



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 194 045** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 303/36, 301/02//C 07 C**
215/28, 213/04

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99116620/04, 19.12.1997
(24) Дата начала действия патента: 19.12.1997
(30) Приоритет: 31.12.1996 US 60/033801
(46) Дата публикации: 10.12.2002
(56) Ссылки: WO 9514653 A, 01.06.1995. WO 9323388 A, 25.11.1993. SU 394367 A, 22.08.1973.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 30.07.1999
(86) Заявка РСТ:
US 97/22989 (19.12.1997)
(87) Публикация РСТ:
WO 98/29401 (09.07.1998)
(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", Н.Н.Высоцкой

(71) Заявитель:
ДЖИ. ДИ. СИРЛ ЭНД КО. (US)
(72) Изобретатель: ЛИУ Чин (US),
НГ Джон С. (US), БЕХЛИНГ Джеймс Р.
(US), КЕМПБЕЛЛ Артур Л. (US)
(73) Патентообладатель:
ДЖИ. ДИ. СИРЛ ЭНД КО. (US)
(74) Патентный поверенный:
Высоцкая Нина Николаевна

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЕ АМИНОЭПОКСИДА ПУТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОЦЕССА СИНТЕЗА IN SITU

(57)
Данное изобретение относится к способу получения аминоксидов, в частности хиральных аминоксидов, и может быть использовано в химической и фармацевтической промышленности. Согласно изобретению защищенный аминокальдегид взаимодействует с галоидметилметаллоорганическим реагентом в подходящем растворителе при температуре выше -80°C. При этом указанный галоидметилметаллоорганический реагент образуется в результате взаимодействия металлоорганического реагента с дигалоидметаном. Предлагаемый способ включает следующие стадии: поступление указанного защищенного аминокальдегида в первую зону смешения, а также поступление указанного дигалоидметана в эту зону для контактирования с защищенным аминокальдегидом с получением в этой зоне первой смеси; поступление указанного металлоорганического реагента во вторую

зону смешения, в которой поддерживают температуру ниже 0°C, и также поступление во вторую зону смешения указанной первой смеси для контактирования в этой зоне указанного дигалоидметана указанной первой смеси с указанным металлоорганическим реагентом для образования реакционной смеси, содержащей указанный галоидметилметаллоорганический реагент; поступление образовавшейся реакционной смеси затем в третью зону смешения, из которой вытекают продукты взаимодействия указанного защищенного аминокальдегида и указанного галоидметилметаллоорганического реагента. Технический результат - усовершенствование способа получения аминоксидов, которые являются полезными благодаря амину с раскрытым эпоксидным кольцом в качестве промежуточного продукта при получении фармацевтических препаратов, например ингибиторов ВИЧ-протеазы. 12 з.п.ф-лы.

RU 2 194 045 C2

RU 2 194 045 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 194 045** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 303/36, 301/02//C 07 C**
215/28, 213/04

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99116620/04, 19.12.1997
 (24) Effective date for property rights: 19.12.1997
 (30) Priority: 31.12.1996 US 60/033801
 (46) Date of publication: 10.12.2002
 (85) Commencement of national phase: 30.07.1999
 (86) PCT application:
 US 97/22989 (19.12.1997)
 (87) PCT publication:
 WO 98/29401 (09.07.1998)
 (98) Mail address:
 103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
 "Sojuzpatent", N.N.Vysotskoj

(71) Applicant:
 DZhl. DI. SIRL EhND KO. (US)
 (72) Inventor: LIU Chin (US),
 NG Dzhon S. (US), BEKhLING Dzhejms R.
 (US), KEMPBELL Artur L. (US)
 (73) Proprietor:
 DZhl. DI. SIRL EhND KO. (US)
 (74) Representative:
 Vysotskaja Nina Nikolaevna

(54) **AMINOEPOXIDE PREPARATION ACCOMPLISHED AS CONTINUOUS IN SITU SYNTHESIS**

(57) Abstract:
 FIELD: organic synthesis. SUBSTANCE:
 invention relates to preparing
 aminoepoxides, in particular, chiral ones,
 that can be applied in chemical and
 pharmaceutical industries. According to
 invention, protected aminoaldehyde reacts
 with halomethyl-organometallic reagent in
 suitable solvent at temperature above minus
 80 C. More particularly,
 halomethyl-organometallic reagent forms in
 the course of reaction of organometallic
 reagent with dihalomethane. Process includes
 following steps: feeding protected
 aminoaldehyde into the first mixing zone and
 simultaneously feeding dihalomethane into
 the same zone to come into contact with
 protected aminoaldehyde and to give the

first mixture; feeding indicated
 organometallic reagent into the second
 mixing zone operated at temperature below 0
 C and simultaneously feeding the first
 mixture into the same zone to provide
 contact of the first-mixture dihalomethane
 with organometallic reagent to form reaction
 mixture containing desired
 halomethyl-organometallic reagent; feeding
 thus formed reaction mixture into the third
 mixing zone therefrom reaction products of
 protected aminoaldehyde and
 halomethyl-organometallic reagent are
 discharged. Resulting aminoepoxides are
 useful as intermediates in synthesis of
 pharmaceutical preparations, for example HIV
 protease inhibitors. EFFECT: enhanced
 process efficiency. 13 cl, 34 ex

RU 2 194 045 C 2

RU 2 194 045 C 2

Данное изобретение относится к способу получения эпоксидов, в частности хиральных эпоксидов, из альдегидов с помощью галоидметилметаллоорганического реагента, который непрерывно синтезируется *in situ* при низких температурах, и может быть использовано в химической и фармацевтической промышленности.

Синтез многих фармацевтических продуктов, которые содержат изостеру гидроксиэтиламина, таких как аспартилпротеазные ингибиторы ВИЧ-протеазы, включает раскрытие аминной связи в промежуточном эпоксиде. Такие фармацевтические продукты содержат хиральные центры, которые могут быть внедрены в синтез лекарств путем использования промежуточного хирального эпоксида. Получение таких эпоксидов, включая хиральные эпоксиды, может потребовать многостадийного синтеза, начинающегося с L-аминокислоты, такой как L-фенилаланин или аминокислотное производное, такое как спирт, представляющий собой фенилаланинол. Исторически такие эпоксиды были получены способами, которые включают восстановление промежуточного хлорметилкетона. Это может вести к понижению общих выходов. Хлорметилкетон часто получают с помощью способа, который требует использования высокотоксичного и взрывоопасного диазометана. Из-за природы диазометана его использование в общем непригодно для получения в больших объемах (многокилограммовых) либо промежуточных, либо конечных продуктов. Более того, может быть понижен общий выход для диастереоселективного превращения хлоркетонов, главным образом тех из них, которые используются в получении ингибиторов ВИЧ-протеазы.

Усовершенствованный способ получения такого промежуточного эпоксида раскрыт в WO 93/23388 и WO 95/14653. Способ включает реакцию при низкой температуре галоидметиллитиевого реагента с промежуточным альдегидом. Этот способ особенно подходит для получения промежуточного хирального эпоксида, но требует охлаждения больших реакторов, содержащих большие количества растворителя и реагентов. Менее подходящий и менее эффективный способ получения галоидметиллитиевого реагента из металлического лития для реакции с соединением альфа-аминоальдегида описан в WO 9617821. Настоящее изобретение касается улучшения этого галоидметилметаллоорганического реагента, который добавляют к альдегиду при карбонильном способе получения эпоксидов. В частности, изобретение относится к диастереоселективному получению хиральных эпоксидов с применением непрерывного процесса, в котором реагент или реагенты могут быть добавлены с использованием или без использования системы загрузки более или менее одновременно (более или менее непрерывно) независимым образом.

Roberts и др. *Science*, 248, 358 (1990), Krohn и др. *J. Med. Chem.* 344, 3340 (1991) и Getman, и др., *J. Med. Chem.* 346, 288 (1993) ранее сообщали о синтезе ингибиторов

ВИЧ-протеазы, содержащих гидроксиэтиламин, гидроксиэтилмочевину или изостер гидроксиэтилсульфонамида, который включает раскрытие эпоксидного цикла, получаемого в многостадийном синтезе, начинающемся с аминокислоты. Эти способы также содержат стадии, которые включают в качестве реагента диазометан в синтезе хлорметилкетонов и восстановление промежуточных аминоклорметилкетонов до аминоклорметилкетона перед получением эпоксида. Общие выходы в этих синтезах являются низкими. Дополнительно, как отмечено выше, использование токсичного или взрывоопасного диазометана не позволяет применять такие способы для коммерческого или пилотного производства лекарств. Таким образом, несмотря на ранее существующую в данной области возможность синтезировать ингибиторы ВИЧ-протеазы, нужны экологически приемлемые и коммерчески пригодные способы.

Tinker и др. (патент США 4268688) раскрывает способ каталитического асимметричного гидроформилирования для получения оптически активных альдегидов из ненасыщенных олефинов. Подобным образом, Reetz и др. (патент США 4990669) раскрывает получение оптически активных альфа-аминоальдегидов путем восстановления альфа-аминокарбонных кислот или их эфиров с алюмогидридом лития с последующим окислением полученного защищенного бета-аминоспирта с помощью диметилсульфооксида/оксалилхлорида или трехокси хрома/пиридина. В другом случае, защищенные альфа-аминокарбонные кислоты или их эфиры могут быть восстановлены с помощью гидрида диизобутилалюминия до образования защищенных аминоклорметилкетонов.

Reetz и др. (*Tet. Lett.*, 30, 5425 (1989)) раскрывают использование сульфония и арсония и их реакций с защищенными альфа-аминоальдегидами до образования аминоклорметилкетонов. Недостатком этого способа является использование высокотоксичных соединений арсония или использование комбинации гидрида натрия и диметилсульфооксида, который исключительно опасен в больших масштабах. Matteson и др. (*Syn. Lett.*, 1991, 631) сообщили о добавлении хлорметиллития или бромметиллития к хиральным или рацемическим альдегидам.

