na 30 °C do tlaku 100 kPa a potom se reakční médium pomalu ohřeje na 40 °C a nechá se míchat 4 hodiny. Po odvedení ethylenoxidu a potom probublání reakčního média dusíkem se methanol odpaří ve vakuu. Zbývající olej se převede do 250 ml vody, vodná fáze se okyselí přidáním 13 ml koncentrované kyseliny.

liny chlorovodíkové, okyselená vodná fáze se promyje dvakrát 250 ml methylterc-butyletheru a vodná fáze se zalkalizuje přidáním 18 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát 250 ml toluenu. Spojené organické fáze se chromatograficky čistí na 500 g silikagelu za eluce pětkrát 250 ml směsi toluen/ethylacetát (50/50; objemově). Fáze se spojí a rozpouštědla se odpaří za vakua. Získá se 43,5 g očekávané sloučeniny.

Výtěžek: 81 %.

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

F) hydrochlorid (R)-(+)-4-benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)-2-vinyl-morfolinu

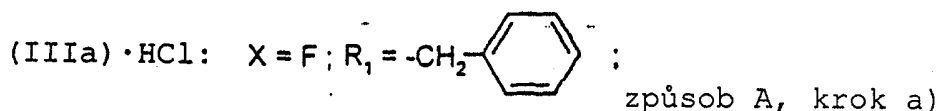


Roztok 40 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 200 ml toluenu se míchá při 760 otáčkách za minutu, přidá se 1,4 g benzyltriethylamoniumchloridu a potom čerstvě připravený roztok 40 g pelet hydroxidu sodného v 40 ml vody, přičemž se teplota reakčního média zvýší na 48 °C. Potom se během 1 hodiny přikape 25,43 g benzensulfonylchloridu, přičemž se průtok nastaví tak, aby se teplota reakční směsi udržela na 45 °C. Po ochlazení reakční směsi na 20 °C se směs hydrolyzuje přidáním 200 ml vody a nechá se míchat 1 hodinu. Po oddělení usazením se organická fáze promyje dvakrát 200 ml vody ($pH = 7$) a suší se nad síranem hořečnatým. K takto získanému toluenovému roztoku se přikape 20 ml 6,1M roztoku chlorovodíku v ethanolu, směs se míchá 1 hodinu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se převede do 200 ml toluenu a míchá se a vznikající sraženina se odfiltruje. Sraženina se promyje 100 ml toluenu a suší se ve vakuu při 30 °C. Získá se 37 g očekávané sloučeniny ve formě hydrochloridu.

Výtěžek: 87 %.

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

G) hydrochlorid R-(+)-2-[4-benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanolu



Z 200 ml 0,5M roztoku 9-borabicyklo[3,3,1]nonanu v tetrahydrofuranu se oddestiluje ve vakuu 100 ml tetrahydrofuranu. Proveďte se výměna rozpouštědla při konstantním objemu pomocí 100 ml toluenu a potom se získaný roztok ochladí na 20°C (sraží se dimer 9-BBN). Přidá se roztok 30 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 35 ml toluenu a směs se nechá míchat 8 hodin. Potom se řídá 11 ml 10N roztoku hydroxidu sodného, potom 1,6 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu ve 2 ml vody. Reakční směs se míchá při 500 otáčkách za minutu a zahřívá se na 45°C , a během 40 minut se přidá 31 g 11M roztoku peroxidu vodíku ve vodě (33%, 130 objemů, $d = 1,13$) při růtoku, který umožní udržet teplotu reakčního média na 45°C a reakční směs se nechá míchat 15 minut při 45°C . Po oddělení usazením se alkalická vodná fáze oddělí, přidá se 100 ml vody za rozpuštění cis-1,5-cyklooktandiolu ve formě oleje a směs se míchá a ochladí se na 20°C . Po oddělení usazením se organická fáze promyje dvakrát 100 ml vody a zbývající voda se z organické fáze odstraní pomocí azeotropické destilace při konstantním objemu až do získání čiré fáze. Potom se přikape 16,4 ml 6,1M roztoku chlorovodíku v ethanolu a směs se nechá míchat 1 hodinu při 20°C . Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se třikrát 20 ml toluenu a suší se ve vakuu při 40°C . Získá se 28 g očekávaného produktu ve formě hydrochloridu

Výtěžek: 90 %.

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

H) R-(+)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol

(I): X = F; způsob A, krok b)

Roztok sloučeniny připravené v předchozím kroku v 300 ml methanolu se přidá v dusíkové atmosféře k 3 g 50% vlhkého 10% palladia na uhlí, potom se přidá 30 ml toluenu. Hydrogenace se provádí při tlaku 100 kPa při teplotě 30 °C. Katalyzátor se odfiltruje přes filtrační papír Whatman®, filtrační papír se promyje methanolem a potom se rozpouštědlo filtrát vymění za 120 ml vody. Po ochlazení se vodná fáze promyje dvakrát 120 ml methyltert-butyletheru, vodná fáze se zalkalizuje přidáním 9 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a vodná fáze se nechá míchat 1 hodinu za chladu. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se 100 ml diisopropyletheru a potom se suší ve vakuu při 40 °C. Získá se 14 g očekávané sloučeniny.

Výtěžek: 65 %.

Konečný výtěžek: 7,3 %, vypočteno vzhledem k výchozí sloučenině kroku A vzorce VIII: X = F.

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

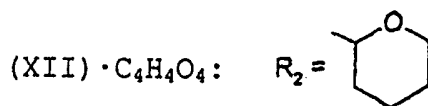
Enantiomerní čistota: 99 (e.e. = 98 %).

Příklad 3 - Syntetický postup III

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, sůl s L-(-)-di-para-tolylyvinnou kyselinou

(I) : X = F

A) maleát N-benzyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-ethylaminu



100 g 2-(benzylamino)-1-ethanolu se přidá při teplotě místnosti ke směsi 110 g benzensulfonové kyseliny v 1,8 litrech dichlormethanu, kdy teplota po ukončení přidávání je 34,4 °C a pH = 2. Reakční směs se ochladí na 20 °C a přikape se 105 ml 3,4-dihydro-2H-pyranu, reakční směs zežloutne, potom zrudne a nakonec znachoví. Směs se nalije do 2 litrů 10% vodného roztoku uhličitanu draselného, potom se po oddělení usazením organická fáze suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za vakua. Získaný olej se rozpustí v 200 ml ethylacetátu, přidá se horký roztok 72,7 g maleinové kyseliny v 655 ml ethylacetátu a směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se třikrát 100 ml ethylacetátu a suší se ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se 207 g očekávaného produktu ve formě maleátu.

Výtěžek: 89 %.

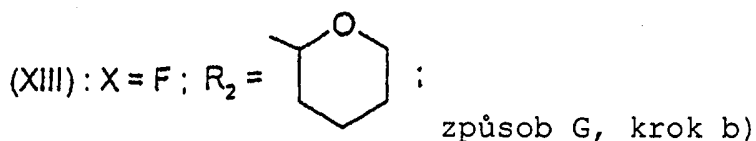
¹H NMR: δ (ppm): 1,2-1,7: m: 6H; 3,0: t: 2H; 3,1-3,8: m: 2H; 4,1: s: 2H; 4,5: t: 1H; 7,2-7,4: m: 5H; 8,0: s: 1H.

B) 2-Chlor-1-(3,4-difluorfenyl)ethanon;

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

Postup je stejný, jako v kroku A příkladu 1.

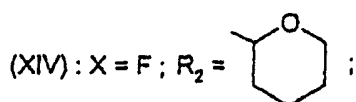
C) 2-{Benzyl[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]amino}-1-(3,4-difluorfenyl)-1-ethanon



1,5 litru 10% vodného roztoku uhličitanu draselného se přidá k suspenzi 200 g sloučeniny získané v kroku A v 1 litru dichlormethanu, po oddělení usazením se rozpouštědlo odpaří za vakua a získaný olej se rozpustí v 250 ml tetrahydrofuranu. Tento roztok se přidá k roztoku 52,65 g hydrogenuhličitanu sodného v 10,35 ml vody a reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Potom se během 50 minut přikape roztok 108,55 g sloučeniny získané v kroku B v 250 ml tetrahydrofuranu a směs se nechá míchat za varu pod zpětným chladičem 3 hodiny. Voda se odstraní azeotropickým zpracováním v atmosféře dusíku za současného přidávání 600 ml tetrahydrofuranu po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se k roztoku přidají čtyřangstromová molekulární síta a směs se nechá míchat přes noc. Po filtraci v atmosféře dusíku se získá 800 ml roztoku očekávané sloučeniny v tetrahydrofuranu, který se použije přímo v dalším kroku.