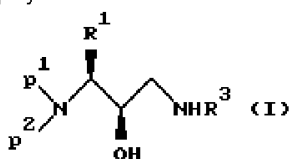
Резюме статьи "Development of large-scale process for an HIV Protease inhibitor" C. Lui и др., *Org. Proc. Res. and Dev.*, Vol. 1, 1, January 1997, опубликованное в сети Интернет 15 декабря 1996 г., описывает непрерывный процесс взаимодействия хирального аминоклорметилкетона и хлорметиллития и извлечение эпоксида при нагревании смеси.

Данное изобретение относится к способу получения эпоксидов, в частности хиральных эпоксидов, из альдегидов с помощью галоидметиллитиевого реагента, который непрерывно синтезируется *in situ* при низких температурах. Непрерывность в процессе синтеза *in situ* является более гибкой, управляемой, эффективной и приемлемой в стоимостном отношении, чем соответствующий периодический или

постадийный процесс синтеза, используемый в данной области.

В частности, в соответствии с предпочтительной реализацией данного изобретения альдегид, как описано более детально ниже, протекает в и через зону смешения, в которой альдегид поддерживается при температуре в диапазоне примерно от -80°C до 0°C , предпочтительно в диапазоне примерно от -60°C до -10°C и более предпочтительно в диапазоне примерно от -40°C до -15°C ; пока альдегид протекает через зону смешения, дигаллоидометановый реагент и металлоорганический (литий) реагент добавляют таким образом, что непрерывно образуется *in situ* галлоидметиллитиевый реагент, и хиральный эпоксид затем извлекают на выходе зоны смешения.

Это изобретение относится к способу получения ингибиторов ВИЧ-протеазы, который позволяет получить коммерческие количества промежуточных продуктов формулы



где R^1 выбран из алкила, арила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арилалкила и арилтиоалкила, которые необязательно замещены группой, выбранной из алкила, галогена, NO_2 , OR^9 или SR^9 , где R^9 представляет собой галоген или алкил; и

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероаралкил, аминоалкил и моно- и дизамещенные аминокильные радикалы, где указанные заместители выбраны из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероциклоалкила и гетероциклоалкилалкильных радикалов, или в случае дизамещенного аминокильного радикала, указанные заместители, наряду с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильный или гетероарильный радикал.

Предпочтительно R^3 представляет собой радикалы, определенные выше, которые не содержат альфа-ответвления, например, как в изопропиловом радикале или *t*-бутиловом радикале. Предпочтительными являются радикалы, которые содержат $-\text{CH}_2$ -звено между азотом и оставшейся частью радикала. Такие предпочтительные группы включают, но не ограничиваются ими, бензил, изобутил, *n*-бутил, изоамил, циклогексилметил и тому подобное.

R^1 и R^2 независимо выбраны из аминозащитных групп, включающих но не ограничивающих известные, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкенилалкил и замещенный циклоалкенилалкил, аллил, замещенный аллил, ацил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил и силлил. Примеры арилалкила включают, но не ограничиваются, бензил, орто-метилбензил, 2,6-дихлорбензил,

тримил и бензгидрил, которые могут быть необязательно замещены галогеном, C_1 - C_8 алкилом, алкокси, гидрокси, нитро, алкиленом, амином, алкиламином, ациламином и ацилом или их солями, такими как фосфониевые и аммониевые соли. Примеры ариловых групп включают фенил, нафталенил, инданил, антраценил, дуренил, 9-(9-фенилфлуоренил) и фенантренил, циклоалкенилалкил или замещенные циклоалкенилалкильные радикалы, содержащие C_6 - C_{10} циклоалкилы. Пригодные ацильные группы включают карбобензоксид, *t*-бутоксикарбонил, изо-бутоксикарбонил, бензоил, замещенный бензоил, такой как 2-метилбензоил, 2,6-диметилбензоил, 2,4,6-триметилбензоил и 2,4,6-триизопропилбензоил, 1-нафтоил, 2-нафтоилбутирил, ацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталоил и тому подобное.

Дополнительно, R^1 и/или R^2 защитные группы могут образовывать гетероциклическое кольцо с азотом, с которым они соединены, например 1,2-бис(метил)бензол, фталиимидил, сукцинимидил, малеимидил и тому подобное и где эти гетероциклические группы могут в дальнейшем включать присоединившиеся арильные или циклоалкильные кольца. Дополнительно, гетероциклические группы могут быть моно-, ди- или тризамещенными, например нитрофталиимидил. Термин силлил указывает на атом кремния, необязательно замещенный одной или более алкильной, арильной и аралкильной группами.

Пригодные карбаматзащитные группы включают, но не ограничиваются, метил и этил карбамат; 9-фторенилметил карбамат; 9-(2-сульфо)фторенилметил карбамат; 9-(2,7-дибромо)фторенилметил карбамат; 2,7-ди-*t*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10-тетрагидротиоксантил)метил карбамат; 4-метоксифенацил карбамат; 2,2,2-трихлорэтил карбамат; 2-триметилсилилэтил карбамат; 2-фенилэтил карбамат; 1-(1-адамантил)-1-метилэтил карбамат; 1,1-диметил-2-галлоидэтил карбамат; 1,1-диметил-2,2-дибромэтил карбамат; 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил карбамат; 1-метил-1-(4-бифенилил)-этил карбамат; 1-(3,5-ди-*t*-бутилфенил)-1-метилэтил карбамат; 2-(2'- и 4'-пиридил)этил карбамат; 2-(*N,N*-дициклогексилкарбоксамидо)этил карбамат; *t*-бутил карбамат; 1-адамантил карбамат; винил карбамат; аллил карбамат; 1-изоопилаллил карбамат; циннамил карбамат; 4-нитроциннамил карбамат; 8-хинолил карбамат; *N*-гидроксипиперидинил карбамат; алкилдитио карбамат; бензил карбамат; *p*-метоксифенил карбамат; *p*-нитробензил карбамат; *p*-бромбензил карбамат; *p*-хлорбензил карбамат; 2,4-дихлорбензил карбамат; 4-метилсульфинилбензил карбамат; 9-антриметил карбамат; дифенилметил карбамат; 2-метилтиоэтил карбамат; 2-метилсульфонилэтил карбамат; 2-(*p*-толуолсульфонил)этил карбамат; [2-(1,3-дифенил)метил карбамат; 4-метилтиофенил-2,4-диметилтиофенилкарбамат; 2-фосфонийэтил карбамат; 2-трифенилфосфонийизопропил карбамат; 1,1-диметил-2-цианоэтил карбамат; *m*-хлор-*p*-ацилоксибензил карбамат; *p*-(дигидроксифенил)бензил карбамат;

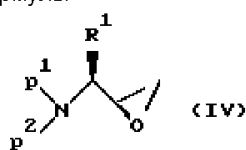
5-бензиозоксазолинметил карбамат;
 2-(трифторметил)-6-хромонилметил карбамат;
 м-нитрофенил карбамат; 3,5-диметоксибензил
 карбамат; о-нитробензил карбамат;
 3,4-диметокси-6-нитробензил карбамат;
 фенил(о-нитрофенил)метил карбамат;
 производное фенотиазинил-(10)-карбонила;
 производное
 N'-п-толуолсульфониламинокарбонила;
 N'-фениламинотиокарбонил производное
 t-амил карбамата; S-бензилтиокарбамат;
 п-цианобензил карбамат; циклобутил
 карбамат; циклогексил карбамат; циклопентил
 карбамат; циклопропилметил карбамат;
 п-децилоксибензил карбамат;
 диизопропилметил карбамат;
 2,2-диметоксикарбонилвинил карбамат; о-(N,
 N-диметилкарбоксамидо)бензил карбамат;
 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)про
 пил карбамат; 1,1-диметилпропинил
 карбамат; ди(2-пиридил)метил карбамат;
 2-фуранилметил карбамат; 2-йодоэтил
 карбамат; изоборнил карбамат; изобутил
 карбамат; изоникотинил карбамат;
 п-(п'-метоксифенилазо)бензил карбамат;
 1-метилциклобутил карбамат;
 1-метилциклогексил кабамат;
 1-метил-1-циклопропилметил карбамат;
 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этил
 карбамат; 1-метил-1-(п-фенилазофенил)этил
 карбамат; и 1-метил-1-фенилэтил карбамат.
 T. Greene и P. Wuts ("Protective Groups In
 Organic Synthesis", 2nd Ed., John
 Wiley & Sons, Inc. (1991)) описывают
 получение и расщепление таких защитных
 карбаматных групп.

Пригодные защитные силильные группы
 включают, но не ограничиваются,
 триметилсилил, триэтилсилил,
 триизопропилсилил,
 трет-бутилдиметилсилил,
 диметилфенилсилил,
 1,2-бис(диметилсилил)бензол,
 1,2-бис(диметилсилил)этан и
 дифенилметилсилил. Силилирование
 функциональных аминов для получения моно-
 или бис-дисилиламина могут обеспечивать
 производные аминок спирта, аминокислоты,
 эфира аминокислоты и амид аминокислоты. В
 случае аминокислот, эфиров аминокислот и
 амидов аминокислот восстановление
 функционального карбонила дает требуемый
 моно- или бис-силиламиноспирт.
 Силилирование аминок спирта может вести к
 образованию N,N,O-трисилилпроизводного.
 Удаление функционального силила из
 функционального эфира силила легко
 осуществляется путем обработки, например,
 гидроксидом металла или фтористым
 аммонием как в случае отдельного
 дискретного шага реакции, так и в процессе
 in situ в ходе получения аминокальдегидного
 реагента. Пригодными силилирующими
 агентами являются, например,
 триметилсилилхлорид,
 трет-бутил-диметилсилилхлорид,
 фенилдиметилсилилхлорид,
 дифенилметилсилилхлорид или продукты их
 смеси с имидазолом или с
 диметилформамидом (DMF). Способы
 силилирования аминов и удаления защитных
 силил групп хорошо известны
 квалифицированным специалистам в данной
 области. Способы получения этих
 производных амина из соответствующих

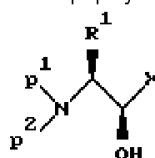
аминокислот, амидов аминокислот или
 эфиров аминокислот хорошо известны
 квалифицированным специалистам в области
 органической химии, включая химию
 аминокислот/эфиров аминокислот или
 аминок спиртов.

Предпочтительно R¹ выбирают из
 аралкила, замещенного аралкила,
 алкилкарбонила, аралкилкарбонила,
 арилкарбонила, алкоксикарбонила и
 аралкоксикарбонила, R² выбирают из
 аралкила и замещенного аралкила и
 R¹ выбирают из аралкила и замещенного
 аралкила. В альтернативном случае, когда
 R¹ является алкоксикарбонилем или
 аралкоксикарбонилем, R² может быть
 водородом. Более предпочтительно,
 R¹ является t-бутоксикарбонилем,
 фенилметоксикарбонилем или бензилем,
 R² является водородом или бензилем и
 R¹ является бензилем.

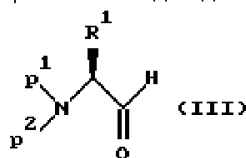
Защищенные хиральные аминоксиды
 формулы



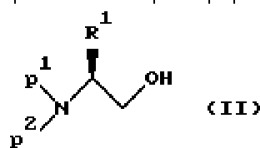
Защищенные хиральные аминок
 альфа-гидроксицианиды, нитрометилен и
 кислоты формулы



где X является -CN, -CH₂NO₂ или -COOH,
 защищенные промежуточные хиральные
 альфа-аминоальдегиды формулы



и защищенные хиральные
 альфа-аминоспирты формулы



где P¹, P² и R¹, как указано выше, также
 здесь описаны.

Используемый здесь термин "аминный
 эпоксид" в отдельности или в комбинации
 означает аминокзамещенный алкилом эпоксид,
 где аминок группа может быть первичной
 (замещенная одной дополнительной группой)
 или вторичной (замещенная двумя
 дополнительными группами) аминок группой,
 содержащей заместители, выбранные из
 водорода и радикалов алкила, арила,
 аралкила, алкенила, алкоксикарбонила,
 аралкоксикарбонила, циклоалкенила, силила,
 циклоалкилалкенила и тому подобное, и
 эпоксид может быть в альфа-положении по
 отношению к амину. Термин "аминоальдегид"
 в отдельности или в комбинации означает
 аминокзамещенный алкилальдегид, где

аминогруппа может быть первичной или вторичной аминогруппой, содержащей заместители, выбранные из водорода и радикалов алкила, арила, аралкила, алкенила, аралкоксихарбонила, алкоксихарбонила, циклоалкенила, силила, циклоалкилалкенила и тому подобное, и альдегид может быть в положении альфа по отношению к амину. Термин "алкил", отдельно или в комбинации, означает прямую цепь или разветвленную цепь алкильного радикала, содержащую от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода. Примеры таких радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, октил и тому подобное. Термин "алкенил", один или в комбинации, означает прямую цепь или разветвленную цепь углеводородного радикала, имеющую одну или более двойных связей и содержащую от 2 до 18 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода. Примеры пригодных радикалов алкенила включают этенил, пропенил, аллил, 1,4-бутадиенил и тому подобное. Термин "алкокси", один или в комбинации, обозначает алкилэфирный радикал, где термин алкил определен выше. Примеры пригодных радикалов алкилэфира включают метокси, этокси, н-пропокси, изпропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное. Термин "циклоалкенил", один или в комбинации, обозначает алкильный радикал, который содержит примерно от 3 до 8 атомов углерода и является циклическим и который содержит по меньшей мере одну двойную связь в кольце неароматического характера. Термин "алкинил", один или в комбинации, обозначает прямую цепь углеводородного радикала, имеющую одну или более тройных связей и содержащую от 2 до примерно 10 атомов углерода. Примеры радикалов алкинила включают этинил, пропинил (пропаргил), бутинил и тому подобное. Термин "циклоалкенилалкил" обозначает циклоалкенильный радикал, как определено выше, который присоединен к алкильному радикалу, циклическая часть содержит от 3 до примерно 8, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Примеры таких радикалов циклоалкенила включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, дигидрофенил и тому подобное. Термин "циклоалкил", один или в комбинации, обозначает алкильный радикал, который содержит примерно от 3 до примерно 8 атомов углерода и является циклическим. Термин "циклоалкилалкил" обозначает алкильный радикал, как определено выше, который замещен циклоалкильным радикалом, содержащим примерно от 3 до 8, предпочтительно от примерно 3 до 6 атомов углерода. Примеры таких циклоалкильных радикалов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное. Термин "арил", один или в комбинации, обозначает карбоциклическую ароматическую систему содержащую один, два или три кольца, где такие кольца могут быть совместно присоединены подвесным способом или могут быть конденсированы. Примеры "арила" включают фенильный или нафтильный радикалы, каждый из которых необязательно несет один или более заместителей,

выбранных из алкила, алкокси, галогена, гидрокси, амина, нитро и тому подобное, так же как п-толил, 4-метоксифенил, 4-(трет-бутоксифенил), 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-гидроксифенил, 1-нафтил, 2-нафтил и тому подобное. Термин "аралкил", один или в комбинации, обозначает алкильный радикал, как определено выше, в котором один атом водорода замещен на арильный радикал, как определено выше, такой как бензил, 2-фенилэтил и тому подобное. Примеры замещенного аралкила включают 3,5-диметоксибензилбромид, 3,4-диметоксибензилбромид, 2,4-диметоксибензилбромид, 3,4,5-триметоксибензилбромид, 4-нитробензилйодид, 2,6-дихлорбензилбромид, 1,4-бис(хлорметил)бензол, 1,2-бис(бромметил)бензол, 1,3-бис(хлорметил)-бензол, 4-хлорбензилхлорид, 3-хлорбензилхлорид, 1,2-бис(хлорметил)бензол, 6-хлорпиперонилхлорид, 2-хлорбензилхлорид, 4-хлор-2-нитробензилхлорид, 2-хлор-6-фторбензилхлорид, 1,2-бис(хлорметил)-4,5-диметилбензол, 3,6-бис(хлорметил)-дурен, 9,10-бис(хлорметил)-антрацен, 2,5-бис(хлорметил)-п-ксилол, 2,5-бис(хлорметил)-1,4-диметоксибензол, 2,4-бис(хлорметил)анизол, 4,6-(дихлорметил)-м-ксилол, 2,4-бис(хлорметил)мезитилен, 4-(бромметил)-3,5-дихлорбензофенон, н-(альфа-хлор-о-толил)бензиламингидрохлорид, 3-(хлорметил)бензоилхлорид, 2-хлоро-4-хлорметилтолуол, 3,4-дихлорбензилбромид, 6-хлор-8-хлорметилбензо-1,3-диоксан, 4-(2,6-дихлорбензилсульфонил)бензилбромид, 5-(4-хлорметилфенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол, 5-(3-хлорметилфенил)-3-(4-хлорфенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол, 4-(хлорметил)бензоилхлорид, ди(хлорметил)толуол, 4-хлор-3-нитробензилхлорид, 1-(диметилхлорсиллил)-2-(п, м-хлорметилфенил)этан, 1-(диметилхлорсиллил)-2-п, м-(хлорметилфенил)этан, 3-хлор-4-метоксибензилхлорид, 2,6-бис(хлорметил)-4-метилфенол, 2,6-бис(хлорметил)-п-толилацетат, 4-бромбензилбромид, п-бромбензоилбромид, альфа, альфа'-дибромо-м-ксилол, 3-бромбензил, 2-бромбензилбромид, 1,8-бис(бромметил)нафталин, о-ксилилендибромид, п-ксилилендибромид, 2,2'-бис(бромметил)-1,1'-бифенил, альфа, альфа'-дибром-2,5-диметокси-п-ксилол, бензилхлорид, бензилбромид, 4,5-бис(бромметил)фенатрен, 3-(бромметил)бензилтрифенилфосфонийбромид, 4-(бромметил)бензилтрифенилфосфонийбромид, 2-(бромметил)бензилтрифенилфосфонийбромид, 1-(2-бромэтил)-2-(бромметил)-4-нитробензол, 2-бром-5-фторбензилбромид, 2,6-бис(бромметил)фторбензол, о-бромметилбензоилбромид,

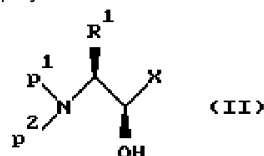
п-бромметилбензоилбромид,
 1-бром-2-(бромметил)нафталин,
 2-бром-5-метоксибензилбромид,
 2,4-дихлорбензилхлорид,
 3,4-дихлорбензилхлорид,
 2,6-дихлорбензилхлорид,
 2,3-дихлорбензилхлорид, 2,5-
 дихлорбензилхлорид,
 метилдихлорсиллил(хлорметилфенил)этан,
 метилдихлорсиллил(хлорметилфенил)этан,
 метилдихлорсиллил(хлорметилфенил)этан,
 3,5-дихлорбензилхлорид, 3,5-дибром-2-
 гидроксibenзилбромид,
 3,5-дибромбензилбромид, п-(хлорметил)
 фенилтрихлорсилан, 1-трихлорсиллил-2-(п,м
 -хлорметилфенил)этан, 1,2,4,5
 тетраакис(бромэтил)бензол. Термин
 "арилтиоалкил" обозначает группу арила,
 присоединенную к алкильной группе с
 помощью атома серы тиоэфира, например
 Ar-S-CH₂-. Термин "аралкоксихарбонил"
 обозначает группу аралкоксила,
 присоединенную к карбонилу. Карбобензокси
 является примером аралкоксихарбонила.
 Термин "система гетероциклических колец"
 обозначает насыщенный или частично
 ненасыщенный моноциклический,
 бициклический или трициклический
 гетероцикл, который содержит один или
 более гетероатомов в качестве атомов
 кольца, выбранных из азота, кислорода,
 кремния и серы, который необязательно
 замещен у одного или более атомов углерода
 галогенами алкилом, алкокси, оксо и тому
 подобное, и/или у атома вторичного азота (то
 есть -NH-) - алкилом, аралкоксихарбонилем,
 алканоилом, фенилом или фенилалкилом или
 у третичного атома азота (то есть =N-)
 являются оксидо и который присоединяется
 через атом углерода. Гетероарильная часть
 гетероариоила, гетероарилоксикарбонила, или
 гетероаралкоксихарбонильной группы или
 подобной является ароматическим
 моноциклическим, бициклическим, или
 трициклическим гетероциклом, который
 содержит гетероатомы и необязательно
 замещен, как определено выше с учетом
 определения арила. Примерами таких
 гетероциклических групп являются
 пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил,
 морфолинил, тиаморфолинил, пирролил,
 фталиимид, сукцинимид, малеимид и тому
 подобное. Также включенными являются
 гетероциклы, содержащие два атома кремния,
 которые одновременно прикреплены к азоту и
 присоединены с помощью атомов углерода.
 Термин "алкиламино" отдельно или в
 комбинации обозначает аминзамещенную
 алкильную группу, где аминогруппа может
 быть первичной или вторичной аминогруппой,
 содержащей заместители, выбранные из
 водорода, и радикалов алкила, арила,
 аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила и
 тому подобное. Термин "галоген" обозначает
 фтор, хлор, бром или йод. Термин
 "дигалоидалкил" обозначает два атома
 галогена, одинаковых или различных,
 замещающих на том же самом атоме
 углерода.