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

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

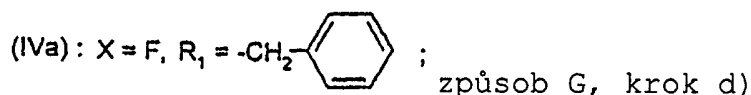


způsob G, krok c)

Roztok sloučeniny získané v předchozím kroku v tetrahydrofuranu se během 30 minut v atmosféře dusíku při průtoku, který umožňuje dosáhnout teploty 55 °C, přidá k 911 ml 1M roztoku vinylmagnesiumbromidu (XI: Hal" = Br) v tetrahydrofuranu a potom se reakční směs nechá míchat dvě hodiny při 50 °C. Reakční směs se hydrolyzuje nalitím do 1,5 litru nasyceného roztoku chloridu amonného během 45 minutm přičemž se teplota reakční směsi udržuje na 30 °C. Přidá se 500 ml vody. Po oddělení usazením se vodná fáze extrahuje 1 litrem diisopropyletheru,

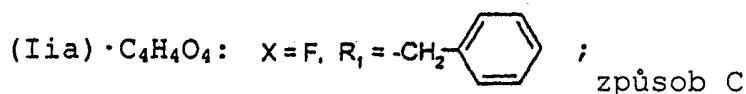
organické fáze se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 241 g očekávané sloučeniny, která se použije bez dalšího zpracování v dalším kroku.

E) 1-[Benzyl(2-hydroxyethyl)amino]-2-(3,4difluorfenyl)but-3-en-2-ol



500 ml methanolu se ochladí na 5 °C a při teplotě 10 °C se přikape 57 ml acetylchloridu. tento roztok se potom během 1 hodiny přidá při teplotě místnosti k roztoku 241 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 500 ml methanolu a reakční směs se nechá míchat 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří ve vakuu, olejovitý zbytek se rozpustí v 1 litru vody, vodná fáze se promyje dvakrát 500 ml diisopropyletheru a vodná fáze se zalkalizuje přidáním 40 g pelet hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát 800 ml toluenu. K organické fázi se přidá 500 ml vody a 400 ml toluenu a fáze se oddělí usazením. Získá se 2,083 litru roztoku očekávané sloučeniny, který se použije přímo v dalším kroku (obsah podle HPLC: 91 mg/ml, tj. 189,5 g sloučeniny IVa: $X = F$)).

F) maleát 4-benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)-2-vinylmorfolinu



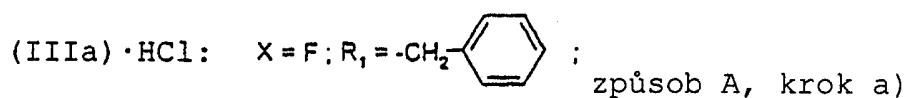
6,4 g benzyltriethylamoniumchloridu se přidá k toluenovému roztoku sloučeniny připravené v předcházejícím kroku a potom se přidá čerstvě připravený a horký roztok 187 g pelet hydroxidu sodného v 187 ml vody, přičemž se teplota reakční směsi udržuje na 50 °C. Během 2 hodin se přikape 86 ml benzensulfonylchloridu při průtoku, který umožňuje udržet teplotu reakční směsi maximálně na 55 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se

přidá 1 litr vody a směs se nechá míchat 15 minut. Po oddělení stáním se organická fáze promyje dvakrát 1 litrem vody a 1 litrem nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se chromatograficky čistí na 180 g silikagelu a potom se silikagel promyje 400 ml toluenu. Toluénové fáze se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 137,8 g očekávané sloučeniny ve formě volné báze.

Suspenze 50,7 g maleinové kyseliny v 284 ml ethylacetátu se zahřeje k varu, potom se přidá roztok 137,8 g sloučeniny ve formě volné báze připravené výše v 62 ml ethylacetátu a směs se nechá míchat 12 hodin, dokud se teplota nesníží na teplotu místnosti. Směs se ochladí na 0 °C a nechá se míchat 1 hodinu a vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se čtyřikrát 50 ml studeného ethylacetátu a suší se za vakua při teplotě místnosti. Získá se 157 g očekávané sloučeniny ve formě maleátu.

Výtěžek: 60 % vypočteno vzhledem k výchozí sloučenině z kroku C) vzorce X: $X = F$; Hal = Cl.

G) hydrochlorid 2-[4-benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanolu



500 ml vody se přidá k suspenzi 245,3 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 500 ml toluenu a potom 120 ml 10N roztoku hydroxidu sodného. Po oddělení usazením se vodná fáze extrahuje 500 ml toluenu, organické fáze se spojí a voda se odstraní pomocí azeotropické destilace za konstatního objemu za přidávání toluenu. Toluénový roztok se odpaří na objem 350 ml.

800 ml 0,5M roztoku 9-borabicyklo[3,3,1]nonanu v tetrahydrofuranu se zavede do reaktoru s „řídícím systémem“ v atmosféře

dusíku a roztok se odpaří za atmosférického tlaku na objem 400 ml. Znovu se přidá 600 ml 0,5M roztoku 9-BBN v tetrahydrofuranu a roztok se odpaří na objem 700 ml tetrahydrofuranu. Proveďte se výměna rozpouštědla při konstatním objemu pomocí zavedení 700 ml toluenu, přičemž teplota směsi během přidávání je 68 až 110 °C. Hmota se ochladí na 20 °C a pozoruje se srážení dimerního 9-BBN. Potom se přidá 350 ml roztoku sloučeniny IIa: X = F, připravené výše a směs se nechá míchat 8 hodin. Reakční směs se ochladí na 5 °C a přidá se 9,6 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu a potom 69 ml 10N roztoku hydroxidu sodného. Teplota reakční směsi se nastaví na 20 °C a přidá se 72,3 g 11M roztoku peroxidu vodíku ve vodě (33%, 130 objemů, $d = 1,13$) při hmotnostním průtoku 1,2 g za minutu. Teplota reakční směsi se nastaví na 35 °C a přidá se 72,3 g 11M roztoku peroxidu vodíku ve vodě (33%, 130 objemů, $d = 1,13$) při hmotnostním průtoku 1,8 g za minutu. Nakonec se teplota reakční směsi nastaví na 50 °C a přidá se 72,3 g 11M roztoku peroxidu vodíku ve vodě (33%, 130 objemů, $d = 1,13$) při hmotnostním průtoku 3 g za minutu. Směs se nechá míchat 1 hodinu při 50 °C, oddělí se pomocí usazení za horka, kdy se pozorují 3 fáze: toluen/cis-1,5-cyklooktandiol/voda. Vodná fáze se oddělí, toluenová fáze se promyje dvakrát 200 ml vody za odstranění diolu, potom se organická fáze ochladí na 20 °C a suší se nad síranem sodným. K organické fázi se přidá 95 ml 6,1M roztoku chlorovodíku v ethanolu, krystalizace se zahájí přidáním 1 g hydrochloridu sloučeniny IIIa: X = F) a směs se nechá míchat 3 hodiny při teplotě místnosti. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se třikrát 250 ml toluenu a suší se ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se 164 g očekávané sloučeniny ve formě hydrochloridu.

Výtěžek: 86 %.

H) 2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, racemický

(I): X = F; způsob A, krok b)

16 g 50% vlhkého 10% palladia na uhlí se umístí do hydrogenačního reaktoru umístěného v atmosféře dusíku a potom se opatrně přidá roztok 164 g sloučeniny získané v předchozím kroku ve formě hydrochloridu v 1,6 litrech hydroxidu sodného. Směs se hydrogenuje za tlaku 300 kPa při 40 °C 3 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se katalyzátor filtruje přes filtrační papír Whatman®, filtrační papír se promyje 100 ml methanolu, k filtrátu se přidá 55 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a methanol se odpaří ve vakuu na objem 200 ml. Proveďte se výměna rozpouštědla vodou pomocí azeotropického zpracování. Po odstranění veškerého methanolu se směs nechá míchat 1 hodinu a vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se dvakrát 100 ml vody a suší se ve vakuu řes noc při 40 °C. Získá se 102 g očekávané sloučeniny.

Výtěžek: 94,8 %.

I) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, sůl s L-(-)-di-para-tolylyvinnou kyselinou

(I): X = F; způsob A, krok c)

Suspenze 95 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 1,235 litrech methanolu se zahřeje na 40 °C a během 1 hodiny se přidá roztok 150,88 g L-(-)-dipara-tolylyvinné kyseliny v 475 ml methanolu. Když se přidá polovina tohoto roztoku, zahájí se krystalizace přidáním 0,4 g rozštěpené soli a když se dokončí přidávání, směs se nechá míchat 4,5 hodiny za ochlazování na teplotu místnosti. Směs se ochladí na 20 °C a míchání pokračuje 2 hodiny a vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se dvakrát 100 ml ethanolu a suší se ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se 100 g očekávané sloučeniny ve formě soli s L-(-)-di-paratolylyvinnou kyselinou.

Výtěžek: 40,8 %.

Konečný výtěžek: 19,5 %, vypočteno vzhledem k výchozí sloučenině kroku B) vzorce VIII: $X = F$.

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

Příklad 4 - Syntetický postup IV

(S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol

(I) : $X = F$

A) Methyl-2-fenylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-karboxylát, jeden isomer XVI

a) (S)-1-[(Benzyloxy)karbonyl]prolin

Tato sloučenina je komerčně dostupná.

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

9,7 ml N-methylmorfolinu se přidá v atmosféře dusíku k roztoku 20 g sloučeniny připravené v předchozím kroku v 200 ml acetonitrilu, tento roztok se ochladí na 0 °C a během 45 minut se přidá 7,7 ml ethylchloroformiátu. Reakční směs se ochladí na 0 °C a během 45 minut se přidá 7,3 ml anilinu. Reakční směs se odpaří ve vakuu, olejovitý zbytek se extrahuje 200 ml ethylacetátu, organická fáze se promyje dvakrát 200 ml pufru o pH 2, 200 ml vody a dvakrát 200 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 200 ml ethylacetátu, potom se organická fáze suší nad síranem sodným a filtruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se převede do 100 ml terc-butylmethyletheru a směs se nechá míchat 1 hodinu a vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se 20 ml terc-butylmethyletheru a suší se při 40 °C. Získá se 20,8 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 80 %.

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

c) (S)-N-Fenyl-2-pyrrolidinkarboxamid

Roztok 20 g sloučeniny získané v předchozím kroku a 5,3 ml koncentrovaného chlorovodíku v 300 ml ethanolu se opatrně, v atmosféře dusíku nalije k 2 g 50% vlhkého 10% palladia na uhlí a hydrogenace se provádí 2 hodiny za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti. Přidá se 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové; katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 200 ml vody, vodná fáze se promyje 200 ml ethylacetátu, vodná fáze se zalkalizuje přidáním 5 g pelet hydroxidu sodného a extrahuje se třikrát 200 ml dichlormethanu. Dichlormethan se odstraní azeotropickým zpracováním s tetrahydrofuranem a potom se tetrahydrofuran odpaří ve vakuu. Získá se 11,5 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 94,5 %.

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

d) (S)-N-(2-Pyrrolidinylmethyl)anilin

80 ml 1M roztoku lithiualuminumhydridu v tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře zahřeje k varu pod zpětným chladičem a pomalu se přidá roztok 12 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 120 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, opatrně se přidají 3 ml vody, 3 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a 9 ml vody a směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti. Směs se filtruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Získaný olej se destiluje za vakua (t.v. = 158-164 °C/0,1 kPa). Získá se 8,6 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 76 %.

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

e) Methyl-2-fenylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-karboxylát, jeden isomer

1,89 g methylhydroxymethoxyacetátu se přidá k roztoku 2,64 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 25 ml toluenu a potom se směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem 1,5 hodiny za azeotropického odstraňování vody. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti, přidá se 25 ml vody za rozpuštění nerozpustných látek, organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 3,67 g očekávaného produktu.

Výtěžek: kvantitativní

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

B) (3,4-Difluorfenyl)(2-fenylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-yl)methanon, jeden isomer

(XVII): X = F; způsob H, krok a)

Roztok 3,4-difluorfenylmagnesiumbromidu (XV: X = F; Hal''' = Br) se připraví z 0,85 g hořčíkových pilin, 4 g 1-brom-3,4-difluorbenzenu a 20 ml tetrahydrofuranu a tento roztok se skladuje při teplotě místnosti.

Dále se ke směsi 0,4 g hořčíkových pilin v 20 ml tetrahydrofuranu přidá v dusékové atmosféře 0,13 ml 1,2-dichlorethanu a směs se zahřívá, dokud se nezakalí a plynný ethylenoxid se odvádí. Přidá se 1,17 ml 1,2-dichlorethanu v podílech po 0,13 ml a se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Takto zís-

kaná suspenze bezvodého chloridu hořečnatého se nechá ochladit na teplotu místnosti, přidá se roztok 3,67 g sloučeniny získané v kroku A) v 37 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřívá k varu od zpětným chladičem 1 hodinu a nechá se ochladit na teplotu místnosti. Tento roztok se potom ochladí na -70°C , při této teplotě se přidá 20,4 ml roztoku 3,4-difluorfenylmagnesiumbromidu připraveného výše a směs se nechá míchat 1 hodinu při teplotě -70°C . Reakční směs se nalije do 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a nechá se míchat 15 minut. Tetrahydrofuran se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do 50 ml diisopropyletheru, organická fáze se promyje 30 ml vody a 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 4,59 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 85 %.

C) 1-(3,4-Difluorfenyl)-1-(2-fenylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]-imidazol-3-yl)-2-propan-1-ol, jeden isomer

(XVIII): X = F; způsob H, krok b)

Roztok 4,59 g sloučeniny připravené v předchozím kroku v 30 ml tetrahydrofuranu se ochladí na -70°C , pomalu se při -70°C přidá 28 ml 1M roztoku vinylmagnesiumbromidu (XI: Hal" = Br) v tetrahydrofuranu a směs se nechá míchat 1 hodinu při -70°C . Reakční směs se nalije do 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, fáze se oddělí usazením a rozpouštědlo z organické fáze se odpaří ve vakuu. Zbytek se extrahuje 70 ml diethyletheru, organická fáze se promyje 30 ml vody a tato organická fáze se použije přímo v dalším kroku.

D) 2-(3,4-Difluorfenyl)-2-hydroxybut-3-enal, jeden isomer

(XIX): X = F; způsob H, krok c)

Etherický roztok získaný v předchozím kroku se ochladí na 5 °C, přidá se 174 ml 2% kyseliny chlorovodíkové a směs se nechá míchat přes noc při 5 °C. Organická fáze se promyje 30 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 2,67 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 96 % (vypočteno vzhledem k výchozí látce kroku C vzorce XVII: X = F.

E) (S)-(-)-1-[Benzyl(2-hydroxyethyl)amino]-2-(3,4difluorfenyl)but-3-en-2-ol

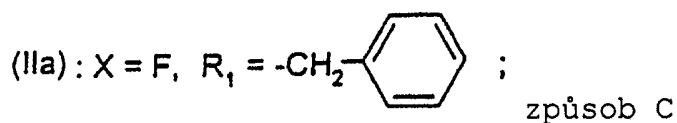


1,2 ml 2-(benzylamino)-1-ethanolu se přidá k roztoku 1,7 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 34 ml acetonitrilu, potom 3,63 g triacetoxyborohydridu sodného a 3 kapky kyseliny octové a směs se nechá míchat při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se hydrolyzuje přidáním 50 ml 1,2M roztoku kyseliny chlorovodíkové, vodná fáze se promyje 50 ml diisopropyletheru, vodná fáze se zalkalizuje přidáním 7 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se 50 ml diisopropyletheru, organická fáze se promyje dvakrát 50 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 1 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 35 %.