Термин "окисляющий агент" включает
 единичный агент или смесь окисляющих
 реагентов. Примеры смесей окисляющих
 реагентов включают трехокись серы -
 пиридин/диметилсульфоксид,
 оксалилхлорид/диметилсульфоксид,

ацетилхлорид/диметилсульфоксид,
 ацетилан-гидрид/диметилсульфоксид,
 трифторацетилхлорид/диметилсульфоксид,
 толуолсульфонилбромид/диметилсульфоксид
 , пентахлорид фосфора/диметилсульфоксид и
 изобутилхлорформат/диметилсульфоксид.

Общая схема получения аминэпоксидов,
 используемых в качестве промежуточных
 продуктов в синтезе ингибиторов
 ВИЧ-протеазы показана, на схеме 1,
 приведенной в конце описания.

Экономные и безопасные
 крупномасштабные способы получения
 ингибиторов протеазы данного изобретения
 могут альтернативно использовать
 аминокислоты или аминоспирты в форме
 N,N-защитного альфа-аминоспирта
 формулы



где P¹, P² и R¹ описаны выше.

Получены ли соединения формулы II из
 аминокислот или аминоспиртов, такие
 соединения имеют амин, защищенный
 группами P¹ и P², как определено ранее.
 Атом азота может быть алкилирован таким
 образом, как добавление пригодного
 алкилирующего агента в подходящей
 растворитель в присутствии основания.

Дополнительные основания,
 используемые в алкилировании, включают
 гидроокись натрия, бикарбонат натрия,
 гидроокись калия, гидроокись лития, карбонат
 калия, карбонат натрия, гидроокись цезия,
 гидроокись магния, гидроокись кальция или
 окись кальция, или третичные аминные
 основания, такие как триэтиламин,
 диизопропилэтиламин, N-метилпиперидин,
 пиридин, диметиламинопиридин и
 азабициклононан. Реакции могут быть
 гомогенными или гетерогенными. Удобными
 растворителями являются вода и протонные
 растворители или растворители
 смешивающиеся с водой, такие как метанол,
 этанол, изопропиловый спирт,
 тетрагидрофуран (ТГФ) и тому подобное, с
 добавлением или без добавления воды.
 Биполярные апротонные растворители могут
 быть также использованы с добавлением или
 без добавления протонных растворителей,
 включая воду. Примеры биполярных
 апротонных растворителей включают
 ацетонитрил, диметилформамид,
 диметилацетамид, ацетамид,
 тетраметилмочевину и ее циклический
 аналог, диметилсульфоксид,
 N-метилпирролидон, сульфолан, нитрометан
 и тому подобное. Температура реакции может
 лежать в диапазоне примерно от -20 °C до
 100 °C с предпочтительной температурой
 около 25-85 °C. Реакцию можно проводить в
 инертной атмосфере азота или аргона, или
 нормального или сухого воздуха, при
 атмосферном давлении или в герметичном
 реакционном сосуде при избыточном
 давлении. Наиболее предпочтительными
 алкилирующими агентами являются
 бензилбромид или бензилхлорид или
 монозамещенные галоиды аралкила или
 полизамещенные аралкилгалоиды, такие как

2,6-дихлорбензилхлорид. Эфиры серной кислоты или сульфокислоты могут быть также пригодны в качестве реагентов для получения соответствующих аналогов бензила, и они могут быть получены из соответствующего бензилового спирта или образованы *in situ* с помощью способов, которые хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области. Тритильные, бензгидрильные, замещенные тритильные и замещенные бензгидрильные группы, независимо, также являются эффективными защитными [R¹, R²] для аминогрупп, такие как аллил и замещенные группы аллила. Их галоидные производные могут также быть получены из соответствующих спиртов с помощью способов, хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области, таких как обработка с помощью тионилхлорида или бромиды или с фосфорным три- или пентахлоридом, бромидом или йодидом или соответствующим тригалогенфосфорилем. Примеры групп, которыми могут быть замещено арильное кольцо, включают алкил, алкокси, гидроксиль, нитро, гало и алкилен, амина, моно- и диалкиламино и ациламино, ацил и водорастворимые группы, такие как соли фосфония и аммония. Арильное кольцо может происходить, например, из бензола, нафталина, индана, антрацена, 9-(9-фенилфлуоренила), дурена, фенантрена и тому подобное. Дополнительно, 1,2-бис(замещенный алкилен) арилгалид или эфиры сульфокислоты могут быть использованы для получения содержащих азот арила или неароматического гетероциклического производного [с R¹ и R²] или бис-гетероциклов. Циклоалкиленалкил или замещенные радикалы циклоалкилена, содержащие 6-10 атомов углерода и радикалы алкилена, составляют дополнительный приемлемый класс заместителей азота, полученных как изложено выше, включающих, например, циклогексилполметилена.

Соединения формулы II могут быть также получены при восстановительном алкилировании, например, соединений и промежуточных веществ, образованных при добавлении альдегида с амином и восстанавливающего агента, восстановления Шиффова основания, карбиноламина или эмина или восстановления производной ацилированного амина. Восстанавливающие агенты включают металлы [платину, палладий, гидроксид палладия, палладий на углероде, оксид платины, родий и тому подобное] в присутствии газообразного водорода или молекул, переносящих водород, таких как циклогексан или циклогександиен или гидридных агентов, таких как алюмогидрид лития, борогидрид натрия, борогидрид лития, цианоборогидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия или три-трет-бутоксидалюмогидрид лития.

Добавки, такие как бромид натрия или калия, йодид натрия или калия могут катализировать или увеличивать скорость алкилирования амина, особенно когда бензилхлорид используется как азоталкилирующий агент.

Катализ фазового переноса, где амин защищен и азоталкилирующий агент реагирует с основанием в смеси

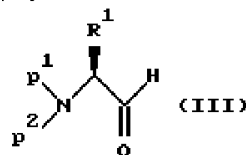
растворителя в присутствии реагента фазового переноса, катализатора или промотора, является другим способом алкилирования аминного азота. Смесь может состоять из, например, толуола, бензола, этилендихлорида, циклогексана, метиленхлорида и тому подобное с водой или водным раствором органического смешивающегося с водой растворителя, такого как тетрагидрофуран (ТГФ). Примеры катализаторов или реагентов фазового переноса включают хлорид или йодид или бромид тетрабутиламмония, гидроокись тетрабутиламмония, три-бутилоктиламмонийхлорид, гидроокись додецилтригексиламмония, хлорид метилтригексиламмония и тому подобное.

Предпочтительный способ получения замещенных аминов включает добавление около 3 молей органического галоида в водном растворе к аминокислоте или около 2 молей к аминоспирту. В более предпочтительном способе получения защищенного аминоспирта используется около 2 молей бензилгалоида в щелочном водном растворе. В одинаково более предпочтительном способе алкилирование производится при температуре от 50 °C до 80 °C с карбонатом калия в воде, этаноле/воде или денатурированном этаноле/воде. В более предпочтительном способе получения защищенного эфира аминокислоты около 3 молей бензилгалоида добавляют к раствору, содержащему аминокислоту.

Защищенный эфир аминокислоты дополнительно восстанавливают до защищенного аминоспирта в органическом растворителе. Предпочтительный восстанавливающий агент включает алюмогидрид лития, борогидрид лития, борогидрид натрия, боран, тритрет-бутоксидалюмогидрид лития, комплекс боран-ТГФ. Наиболее предпочтительным восстанавливающим агентом является диизобутилалюмогидрид (ДИБАЛ -Н) в толуоле. Эти условия восстановления являются альтернативными восстановлению алюмогидридом лития.

Возможна очистка с помощью хроматографии. В предпочтительном способе очистки альфа-аминоспирт может быть очищен путем гашения реакции кислотой, такой как соляная кислота, и полученная соль может быть отфильтрована как твердое вещество и аминоспирт может быть выделен также путем кислотной-щелочной экстракции.

Защищенный аминоспирт окисляют до образования хирального альфа-аминоальдегида формулы



Приемлемые окисляющие реагенты включают, например, комплекс трехоксида серы - пиридина и ДМСО, оксалилхлорида и ДМСО, ацетилхлорида или ангидрида и ДМСО, трифторацетилхлорида или ангидрида и ДМСО, метансульфонилхлорида и ДМСО или тетрагидротиоафен-S-оксида, толуолсульфонилбромид и ДМСО, ангидрида трифторметансульфонил (triflic

ангидрид) и ДМСО, пентахлорида фосфора и ДМСО, диметилфосфорилхлорида и ДМСО и изобутилхлорформиата и ДМСО. Условия окисления описаны Reetz и др. [Angew Chem., 99, p. 1186 (1987)], Angew Chem. Int. Ed. Engl., 26, p. 1141, 1987), применявшими оксалилхлорид и ДМСО при температуре -78 °С.

Предпочтительный способ окисления, описанный в этом изобретении, использует комплекс трехокись серы - пиридин, триэтиламин и ДМСО при комнатной температуре. Эта система дает отличные выходы желаемого хирального защищенного аминокальдегида, годного к употреблению, не нуждающегося в очистке, то есть нет необходимости чистить килограммы промежуточных веществ с помощью хроматографии и крупномасштабные операции становятся менее опасными. Протекание реакции при комнатной температуре также уменьшает потребность в использовании низкотемпературного реактора, который делает процесс более удобным для коммерческого производства. Реакция может быть проведена в атмосфере инертного газа, такого как азот или аргон, или в нормальном или сухом воздухе, при атмосферном давлении или в герметичном реакционном сосуде при избыточном давлении. Предпочтительной является атмосфера азота. Альтернативные основания амина включают, например, три-бутиламин, триизопропиламин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, азабициклононан, диизопропилэтиламин, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, N,N-диметиламинопиридин или смеси этих оснований. Триэтиламин является предпочтительным основанием.

Альтернативы чистому ДМСО как растворителю включают смеси ДМСО с непротонными или галогенированными растворителями, такими как тетрагидрофуран, этилацетат, толуол, ксилол, дихлорметан, этилендихлорид и тому подобное. Биполярные апротонные соразтворители включают ацетонитрил, диметилформамид, диметилацетамид, ацетамид, тетраметилмочевину и ее циклический аналог, N-метилпирролидон, сульфолан и тому подобное. Предпочтительнее, чем N,N-дибензилфенилаланинол как предшественник альдегида, описанные выше производные фенилаланинола могут быть использованы для получения соответствующего N-монозамещенного [или R¹ или R² = H] или N,N-незамещенного альдегида.

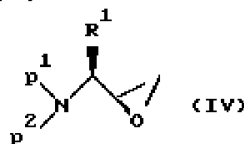
Дополнительно, гидридное восстановление амида или эфирных производных соответствующих алкила, бензила или циклоалкенила азотзащищенного фенилфенилаланина, замещенного фенилаланина или циклоалкильного аналога производного фенилаланина может быть проведено для обеспечения получения соединения в соответствии с формулой III. Перенос гидрида является дополнительным способом синтеза альдегида в условиях, когда исключена конденсация альдегида, сравни, Oppenauer Oxidation.

Альдегиды, используемые в процессе, могут также быть получены путем

восстановления защищенного фенилаланина и аналогов фенилаланина, или их амидов, или производных эфиров с помощью, например, натриевой амальгамы с HCl в этаноле, или лития, или натрия, или калия, или кальция в аммиаке. Температура реакции может находиться в интервале примерно от -20°C до примерно 45°C и предпочтительно примерно от 5°C до примерно 25°C. Два дополнительных способа получения азотзащищенного альдегида включают окисление соответствующего спирта с хлорной известью в присутствии каталитического количества свободного радикала 2,2,6,6-тетраметил-1-пиридилокси. Во втором способе окисление спирта до альдегида осуществляется с помощью каталитического количества тетрапропиламмонийперрутината в присутствии N-метилморфолин-N-оксида.

Альтернативно, хлористо-водородное производное защищенного фенилаланина или производного фенилаланина, как описано выше, может быть восстановлено водородом в присутствии катализатора, такого как Pd на карбонате бария или сульфате бария, в присутствии и или отсутствие дополнительного нормализующего катализатора агента, такого как сера или тиол (Rosenmund Reduction).

Важным аспектом данного изобретения является реакция, включающая добавление хлорметиллития или бромметиллития к альфа-аминоальдегиду. Хотя добавление хлорметиллития или бромметиллития к альдегидам известно, главным является непрерывность синтеза *in situ* и сопровождающееся добавлением таких реагентов к рацемическим или хиральным аминокальдегидам в условиях, описанных далее, для получения аминоксидов формулы



является новым. Добавление хлорметиллития или бромметиллития к хиральному аминокальдегиду в этом процессе является высокодистереоселективным. Хлорметиллитий или бромметиллитий производится *insitu* при реакции дигалоидметана и n-бутиллития. Приемлемые метилирующие галоидметаны включают хлоридметан, бромхлорметан, дибромметан, диодметан, бромфторметан и тому подобное. Эфир сульфокислоты дополнительного продукта, например, от бромида водорода до формальдегида, является также метилирующим агентом. Тетрагидрофуран является предпочтительным растворителем, однако альтернативные растворители, такие как толуол, диметоксиэтилен (ДМЭ), этилендихлорид (ЭДС), метилхлорид (МЕ) или трет-бутилметилэтиловый эфир (ТБМЭ) могут быть использованы как чистые растворители или как смеси. Диполярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, ДМФ, N-метилпирролидон используются в качестве растворителей или как часть смешанного растворителя. Реакция может проводиться в атмосфере инертного газа, такого как азот

или аргон. *n*-бутиллитий может быть заменен другим металлоорганическим реагентом, таким как метиллитий, трет-бутиллитий, втор-бутиллитий, фениллитий, фенилнатрий и тому подобное. Металлоорганические реагенты обычно используют в виде растворов в таких растворителях, как гексан, толуол и тому подобное. Металлический литий также применяют для производства галоидметаллического реагента. Он может также быть добавлен как готовый препарат или предварительно обработанный или активированный, например, растворителем, нафталидом лития, ультразвуком, насечкой, измельчением, уменьшением и/или удалением гидроокиси лития. Получение галоидметилена в соответствии с настоящим изобретением может быть произведено при температуре в диапазоне примерно от -80°C до 0°C, но предпочтительно в диапазоне примерно от -60°C до -10°C. Наиболее предпочтительные температуры реакции лежат в диапазоне от -40°C до -15°C. Реагенты могут быть добавлены поодиночке или одновременно как будет обсуждаться ниже. Предпочтительным давлением реакции является атмосферное, однако избыточное давление полезно при определенных условиях, таких как высокая влажность окружающей среды. Отрицательное давление может быть использовано и может оказаться полезным, например, для продвижения реагентов, реакционных смесей или растворов из одного сосуда в другой или между дополнительными системами. Атмосферой реакции обычно служит инертный газ или газовая смесь, такая как азот, гелий или аргон.

Добавление *n*-бутиллития к дигалоидметану, такому как BrCH_2Cl , и раствору альдегида (III) является чрезвычайно экзотермической реакцией. В случае периодической или постадийной системы добавления как описано ранее в известной области, скорость добавления *n*-BuLi лимитирована, например, способностью системы охлаждения поддерживать постоянную температуру и избегать неоднородного распределения температуры. Как результат, практикуется пошаговое добавление, например, *n*-бутиллития к другим реагентам и процесс требует частого, утомительного относительно малого добавления этого реагента. Для многокилограммового получения общее время добавления может превышать 24 часа. Использование металлического лития требует подготовки и обработки твердого вещества. Добавление твердого металла к галоидному реагенту может приводить к частому открытию и закрытию реакционных сосудов, выделению тепла и образованию точек перегрева в реакционном сосуде или реакционном растворе и на поверхности металла, что является причиной разницы в скоростях между периодическими и/или отдельными стадиями добавления. Эти отклонения и трудности могут происходить или в ходе или между подготовками (загрузками) или во время одинаковых подготовок или загрузок. Также фактически невозможно обеспечить точное число химических эквивалентов чистого металла для полного и точного завершения реакции с галоидалкильным или дигалоидалкильным

реагентом. Как правило, эти факторы могут сделать систему с использованием металлического реагента неудобной, дорогой и аварийной особенно в крупномасштабной системе. Новый непрерывный процесс синтеза *in situ* согласно данному изобретению обеспечивает улучшенное получение эпоксида (IV) или по меньшей мере достоверно сравнимое по выходу, по безопасности и простоте операций. Способ также допускает более эффективное и поэтому уменьшенное использование этих дорогих реагентов. Пример устройства для выполнения непрерывного *in situ* процесса синтеза согласно данному изобретению включает реактор А, который обеспечивает перемешивание при наличии или отсутствии контролируемой атмосферы и/или поддержании комнатной температуры, требуемого охлаждения или нагревания. Из реактора А реагент или реагенты при наличии или отсутствии растворителя (предпочтительно альдегида (III) с небольшим количеством реагента дигалоидметана) закачивают (механически, с помощью разницы в давлении газа или самотеком за счет гравитации) или сливают сифоном в зону перемешивания, включающую смеситель В или включающую смеситель В и смеситель В', который в значительной степени похож на смеситель В и подсоединен так же, как смеситель В к реактору А. Смеситель В и смеситель В' могут быть взаимосвязаны или взаимодействовать последовательно или в параллель. Смеситель В и/или В' могут работать при низкой, высокой или комнатной температуре, имеет контролируемую атмосферу, могут содержать устройства для увеличения перемешивания с помощью механических средств, таких как лопатки или лопасти, какие используются в колбах Нортон, обеспечивая статическое перемешивание благодаря вводу реагента в систему, обеспечивая механическое перемешивание или системы перемешивания или по желанию комбинацию способов перемешивания. Смесители также могут использовать способ и устройство, такое как обсуждаемое выше для реактора А, которое позволяет добавлять новый реагент или реагенты и/или дополнительное количество ранее или в настоящее время используемого реагента или смеси реагентов непосредственно в смесители. Выход из смесителя В и/или смесителя В' в реактор В обеспечивается любым из способов, обсуждаемых выше. Реактор В может быть оборудован как реактор А, например, для нагревания или охлаждения реакционной смеси и оборудован для добавления реагентов или растворителей, как это требуется для продолжения химического синтеза или исследования реакции химического синтеза для получения желательного промежуточного или конечного продукта.