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

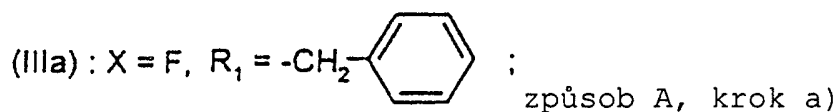
F) (S)-(-)-4-Benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)-2-vinylmorfolin



0,04 g benzyltriethylamoniumchloridu se přidá k roztoku 1,2 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 12 ml toluenu a potom se přidá čerstvě připravený a horký roztok 2,34 g pelet hydroxidu sodného v 2,4 ml vody, přičemž teplota média vzroste na 45 °C. Při teplotě 50 °C se přidá 0,55 ml benzensulfonylchloridu. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 10 ml vody a směs se nechá míchat 1 hodinu. Po oddělení usazením se organická fáze promyje dvakrát 50 ml vody a suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na 60 g silikagelu za eluce směsí cyklohexan/diethylether (90/10, objemově). Získá se 0,8 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 70 %

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



6 ml 0,5M roztoku 9-borabicyklo[3,3,1]nonanu v tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře přidá k 0,8 g sloučeniny připravené v předchozím kroku, teplota směsi se zvýší na 25 °C a nechá se míchat 24 hodin. Přidá se 6 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se ochladí na 0 °C, po částech se přidá pětikrát 0,2 ml roztoku obsahujícího 1 ml 11M roztoku (130 objemů) peroxidu vodíku ve vodě a 0,64 g pelet hydroxidu sodného a směs se nechá míchat 15 minut při teplotě místnosti. Tetrahydrofuran se odpaří ve vakuu, směs se extrahuje 10 ml toluenu, organická fáze se promyje dvakrát 10 ml vody a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získaný olej se chromatograficky čistí na 20 g silikagelu za eluce směsí dichlormethan/diethylether (73/3, objemově). Získá se 0,78 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 93 %.

H) (S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol

(I) : X = F; způsob A, krok b)

Roztok 0,78 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 10 ml methanolu a 0,195 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se v dusíkové atmosféře přidá k 0,078 g 50% vlhkého 10% palladia na uhlí. Hydrogenace se provádí 2 hodiny při atmosférickém tlaku a teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 0,5 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 85 %.

Enantiomerní čistota: 99,95 %.

Příklad 5 - Syntetický postup V

(S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol

(I) : X = F

A) 2-(3,4-Difluorfenyl)-2-hydroxybut-3-enal, jeden isomer

Tato sloučenina se připraví za použití postupů popsaných v krocích A, B, C a D příkladu 4.

B) 2-(3,4-Difluorfenyl)but-3-en-1,2-diol, jeden isomer

(XX): X = F; způsob I, krok d)

Roztok 3,2 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 110 ml toluenu se ochladí na 0 °C a přikape se roztok 0,3 g borohydridu sodného v 10 ml ethanolu. Reakční směs se hydrolyzuje přidáním 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, organická fáze se po oddělení usazením promyje třikrát 30 ml vody a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se chromatograficky čistí na silikage-

lu za eluce směsí dichlormethan/diethylether (90/10, objemově). Získá se 1 g očekávané sloučeniny.

Výtěžek: 31%.

C) 2-(3,4-Difluorfenyl)-2-vinyloxiran, jeden isomer

(VII): $X = F$; způsob I, krok e)

Roztok 1 g sloučeniny získané v předchozím kroku a 0,04 g benzyltriethylamoniumchloridu v 5 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá k roztoku 2 g pelet hydroxidu sodného ve 2 ml vody a 0,91 g benzensulfonylchloridu, přičemž se teplota reakční směsi zvýší na 35 °C. Přidá se 5 ml dichlormethanu a směs se nechá míchat 30 minut. Reakční směs se hydrolyzuje přidáním 20 ml vody a zředí se 20 ml dichlormethanu. Po oddělení usazením se organická fáze promyje čtyřikrát 10 ml vody a suší se nad síranem hořečnatým a ropoušředlo se odpaří ve vakuu. Získá se 0,91 g očekávaného produktu.

Výtěžek: kvantitativní

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

(IVa): $X = F$, $R_1 = -CH_2-$  ;
způsob I, krok f)

0,742 g 2-(benzylamino)-1-ethanolu se přidá k roztoku 0,894 g sloučeniny získané v předchozím kroku ve 4,5 ml acetonitrilu a potom se směs zahřívá 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří ve vakuu, zbytek se převede do 20 ml toluenu a organická fáze se promyje třikrát 10 ml vody, okyselí se přidáním 20 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se 10 ml vody. Okyselená vodná fáze se promyje 10 ml toluenu, zalkalizuje se přidáním 0,41 g pelet hydroxidu sodného a extrahuje se 20 ml toluenu. Organická fáze se promyje třikrát

10 ml vody a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za získání 0,99 g očekávaného produktu.

Výtěžek: 60 %.

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

E) (S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol

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

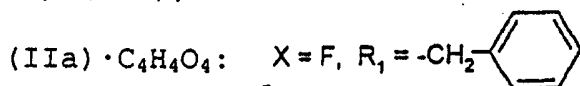
Příprava se provede stejným způsobem, jako je popsáno v krocích F, G a H příkladu 4, přičemž se vychází ze sloučeniny připravené v předchozím kroku a získá se očekávaný produkt.

Příklad 6 - Syntetický postup VI

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, sůl s L-(-)-di-para-tolylvinnou kyselinou

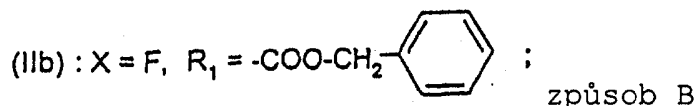
(I): X = F

A) Maleát 4-benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)-2-vinylmorfolinu, (IIa),



Tato sloučenina se připraví pomocí postupů popsaných v krocích A, B, C a D příkladu 1.

B) Benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)-2-vinylmorfolin-4-karboxylát



Směs 41,98 g sloučeniny získané v kroku A ve formě volné báze (olej) a 0,55 g uhličitanu draselného se zahřívá na 60 °C, potom se během 25 minut v dusíkové atmosféře přikape 28,68 g

benzylchloroformiátu a směs se nechá míchat 5 hodin při 20 °C. Ke stále horké reakční směsi se přidá 100 ml toluenu a 70 ml vody, organická fáze se oddělí usazením a promyje se vodou a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 64 g očekávaného produktu, který se bez dalšího čištění použije v následujícím kroku.

C) Benzyl-2-(3,4-difluorfenyl)-2-(2-hydroxyethyl)morfolin-4-karboxylát

(IIIb): $X = F$, $R_1 = -COO-CH_2-$  ; způsob A, krok a)

Roztok 6,35 g trimethylsilylchloridu v 8 ml tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře během 15 minut přidá ke směsi 2,21 g borohydridu sodného v 50 ml tetrahydrofuranu a směs se nechá míchat při teplotě místnosti 30 minut. Potom se přikape roztok 7,17 g sloučeniny připravené v předchozím kroku a směs se nechá míchat při teplotě místnosti 1 hodinu, potom se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem a přes noc se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti. K reakční směsi se opatrně přikape 1,05 ml vody a potom se tetrahydrofuran odpaří ve vakuu. Zbytek se převede do 60 ml toluenu, pomalu se přidá 0,24 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, 5,4 ml 10N hydroxidu sodného a potom 3,8 ml 11M roztoku peroxidu vodíku ve vodě (33%, 130 objemů, $d = 1,13$), přičemž teplota reakční směsi dosáhne 45 °C. Po 15 minutách míchání se k reakční směsi přidá 60 ml vody, organická fáze se oddělí usazením, promyje se dvakrát vodou ($pH = 7$) a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 4,83 g očekávaného produktu, který se použije v dalším kroku.

D) 2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, racemický

(I): $X = F$; způsob A, krok b)

Roztok 0,77 g sloučeniny připravené v předchozím kroku v 2,3 ml toluenu se v dusíkové atmosféře přidá k 0,05 g 50% vlhkého 10% palladia na uhlí. Hydrogenace se provádí 2,5 hodiny za atmosférického tlaku a při teplotě 40 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se ke směsi přidá voda a směs se okyselí přidáním 0,105 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a filtruje se. Po oddělení usazením se okyselená vodná fáze promyje toluenem, zalkalizuje se 0,141 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a nechá se míchat 1 hodinu při teplotě místnosti. Vznikající sraženina se filtruje, promyje se vodou a suší se ve vakuu při 60 °C. Získá se 0,17 g očekávaného produktu.

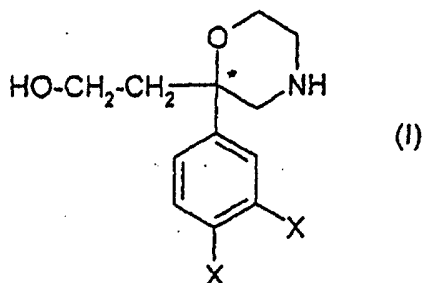
E) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorfenyl)morfolin-2-yl]-1-ethanol, sůl s L-(-)-di-para-tolylylvinnou kyselinou

(I): X = F; způsob A, krok c)

Příprava se provádí podle postupu popsaného v kroku G příkladu 1, přičemž se vychází ze sloučeniny připravené v předchozím kroku a získá se očekávaný produkt.