Имеются отдельные способы выполнения непрерывного процесса синтеза *in situ* для получения эпоксида IV. Например, металлоорганический реагент может быть непрерывно добавлен в смесь дигалоидметана и альдегида III, к металлоорганическому реагенту может быть непрерывно добавлен и, независимо, дигалоидметан может быть непрерывно

добавлен к альдегиду III, металлоорганический реагент может быть непрерывно добавлен и дополнительно дигалоидметан может быть непрерывно добавлен к смеси дигалоидметана и альдегиду III, смесь металлоорганического реагента и дигалоидметана может быть непрерывно добавлена к альдегиду III, отдельный поток металлоорганического реагента, дигалоидметан и альдегид могут быть непрерывно перемешаны с использованием одного смесителя или металлоорганического реагента и дигалоидметана и альдегид могут быть непрерывно перемешаны с использованием двух смесителей. Как было указано ранее, предпочтительно альдегид залит с по меньшей мере частью дигалоидметанового реагента и затем непрерывно добавляют металлоорганический реагент, в общем с одновременным добавлением дигалоидметана, для непрерывного синтеза *in situ* галоидметиллитиевого реагента. Предпочтительнее, чем использование предварительно обработанного металлоорганического реагента, также может быть использована смесь металла и органического галоида. Например, таковым является использование *n*-бутилбромида и металлического лития. Предпочтительный процесс для осуществления данного изобретения включает непрерывное перемешивание металлоорганического реагента, например *n*-бутиллития, с образованием заранее смеси альдегида III и дигалоидметана. Другие сочетания будут поняты квалифицированными специалистами в данной области.

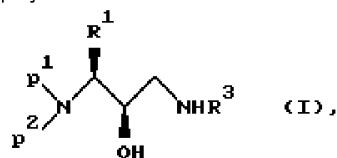
Альтернативные способы перехода к эпоксидам данного изобретения включают замену на другие виды заряженных предшественников метилинирования, которые затем обрабатывают щелочью до получения исходного аниона. Примеры этих видов включают триметилсульфоксонийтозилат или трифлат, галоид тетраметиламмония, галоид метилфенилсульфония, где галоид является хлором, бромом или йодом.

Превращение альдегидов формулы III в их эпоксипроизводное осуществляется также за множество шагов. Например, добавление аниона тиоанизола, приготовленного, например, из бутил или ариллитиевого реагента, к защищенному аминокальдегиду, окисление полученного защищенного аминосульфидного спирта хорошо известными окисляющими агентами, такими как перекись водорода, трет-бутилгипохлорит, хлорная известь или периодат натрия с получением сульфоксида. Алкилирование сульфоксида, например, с метилйодидом или бромидом, метилтозилатом, метилмезилатом, метилтрифлатом, этилбромидом, изопропилбромидом, бензилхлоридом и тому подобное в присутствии органического или неорганического основания. В другом случае защищенный аминосульфидный спирт может быть алкилирован, например, с алкилирующими агентами раньше с получением солей сульфония, которые далее превращаются в эпоксиды при обработке трет-амином или минеральными основаниями.

Желательный эпоксидный продукт при использовании предпочтительных условий

изобретения имеет диастереоселективность в количественном отношении по меньшей мере как 85:15 (S:R). Продукт может быть очищен с помощью хроматографии для получения диастереомерно и энантиомерно чистого продукта, но продукт более традиционно используется непосредственно, без очистки, для получения ингибиторов ВИЧ-протеазы.

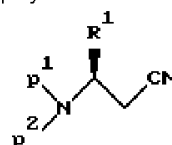
Эпоксид затем реагирует в приемлемой системе растворителей с равным количеством или предпочтительно с избытком амина (R^3NH_2) с образованием аминспирта формулы I



где R^3 определен выше.

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, например от примерно $10^\circ C$ до примерно $100^\circ C$, но предпочтительной, хотя в этом нет необходимости, проведена при температуре, при которой растворитель начинает возвращаться обратно при кипении. Приемлемыми системами растворителей являются те, в которых растворителем является спирт, такой как метанол, этанол, изопропанол и тому подобное, эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное, и толуол, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид и их смеси. Предпочтительным растворителем является изопропанол. Типичные амины, соответствующие формуле (R^3NH_2), включают бензиламин, изобутиламин, *n*-бутиламин, изопентиламин, изоамиламин, циклогексанметиламин, нафталинметиламин и тому подобное. В некоторых случаях амин (R^3NH_2) сам по себе может быть использован как растворитель, такой как изобутиламин.

В другом случае защищенный аминокальдегид формулы III может также быть обработан цианистой солью, такой как цианистый натрий или цианистый калий с образованием хирального циангидрина формулы

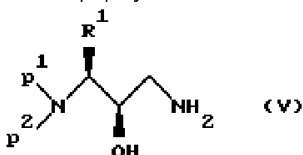


Предпочтительно энхансер скорости реакции, такой как бисульфат натрия, используется для повышения скорости образования циангидрина. В ином случае триметилсилилнитрил может быть использован для образования промежуточного триметилсилилоксициана, который может быть легко гидролизован до цианогидрина.

Реакция может быть проведена при температурах между примерно -5 и $5^\circ C$, но предпочтительно между примерно 0 и $5^\circ C$. Желательная форма цианогидрина при использовании цианистого натрия и бисульфата натрия имеет диастереоселективность в количественном отношении по меньшей мере как 82:12 (S:R). Продукт может быть очищен с помощью

хроматографии для получения диастереомерно и энантиомерно чистого продукта.

Цианогруппа может быть восстановлена до амина формулы V



Восстановление можно проводить различными восстанавливающими реагентами путем переноса гидрида, восстановления с использованием металла и каталитического гидрирования, хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области. Примеры гидридных реагентов при наличии и отсутствии тяжелого металла(ов) или солей тяжелых металлов как дополнительных реагентов включают алюмогидрид лития, три-трет-бутоксисалюмогидрид лития, триметоксисалюмогидрид лития, гидрид алюминия, диборан (или боран), боран/ТГФ, боран/диметилсульфид, боран/пиридин, боргидрид натрия, боргидрид лития, боргидрид натрия/соли кобальта, боргидрид натрия/никель Риней, боргидрид натрия /уксусная кислота и тому подобное.

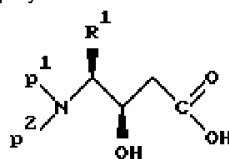
Для большинства активных гидридов растворители для реакции включают ТГФ, диэтиловый эфир, диметоксиэтан, диглим, толуол, гептан, циклогексан, метилтретбутиловый эфир и тому подобное. При использовании для восстановления таких реагентов, как натрий боргидрид, растворители или смеси растворителей в дополнение к непротонным растворителям, перечисленным выше, могут включать этанол, н-бутанол, трет-бутиловый спирт, этиленгликоль и тому подобное. При восстановлении с использованием металла применяют, например, натрий и этанол. Температуры реакции могут варьироваться между температурой кипения с обратным стоком растворителя и -20 °С. Инертная атмосфера азота или аргона обычно предпочтительна особенно в том случае, когда есть вероятность появления горючего газа или растворителя. Каталитическое гидрирование (металлический катализатор плюс газообразный водород) может быть проведено в указанных выше растворителях с металлами или солями металлов, такими как никель, хлорид палладия, платина, родий, окись платины или палладий на углеводе и другими катализаторами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Эти катализаторы могут быть также модифицированы, например, фосфиновыми лигандами, серой и серусодержащими соединениями или аминами, такими как хинолин. Гидрирование можно проводить при атмосферном давлении или при повышенном давлении до примерно 1500 пси (10,334 • 10⁶ Па) при температурах между 0°С и примерно 250°С. Наиболее предпочтительным восстанавливающим реагентом является диборантетрагидрофуран, предпочтительно при комнатной температуре в атмосфере азота и при атмосферном давлении.

Амин формулы V может затем

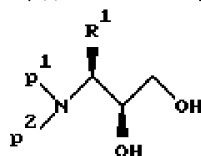
взаимодействовать с R³L, где L есть уходящая группа, выбранная из галоида, тозилата и тому подобного, и R³ представляет алкил, алкенил, алкинил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, аралкил и гетероаралкил. Альтернативно первичная аминогруппа формулы V может вступать в реакцию восстановительного

алкилирования с альдегидом для введения R³ группы. Например, когда R³ является изобутиловой группой, обработка соединения формулы V изобутиральдегидом в условиях восстановительного аминирования позволяет получить желаемое соединение формулы I. Аналогично, когда R³ является изоамиловой группой, обработка соединения формулы V изовалеральдегидом в условиях восстановительного аминирования позволяет получить желаемое соединение формулы I. Другие альдегиды могут быть использованы для введения различных R³ групп. Восстановительное аминирование может проводиться при различных условиях реакции, хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области. Например, восстановительное аминирование соединения формулы V альдегидом может производиться восстанавливающим агентом, таким как натрийцианоборгидрид или натрийборгидрид в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран и тому подобное. Альтернативно восстановительное аминирование может проводиться с использованием водорода в присутствии катализатора, такого как палладий или платина на углеводе, или в присутствии других металлических катализаторов, известных квалифицированным специалистам в данной области, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол тетрагидрофуран, этилацетат, толуол и тому подобное.

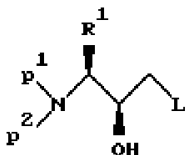
В альтернативном случае амин формулы I может быть получен при восстановлении защищенной аминокислоты следующей формулы



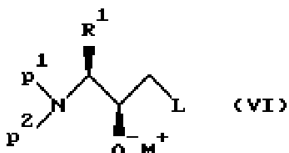
(коммерчески доступной из Nippon Kayaku, Japan) до соответствующего спирта формулы



Восстановление может выполняться с помощью различных восстанавливающих реагентов и условий. Предпочтительным восстанавливающим реагентом является диборантетрагидрофуран. Далее спирт может превращаться в уходящую группу (L') при тозилровании, мезилировании или превращается в галоидную группу, такую как хлоро или бромид.



Окончательно, покидающая группа (L') реагирует с R³NH₂, как описано выше, с образованием аминок спирта формулы I. В альтернативном случае щелочная обработка спирта может привести к образованию аминоксиды формулы IV. Ценным промежуточным продуктом в этом процессе является металлическая соль спирта



структуры VI. Предпочтительным металлом M⁺ является литий, когда соль образуется в безводных условиях, но удовлетворительными являются натрий и калий. Любая из этих солей и также соли четвертичного аммония являются удовлетворительными, когда реакция проводится в условиях с использованием протонного растворителя или соразтворителя. Термин протонный растворитель включает воду. Металл также может быть нести двойной заряд, таким как производные кальция, магния, меди и тому подобное. Нужно отметить, что структура VI также, как полагают, является промежуточным веществом в непрерывном процессе образования галоидметиллитиевого реагента и в реакции с альдегидом, обсуждаемой ниже.

Вышеуказанная подготовка аминок спирта формулы I применима как к смеси оптических изомеров, так и для растворимых соединений. Если желателен отдельный оптический изомер, он может быть получен путем выбора стартового материала, например L-фенилаланина, D-фенилаланина, L-фенилаланинола, D-фенилаланинола, D-гексагидрофенилаланинола и тому подобное, или результат может достигаться на промежуточном или конечном этапе. Хиральные добавки, такие как один или два эквивалента камфорной сульфокислоты, лимонной кислоты, камфорной кислоты, 2-метоксифенилуксусной кислоты и тому подобной, могут быть использованы для образования солей, эфиров или амидов соединений согласно изобретению. Полученные соединения или их производные могут быть кристаллизованы или выделены хроматографически с помощью или хиральной или нехиральной колонки, как это хорошо известно квалифицированным специалистам в данной области. Дополнительным преимуществом данного процесса является то, что материалы проходят через указанные выше стадии обработки без очистки промежуточных продуктов. Однако, если желательна очистка, полученные промежуточные продукты могут быть выделены и сохранены в чистом виде.

Описанный здесь практический и эффективный синтез успешно промасштабирован для получения больших количеств промежуточных веществ для

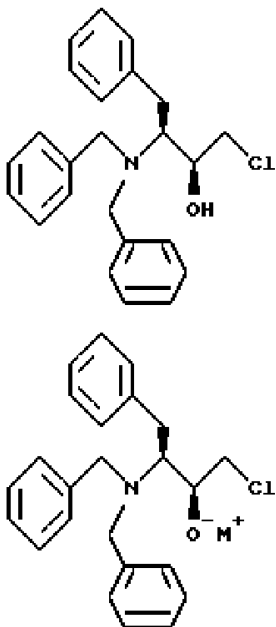
получения ингибиторов ВИЧ-протеазы. Он дает особые преимущества для многокилограммовых производств: (1) он не требует использования опасных реагентов, таких как диазометан, (2) очистка хроматографией не требуется, но может быть осуществлена, (3) синтез является быстрым и эффективным, (4) он использует недорогие и легко доступные коммерческие реагенты и (5) он позволяет получить альфа-аминоксиды с удовлетворительной энантиомерной чистотой. В частности, согласно изобретению данный способ позволяет получить энантиомерно чистый эпоксид, как это необходимо для подготовки энантиомерно чистых промежуточных продуктов для дальнейшего синтеза ингибиторов ВИЧ-протеазы. Также предполагается, что данное изобретение позволит более эффективно использовать дигалоидметан и металлоорганические реагенты для пошагового способа добавления, ранее используемого в данной области.

Новый непрерывный процесс синтеза *in situ* имеет определенные дополнительные преимущества, которые особенно ценны, когда применяются для крупномасштабного многокилограммового производства. Он устраняет частое периодическое добавление реагентов, таким образом отнимая меньше времени у химика. Он также требует меньше времени для мониторинга реакции(ий). В непрерывном процессе синтеза *in situ* согласно изобретению контроль температуры реакционного сосуда или сосудов (смесителей), в которых происходит перемешивание реагента, производится намного легче и менее дорого с тех пор, как использованы маленькие емкости. Не требуются большие, дорогие низкотемпературные реакторы благодаря быстрому, непрерывному потоку альдегида (III) и образованию *in situ* галоидметиллитиевого реагента. Улучшения в температурном контроле также дают возможности дополнительного выбора относительно температур и скоростей.

Аминоксиды получены с использованием следующей процедуры, как показано на схеме II, приведенной в конце описания. На схеме II показан синтез эпоксида, хирального N, N, α-S-трис(фенилметил)-28-оксиранметанам ина. В качестве исходного продукта для синтеза используют L-фенилаланин. Альдегид готовят за три стадии из L-фенилаланина или фенилаланинола. L-фенилаланин превращается в N,N-бензиловый эфир дибензиламиновой кислоты с помощью бензилбромида в водной среде. Восстановление бензилового эфира проводят с помощью гидрида диизобутилалюминия (ДИБАЛ-Н) в толуоле. Вместо очистки хроматографией продукт очищают добавлением кислоты для остановки реакции (соляная кислота), соль гидрохлорида отфильтровывают в виде белого твердого вещества и затем выделяют путем кислотной/щелочной экстракции. После одной перекристаллизации получается химически и оптически чистый спирт. В ином случае и предпочтительно спирт можно получить за одну стадию с процентным содержанием на выходе 88% путем бензилирования L-фенилаланинола с помощью

бензилбромид в водной среде. Окисление спирта до альдегида также модифицировано с учетом более пригодных операций для проведения крупномасштабного синтеза. Вместо стандартных процедур Swern, использующих оксалилхлорид и ДМСО в метиленхлориде при низких температурах (очень экзотермическая реакция), применяют трехокись серы - пиридин/ДМСО (Parikh, J., Doering, W., J. Am. Chem. Soc., 89, p. 5505, 1967), который может быть удобным для работы при комнатной температуре для получения отличных выходов желаемого альдегида с высокой химической и энантиомерной чистотой и который не требует очистки.

В настоящем изобретении хлорметиллитий или бромметиллитий образуется *in situ* из хлоридметана (или бромхлорметана) или дибромметана и *n*-бутиллития при температуре в диапазоне от -80°C до примерно -0°C в ТГФ в присутствии альдегида. Предпочтительные температуры лежат в диапазоне между -60 и -10°C. Наиболее предпочтительные температуры реакции находятся между -40 и -15 °C. Продуктами этой реакции, как полагают, являются



хлоргидрин и/или его литиевая соль, как показано выше. Соль металла является начальным продуктом и промежуточным в результате добавления галоидметилметаллоорганического реагента к альдегиду. Он также является промежуточным продуктом в процессе превращения галоидгидрина в эпоксид. Желаемый хлоргидрин или бромгидрин образуется, что подтверждается с помощью ТЖХ анализов. После нагревания до комнатной температуры получают желаемый эпоксид с диастереоселективностью в отношении 85:15 (S:R). Продукт может быть очищен хроматографически для получения диастереомерно чистого продукта в виде бесцветного масла, но более общепринято использование без очистки.

Схема II также показывает пример получения ценной мочевины, такой как соединение (9). Такой же промежуточный продукт (10) может быть использован в

аналогичных условиях для получения новых ценных сульфонамидов, как показано в примере 33.

Схема III, приведенная в конце описания, иллюстрирует получение 5 аминопропилмочевины (9) с использованием смешанного защищенного амина фенилаланинола, где ВОС является *t*-бутоксикарбонилем и Вп является бензилом.

Схема IV, приведенная в конце описания, иллюстрирует альтернативное получение 10 аминоэпоксида (5) с использованием иллада серы.

Аминопропилмочевину (9) также получают с использованием процедуры, проиллюстрированной на схеме V, приведенной в конце описания. На схеме V смешанный защищенный амин фенилаланинала, где ВОС является *t*-бутоксикарбонилем и Вп является бензилом, реагирует с цианистым калием для образования желаемого стереоизомерного циангидрина (12) с высоким выходом. В дополнение к стереоспецифичности реакции цианогидрина этот процесс имеет дополнительное преимущество благодаря своей простоте и меньшей стоимости, потому что нет необходимости снижать температуру ниже чем -5°C.

Аминомочевина (9) была также получена с использованием процедуры, проиллюстрированной на схеме VI, приведенная в конце описания.

30 Реакция на схеме VI требует только одной защитной группы, ВОС, для амина гидроксиаминовой кислоты. Эта процедура имеет преимущества благодаря желаемой стереохимии бензильных и гидроксигрупп, имеющих исходном продукте. Таким образом, хиральность не должна вводиться, что позволяет избежать потери материала, обусловленной приготовлением диастереомеров. Приведенная выше схема иллюстрирует реакцию замещенного 40 1-амино-2-гидрокси-3-(защищенный) амино-4-замещенный-бутандиамина с изоцианатом для получения мочевины как ключевого промежуточного продукта для получения ингибиторов ВИЧ-протеазы. Обработка, например, замещенных 45 1-амино-2-гидрокси-3-(защищенный)амино-4-замещенный-бутандиаминов сульфонилхлоридом дает ключевое промежуточное вещество в синтезе ингибиторов сульфонамидной ВИЧ-протеазы.

ПРИМЕР 1

50 β -2- [бис(фенилметил)амино]бензолпропанол
Способ 1:
Стадия 1: Бензилирование L-фенилаланина
55 Раствор L-фенилаланина (50,0 г, 0,302 моль), гидроксида натрия (24,2 г, 0,605 моль) и карбоната калия (83,6 г, 0,605 моль) в воде (500 мл) нагревают до 97°C. Бензилбромид (108,5 мл, 0,605 моль) медленно добавляют (время добавления 25 мин). Смесь перемешивают при 97°C 30 минут в атмосфере азота. Раствор охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют толуолом (2x250 мл). Объединенные органические слои промывают водой и соляным раствором, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до масла. Идентичность

продукта была подтверждена следующим образом. Аналитическая тонкослойная жидкостная хроматография (ТЖХ) (10% этилацетат/гексан, силикагель) показал, что основная компонента при значении $R_f=0,32$ является целевым трибензилированным соединением,

N,N-бис(фенилметил)-L-фенилаланинфенилметилэтилового эфира. Это соединение может быть очищено хроматографией на колонках (силикагель, 15% этилацетат/гексаны). Обычно продукт является достаточно чистым для прямого использования на следующей стадии без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР спектр согласуются с опубликованными литературными данными. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,00 и 3,14 (ABX-система, 2H, $J_{\text{AB}}=14,1$ Гц, $J_{\text{AX}}=7,3$ Гц и $J_{\text{BX}}=5,9$ Гц), 3,54 и 3,92 (AB-система, 4H, $J_{\text{AB}}=13,9$ Гц), 3,71 (t, 1H, $J=7,6$ Гц), 5,11 и 5,23 (AB-система, 2H, $J_{\text{AB}}=12,3$ Гц) и 7,18 (m, 20H). EIMS: m/z 434 (M-1).