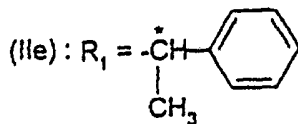
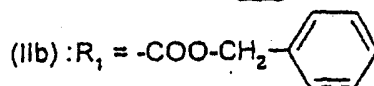
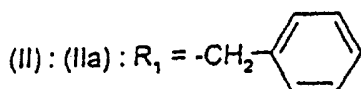
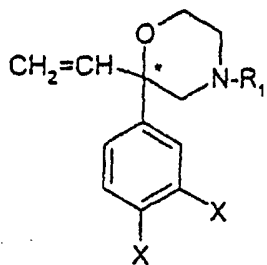
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I v enantiomerně čisté formě:

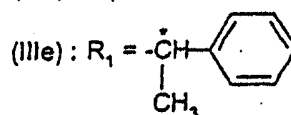
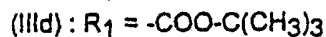
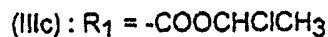
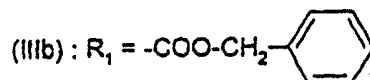
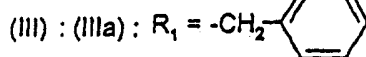
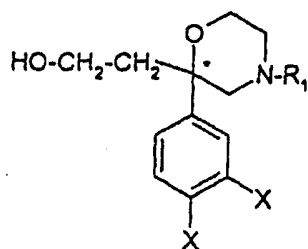


kde X je atom halogenu, jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo jejích solí s opticky aktivními kyselinami, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e

a) sloučenina vzorce II v racemické formě, ve formě směsi diastereoizomerů nebo v enantiomerně čisté formě:



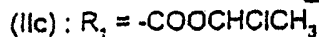
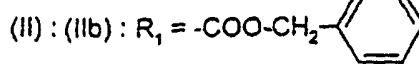
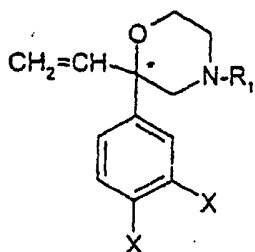
kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I, a R_1 je skupina chránící atom dusíku vybraná ze skupiny, kterou tvoří benzylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, 1-chlorethyloxykarbonylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, převede na sloučeninu vzorce III v racemické formě, ve formě směsi diastereoizomerů nebo v enantiomerně čisté formě:



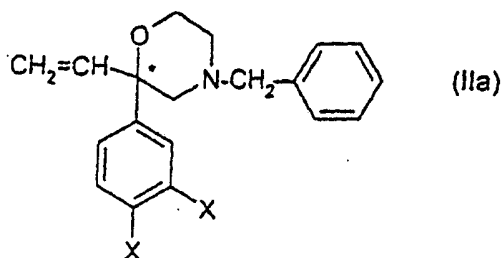
b) z takto získané sloučeniny obecného vzorce III se odstraní chránicí skupiny;

c) pokud je to vhodné, když je takto připravená sloučenina obecného vzorce I v racemické formě, enantiomery se oddělí a popřípadě se enantiomerně čistá sloučenina vzorce I převede na jednu z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II v enantiomerně čisté formě nebo v racemické formě:

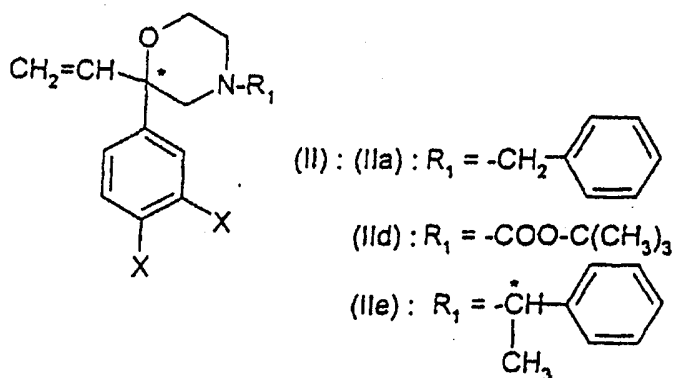


kde X je atom halogenu a R_1 je benzyloxykarbonylová skupina nebo 1-chlorethyloxykarbonylová skupina, připraví reakcí sloučeniny vzorce IIa v enantiomerně čisté formě nebo v racemické formě:

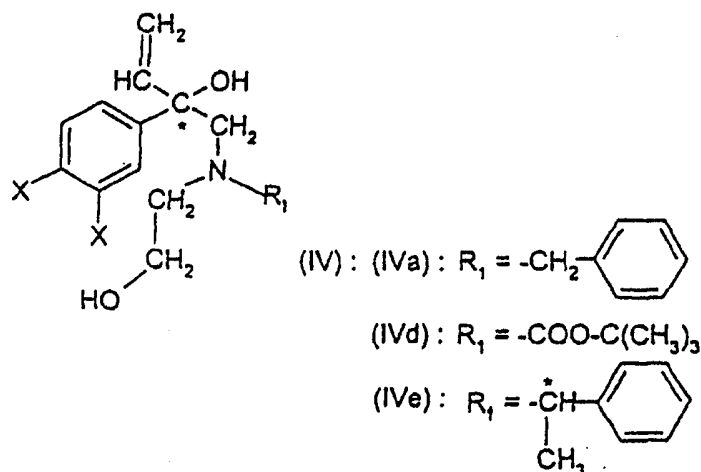


kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce II, s benzylchloroformiátem nebo 1-chlorethylchloroformiátem v přítomnosti báze, s nebo bez rozpouštědla.

3. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 a 2, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce II v enantiomerně čisté formě, ve formě směsi diastereoizomerů nebo v racemické formě:

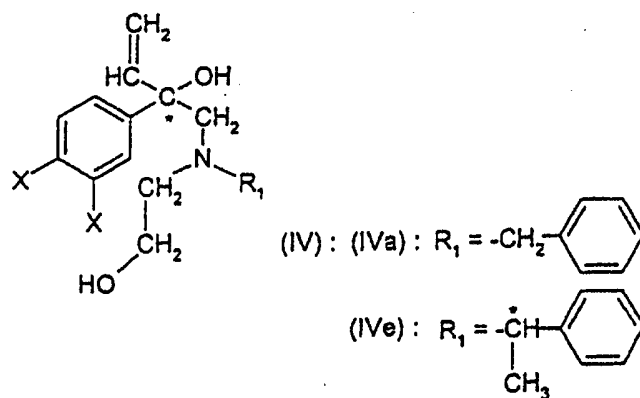


kde X je atom halogenu a R_1 je benzylová skupina, terc-butyl-oxykarbonylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, připraví cyklizací sloučeniny vzorce IV v enantiomerně čisté formě, ve formě směsi diastereoizomerů nebo v racemické formě:



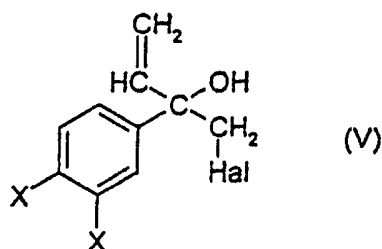
kde X a R_1 jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce II, a popřípadě se takto získaná sloučenina vzorce II převede na sůl.

4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV v enantiomerně čisté formě:

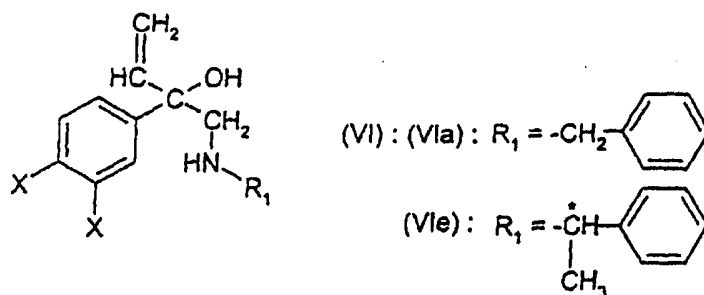


kde X je atom halogenu a R_1 je benzylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, připraví:

a) reakcí sloučeniny vzorce V v racemické formě:



kde X je stejné, jako je definováno pro sloučeninu vzorce IV a Hal je atom halogenu, s benzylaminem nebo s R-(+)- nebo S-(-)- α -methylbenzylaminem v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle, za získání sloučeniny vzorce VI v racemické formě:



b) rozdělením enantiomerů nebo diastereoizomerů takto získané sloučeniny vzorce VI;

c) reakcí takto získané enantiomerně čisté sloučeniny vzorce VI:

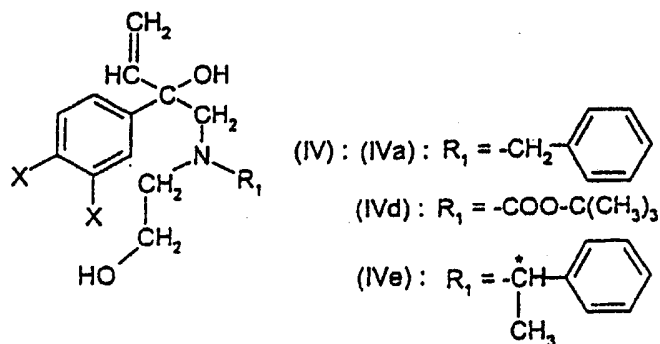
- buď s ethylenoxidem v katalytické přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle;

- nebo se sloučeninou vzorce $\text{Hal}''''-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_2$ XXI, kde R_2 je skupina chránící atom kyslíku a Hal'''' je atom halogenu, v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle a potom odstraněním skupiny chránící atom kyslíku;

a popřípadě převedením takto získané enantiomerně čisté sloučeniny vzorce IV na jednu z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

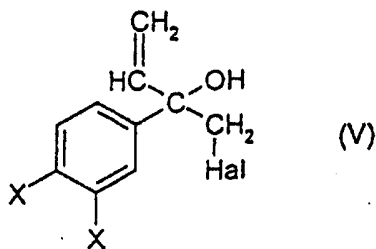
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t ě m , že v kroku a) se použije sloučenina vzorce V, kde Hal je atom chloru nebo atom bromu.

6. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t ě m , že se sloučenina vzorce IV v racemické formě nebo ve formě směsi diastereoizomerů:



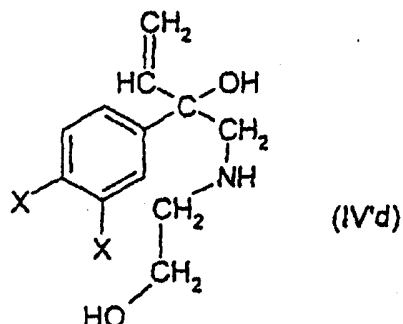
kde X je atom halogenu a R_1 je benzylová skupina, terc-butyl-oxykarbonylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina nebo jedna z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, připraví

a) reakcí sloučeniny vzorce V v racemické formě:



kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IV a Hal je atom halogenu, buď s 2-(benzylamino)-1-ethanolem nebo s 2-amino-1-ethanolem nebo s (R)- nebo (S)-2-(α -methylbenzylamino)-1-ethanolem, v přítomnosti báze a inertního rozpouštědla a popřípadě převedením takto získané sloučeniny vzorce IVa nebo IVe na jednu z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami;

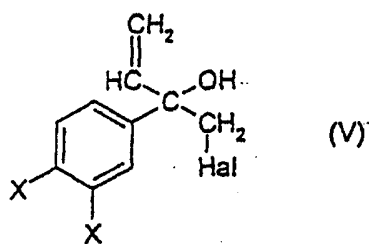
b) pokud je to vhodné, když se sloučenina vzorce V použije v kroku a) s 2-amino-1-ethanolem, reakcí takto získané sloučeniny vzorce IV'd:



s di-terc-butyldikarbonátem v přítomnosti báze a inertního rozpouštědla, za vzniku sloučeniny vzorce IVd.

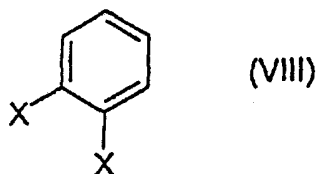
7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se použije sloučenina vzorce V, kde Hal je atom chloru nebo atom bromu.

8. Způsob podle kteréhokoli z nároků 4 a 6, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce V:

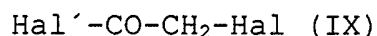


kde X je atom halogenu a Hal je atom halogenu, připraví:

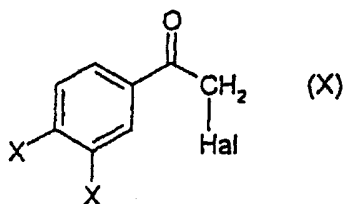
a) reakcí sloučeniny vzorce VIII:



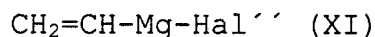
kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce V, se sloučeninou vzorce IX:



kde Hal' a Hal je atom halogenu, v přítomnosti Lewisovy kyseliny a inertního rozpouštědla, za vzniku sloučeniny vzorce X:



b) reakcí takto získané sloučeniny vzorce X se sloučeninou vzorce XI:

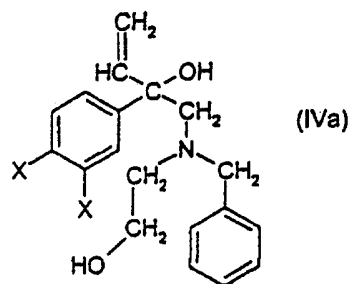


kde Hal'' je atom halogenu, v inertním rozpouštědle, kdy po této reakci následuje hydrolýza za získání sloučeniny vzorce V.

9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že připraví sloučenina vzorce V, kde Hal je atom chloru nebo atom bromu.

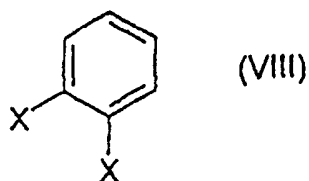
10. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se v kroku a) použije sloučenina vzorce IX, kde Hal' a Hal jsou každá nezávisle na sobě atom chloru nebo atom bromu a v kroku b) se použije sloučenina vzorce XI, kde Hal'' je atom chloru nebo atom bromu.

11. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce IVa v racemické formě:

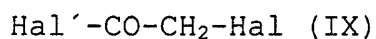


kde X je atom halogenu nebo jedna z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, připraví:

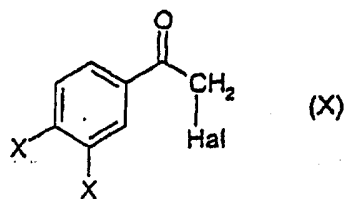
a) reakcí sloučeniny vzorce VIII:



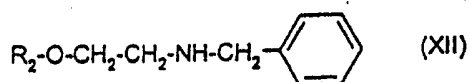
kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IVa, se sloučeninou vzorce IX:



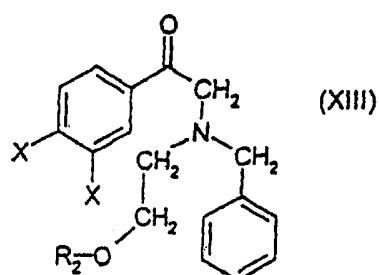
kde Hal' a Hal jsou atomy halogenu, v přítomnosti Lewisovy kyseliny a inertního rozpouštědla, za vzniku sloučeniny vzorce X:



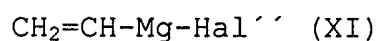
b) reakcí takto získané sloučeniny vzorce X se sloučeninou vzorce XII:



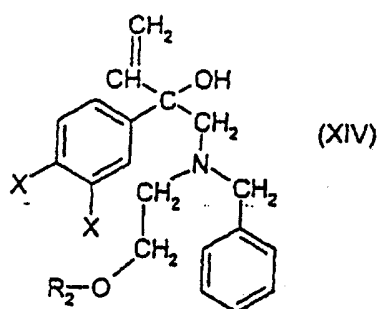
kde R_2 je skupina chránící atom kyslíku, v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle, za získání sloučeniny vzorce XIII:



c) reakcí takto získané sloučeniny vzorce XIII se sloučeninou vzorce XI:



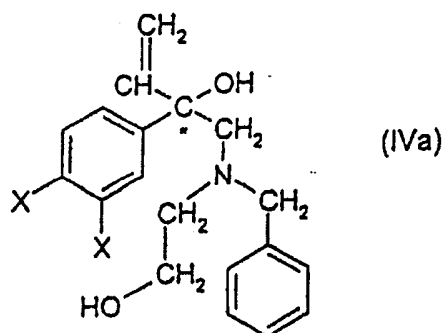
kde Hal'' je atom halogenu, v inertním rozpouštědle, kdy po této reakci následuje hydrolýza za vzniku sloučeniny vzorce XIV:



d) odstraněním chránící skupiny ze sloučeniny vzorce XIV a popřípadě převedením takto získané sloučeniny vzorce IVa na jednu z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

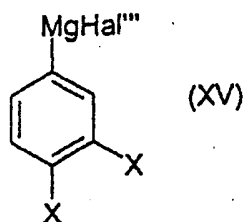
12. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že se v kroku a) použije sloučenina vzorce IX, kde Hal a Hal' jsou každá nezávisle na sobě atom chloru nebo atom bromu, v kroku b) se použije sloučenina vzorce XII, kde R_2 je tetrahydropyran-2-yllová skupina a v kroku c) se použije sloučenina vzorce XI, kde Hal'' je atom chloru nebo atom bromu.

13. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce IVa v enantiomerně čisté formě:

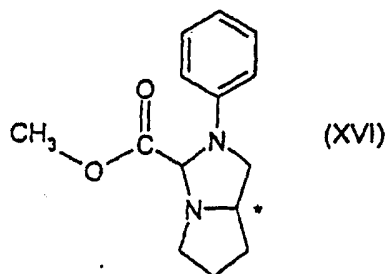


kde X je atom halogenu nebo jedna z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, připraví:

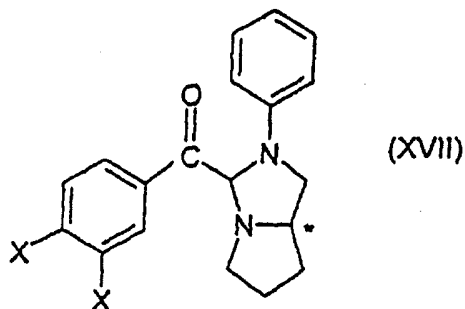
a) reakcí sloučeniny vzorce XV:



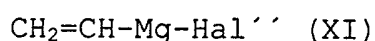
kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IVa a Hal''' je atom halogenu, s methyl (R)- nebo (S)-2-fenylhexahydropyrrolo[1,2-c]imidazol-3-karboxylátem vzorce XVI:



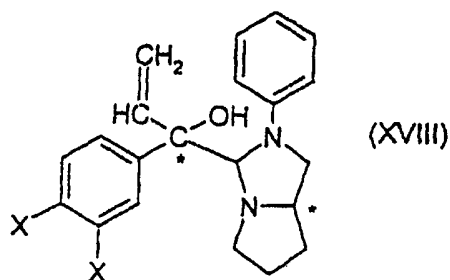
v přítomnosti chloridu hořečnatého v inertním rozpouštědle, kdy po této reakci následuje hydrolýza za vzniku sloučeniny vzorce XVII v enantiomerně čisté formě:



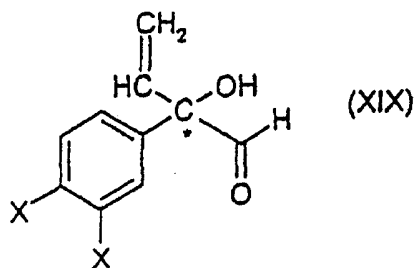
b) reakcí takto získané sloučeniny vzorce XVII se sloučeninou vzorce XI



kde Hal'' je atom halogenu, v inertním rozpouštědle, kdy po této reakci následuje hydrolýza za získání sloučeniny vzorce XVIII v enantiomerně čisté formě:



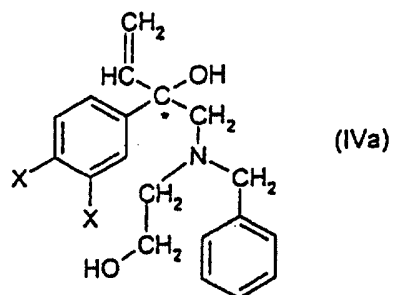
c) hydrolýzou takto získané sloučeniny vzorce XVIII působením kyseliny v inertním rozpouštědle ve směsi s vodou za získání sloučeniny vzorce XIX v enantiomerně čisté formě:



d) reakcí takto získané sloučeniny vzorce XIX s 2-(benzylamino)-1-ethanolem v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle, potom redukcí iminiové soli vznikající jako meziprodukt pomocí redukčního činidla a popřípadě převedením enantiomerně

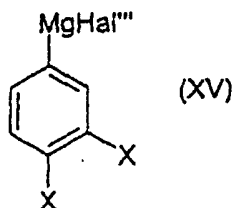
čisté sloučeniny vzorce IVa na jednu z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

14. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce IVa v enantiomerně čisté formě:

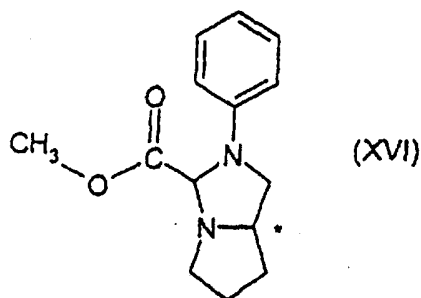


kde X je atom halogenu nebo jedna z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, připraví:

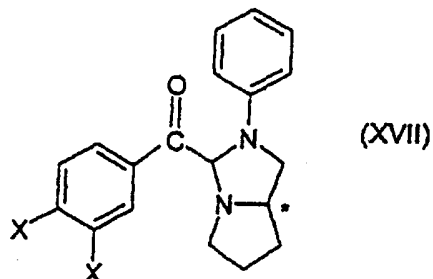
a) reakcí sloučeniny vzorce XV:



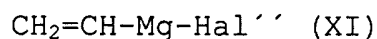
kde X je stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce IVa a Hal''' je atom halogenu, s methyl-(R)- nebo (S)-2-fenylhexahydropyrrolo[1,2-c]imidazol-3-karboxylátem vzorce XVI:



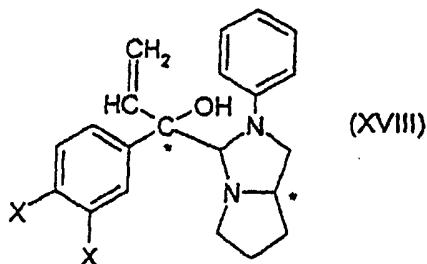
v přítomnosti chloridu hořečnatého v inertním rozpouštědle, kdy po této reakci následuje hydrolýza za získání sloučeniny vzorce XVII v enantiomerně čisté formě:



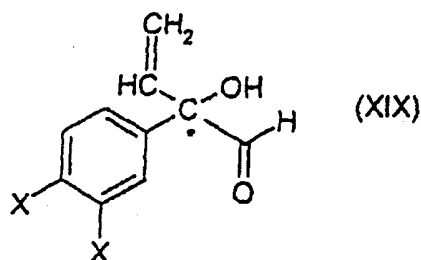
b) reakcí takto získané sloučeniny vzorce XVII se sloučeninou vzorce XI:



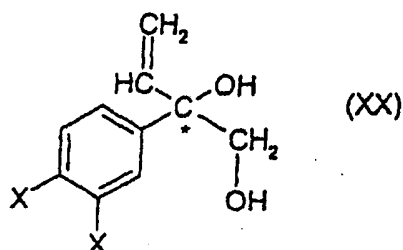
kde Hal'' je atom halogenu, v inertním rozpouštědle, kdy po této reakci následuje hydrolýza za získání sloučeniny vzorce XVIII v enantiomerně čisté formě:



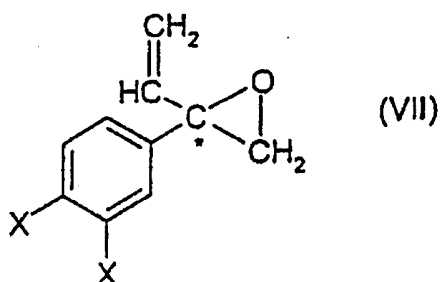
c) hydrolýzou takto získané sloučeniny vzorce XVIII působením kyseliny v inertním rozpouštědle jako směsi s vodou za získání sloučeniny vzorce XIX v enantiomerně čisté formě:



d) redukcí takto získané sloučeniny vzorce XIX pomocí redukčního činidla v inertním rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce XX:



e) cyklizací takto získané sloučeniny vzorce XX za získání sloučeniny vzorce VII v enantiomerně čisté formě:

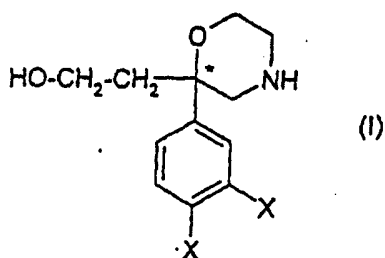


f) reakcí takto získané sloučeniny vzorce VII s 2-(benzylamino)-1-ethanolem v přítomnosti báze a inertního rozpouštědla a popřípadě převedením takto získané enantiomerně čisté sloučeniny vzorce IVa na jednu z jejích solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

15. Způsob podle kteréhokoli z nároků 13 a 14, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se v kroku a) použije sloučenina vzorce XV, kde Hal''' je atom chloru nebo atom bromu a v kroku b) se použije sloučenina vzorce XI, kde Hal'' je atom chloru nebo atom bromu.

16. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13 a 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví sloučeniny vzorce I, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IVa, IVd, IVe nebo V, kde X je atom chloru nebo atom bromu.

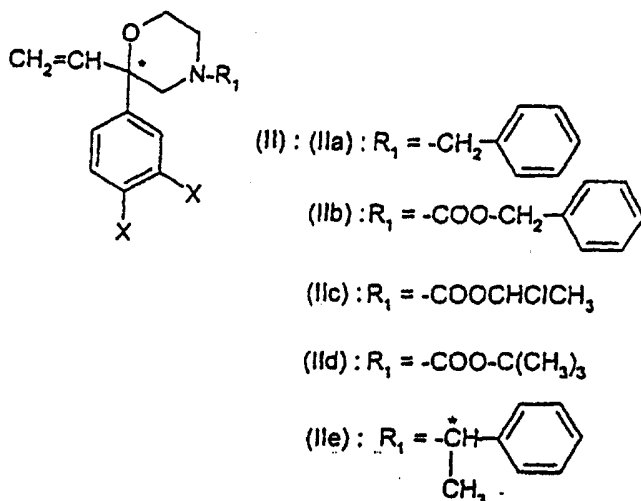
17. Enantiomerně čistá sloučenina vzorce I:



kde X je atom halogenu, ve formě opticky aktivní soli s opticky aktivní kyselinou.

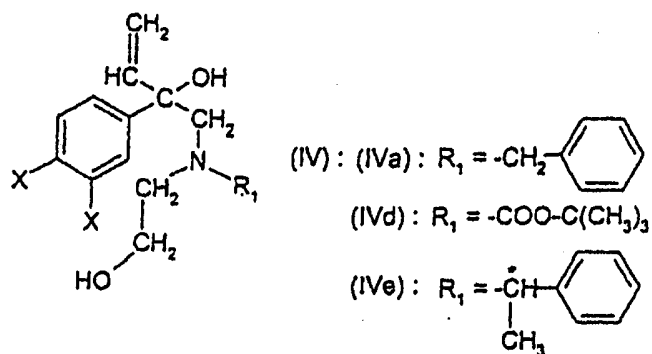
18. Sloučenina podle nároku 17 ve formě soli s L-(-)- nebo D-(+)-di-paratolylvinnou kyselinou.

19. Sloučenina vzorce II:



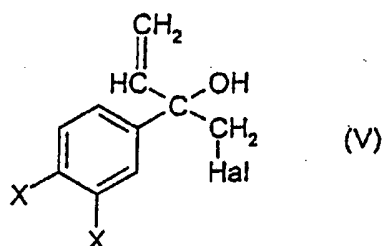
kde X je atom halogenu a R_1 je skupina chránící atom dusíku vybraná ze skupiny, kterou tvoří benzylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, 1-chlorethyloxykarbonylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, v racemické formě, v enantiomerně čisté formě nebo ve formě směsi diastereoizomerů a její případné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

20. Sloučenina vzorce IV:



kde X je atom halogenu a R_1 je benzylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina v racemické formě, v enantiomerně čisté formě nebo ve formě směsi diastereoizomerů a její případné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

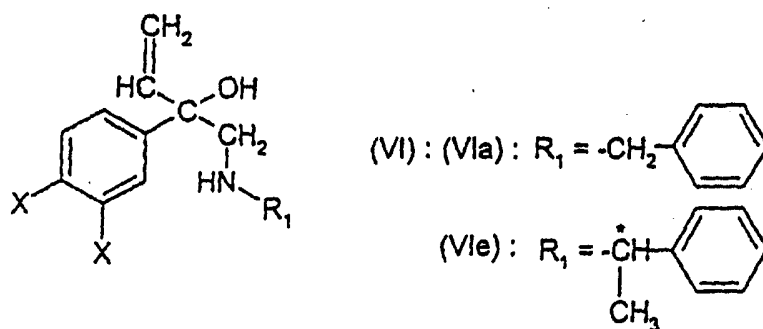
21. Sloučenina vzorce V:



kde X je atom halogenu a Hal je atom halogenu.

22. Sloučenina podle nároku 21 obecného vzorce V, kde Hal je atom chloru nebo atom bromu.

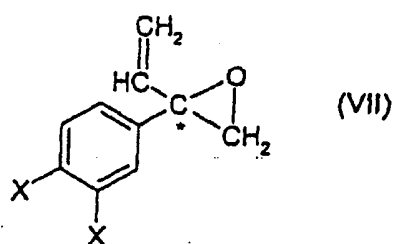
23. Sloučenina obecného vzorce VI:



kde X je atom halogenu a R_1 je benzylová skupina nebo α -methylbenzylová skupina, v racemické formě, v enantiomerně čisté formě nebo ve formě směsi diastereoizomerů a její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo s opticky aktivními kyselinami.

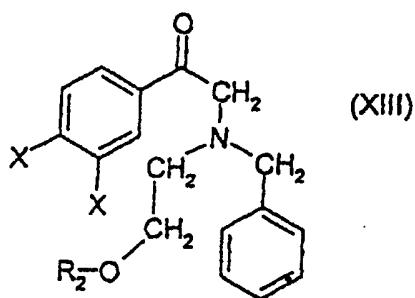
24. Enantiomerně čistá sloučenina vzorce VIa podle nároku 23 ve formě soli s L-(+)- nebo D-(-)-mandlovou kyselinou.

25. Sloučenina obecného vzorce VII:



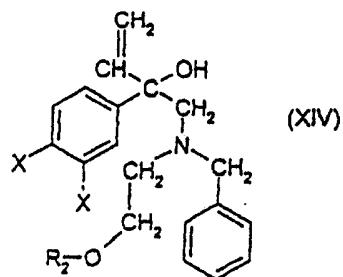
kde X je atom halogenu, v racemické formě nebo v enantiomerně čisté formě.

26. Sloučenina obecného vzorce XIII:



kde X je atom halogenu a R_2 je skupina chránící atom kyslíku a její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

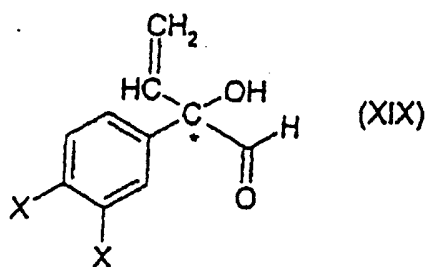
27. Sloučenina obecného vzorce XIV:



kde X je atom halogenu a R_2 je skupina chránící atom kyslíku a její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

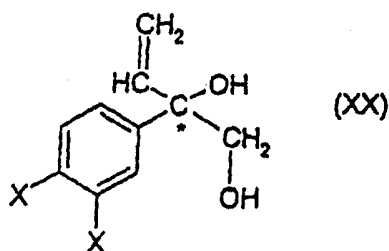
28. Sloučenina podle nároku 26 nebo 27 vzorce XIII nebo XIV, kde R_2 je tetrahydropyran-2-yllová skupina.

29. Sloučenina vzorce XIX:



kde X je atom halogenu, v racemické formě nebo v enantiomerně čisté formě.

30. Sloučenina vzorce XX:



kde X je atom halogenu, v racemické formě nebo v enantiomerně čisté formě.

31. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 17 až 30 obecného vzorce I, II, IV, V, VI, VII, XIII, XIV, XIX nebo XX, kde X je atom chloru nebo atom fluoru.