Стадия 2: β S-2-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанола из ДИБАЛ восстановления N,N-бис(фенилметил)-L-фенилаланинфенилметилового эфира.

Бензилированный фенилаланинфенилметилэтиловый эфир (0,32 моль) со стадии 1 растворяют в толуоле (750 мл) и охлаждают до -55°C . 1,5 M раствора ДИБАЛ в толуоле (443,9 мл, 0,666 моль) добавляют со скоростью, необходимой для поддержания температуры между -55 и -50°C (время добавления 1 час). Смесь перемешивают 20 минут в атмосфере азота и затем останавливают реакцию при -55°C медленным добавлением метанола (37 мл). Холодный раствор затем выливают в холодный (5°C) 1,5 N раствор HCl (1,8 л). Осажденный твердый осадок (приблизительно 138 г) отфильтровывают и промывают толуолом. Твердое вещество суспендируют в смеси толуола (400 мл) и воды (100 мл). Смесь охлаждают до 5°C и обрабатывают 2,5 N NaOH (186 мл) и затем перемешивают при комнатной температуре до растворения твердого вещества. Слой толуола отделяют от водной фазы и промывают водой и соляным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до объема 75 мл (89 г). Этилацетат (25 мл) и гексан (25 мл) добавляют к остатку после чего целевой спиртовой продукт начинает кристаллизоваться. Через 30 мин добавляют дополнительно 50 мл гексана для ускорения дальнейшей кристаллизации. Твердое вещество отфильтровывают и промывают 50 мл гексана для получения 34,9 г первого выхода продукта. Второй выход продукта (5,6 г) выделяют повторным фильтрованием маточного раствора. Оба выхода объединяют и перекристаллизовывают из этилацетата (20 мл) и гексана (30 мл) для получения 40 г β S-2-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанола, 40% выход в расчете на L-фенилаланин. Дополнительные 7 г (7%) продукта могут быть получены путем перекристаллизации концентрированного маточного раствора. Тонкослойная жидкостная хроматография (ТЖХ) продукта $R_f=0,23$ (10% этилацетат/гексан, силикагель). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,44 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,33

(m, 1H), 3,48 и 3,92 (AB-система, 4H, $J_{\text{AB}}=13,3$ Гц), 3,52 (m, 1H) и 7,23 (m, 15H); $[\alpha]_D^{25} +42,4$ (с 1,45, CH_2Cl_2); DSC $77,67^\circ\text{C}$. Анал. выч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}$: C 83,43; H 7,60; N 4,23. Найдено: C 83,43; H 7,59; N 4,22. Высокоэффективная жидкостная хроматография { ВЭЖХ} на хиральной стационарной фазе: колонка (250x4,6 мм в диаметре) ISP циклически связанный, подвижная фаза: метанол/триэтил аммоний-ацетатный буфер pH 4,2 (58:42, объем/объем), скорость потока 0,5 мл/мин, определение детектором при 250 нм и температуре 0°C . Время разделения 11,25 мин, время разделения для целевого продукта энантиомера 12,5 мин.

Способ 2:

Получение β S-2-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанола путем N,N-дибензилирования L-фенилаланинола: L-фенилаланинол (176,6 г, 1,168 моль) добавляют к перемешиваемому раствору карбоната калия (484,6 г, 3,506 моль) в 710 мл воды. Смесь нагревают до 65°C в атмосфере азота. Раствор бензилбромид (400 г, 2,339 моль) в 3A этаноле (305 мл) добавляют со скоростью, необходимой для поддержания температуры между -60 и -68°C . Двухфазный раствор перемешивают 55 минут при 65°C и затем оставляют охлаждаться до 10°C при сильном перемешивании. Маслянистый продукт отвердевает в виде малых гранул. Продукт разбавляют 2,0 л водопроводной воды и перемешивают 5 минут до растворения неорганических продуктов. Продукт выделяют фильтрацией при пониженном давлении и промывают водой до pH 7. Полученный сырой продукт сушат на воздухе всю ночь для получения полусухого твердого вещества (407 г), которое перекристаллизовывают из 1,1 л этилацетата/гептана (1:10 по объему). Продукт выделяют фильтрацией (при -8°C), промывают с 1,6 л холодным (-10°C) этилацетатом/гептаном (1: 10 по объему) и сушат воздухом до получения 339 г (выход 88%) β

S-2-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанола, точка плавления $71,5-73,0^\circ\text{C}$. Больше продукта, если необходимо, можно получить из маточного раствора. Дополнительная аналитическая характеристика была идентична соединению, полученному как описано в способе 1.

ПРИМЕР 2

α S-2-

[бис(фенилметил)амино]бензолпропанальдегида

Способ 1:

β

S-2-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанола (200 г, 0,604 моль) растворяют в триэтиламин (300 мл, 2,15 моль). Смесь охлаждают до 12°C и добавляют раствор комплекса триокись серы/пиридин (380 г, 2,39 моль) в ДМСО (1,6 л) со скоростью, необходимой для поддержания температуры между $8-17^\circ\text{C}$ (время добавления 1 час). Раствор перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере азота 1,5 часа, время завершения реакции определяют анализом ТЖХ (33% этилацетат/гексан, силикагель).

Реакционную смесь охлаждают ледяной водой и останавливают реакцию 1,6 л холодной воды (10-15°C) через 45 минут. Полученный раствор экстрагируют с этилацетатом (2,0 л), промывают 5% лимонной кислотой (2,0 л) и соляным раствором (2,2 л), сушат над MgSO₄ (280 г) и фильтруют. Растворитель отгоняют на роторном испарителе при 35-40°C и затем сушат в вакууме до получения 198,8 г αS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанальдегида в виде бледно-желтого масла (99,9%). Полученный сырой продукт достаточно чист для непосредственного использования на следующей стадии без очистки. Аналитические данные по соединению согласуются с опубликованными литературными данными. $[\alpha]_D^{25} = -92,9^\circ$ (с 1,87, CH₂Cl₂); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,94 и 3,15 (ABX-система, 2H, J_{AB}=13,9 Гц, J_{AX}=7,3 Гц и J_{BX}=6,2 Гц), 3,56 (t, 1H, 7,1 Гц), 3,69 и 3,82 (AB-система, 4H, J_{AB}=13,7 Гц), 7,25 (m, 15 H) и 9,72 (s, 1H); HRMS подсчитано для (M+1) C₂₃H₂₄NO 330,450, найдено: 330,1836. Анал. выч. для C₂₃H₂₃ON: C 83,86; H 7,04; N 4,25. Найдено: C 83,64; H 7,42; N 4,19. ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе: (S,S) Pirkle-Whelk-0 1 колонка (250x4,6 мм в диаметре), подвижная фаза: гексан/изопропанол (99,5:0,5, объем/объем), скорость протока 1,5 мл/мин, определение ультрафиолетовым детектором при 210 нм, время разделения для целевого S-изомера 8,75 мин, время разделения для R-энантиомера 10,62 мин.

Способ 2: Раствор оксалилхлорида (8,4 мл, 0,096 моль) в дихлорметане (240 мл) охлаждают до -74°C. Раствор ДМСО (12,0 мл, 0,155 моль) в дихлорметане (50 мл) медленно добавляют затем со скоростью, необходимой для поддержания температуры -74°C (время добавления 1,25 часа). Смесь перемешивают 5 мин с последующим добавлением раствора βS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанола (0,074 моль) в 100 мл дихлорметана (время до 20 мин, температура от -75 до -68°C). Смесь перемешивают при -78°C 35 минут в атмосфере азота. Триэтиламин (41,2 мл, 0,295 моль) добавляют затем в течение 10 мин (температура от -78 до -68°C), за которые соль аммония осаждается. Холодную смесь перемешивают 30 мин и затем добавляют воду (225 мл). Слой дихлорметана отделяют от водной фазы и промывают водой, соляным раствором, сушат над сульфатом магния фильтруют и концентрируют. Остаток разбавляют этилацетатом и гексаном и затем фильтруют для дальнейшего удаления соли аммония. Фильтрат концентрируют до получения αS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанальдегида. Альдегид переносят на следующую стадию без очистки.

Способ 3:

К смеси 1,0 г (3,0 ммоль) βS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанола 0,531 г (4,53 ммоль) N-метилморфолина, 2,27 г молекулярных сит (4A) и 9,1 мл ацетонитрила добавляют 53 мг (0,15 ммоль) тетрапропиламмония

перрутената (TRAP). Смесь перемешивают 40 минут при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в 15 мл этилацетата, фильтруют через пластину силикагеля. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения продукта, содержащего приблизительно 50% αS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанальдегида в виде бледно-желтого масла.

Способ 4:

К раствору 1,0 г (3,02 ммоль) βS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанола в 9,0 мл толуола добавляют 4,69 мг (0,03 ммоль)

2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидиноокси, свободный радикал (ТЕМПО), 0,32 г (3,11 ммоль) бромид натрия, 9,0 мл этилацетата и 1,5 мл воды. Смесь охлаждают до 0°C и водный раствор 2,87 мл 5% бытовой хлорной извести, содержащей 0,735 г (8,75 ммоль) бикарбоната натрия и 8,53 мл воды добавляют медленно в течение 25 минут.

Смесь перемешивают при 0°C в течение 60 минут. Делают две большие добавки (1,44 мл каждая) хлорной извести с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Двухфазную смесь можно разделить. Водный слой экстрагируют дважды 20 мл этилацетата. Объединенный органический слой промывают 4,0 мл раствора, содержащего 25 мг йодида калия и воду (4,0 мл), 20 мл 10% водного раствора тиосульфата натрия и затем соляным раствором. Органический раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 1,34 сырого масла, содержащего небольшое количество желаемого альдегида, αS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанальдегида.

Способ 5: В соответствии с методикой, описанной в примере 2 (способ 1), за исключением того, что используют 3,0 эквивалента комплекса триоксида серы - пиридина был выделен со сравнимыми выходами αS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанальдегид.

ПРИМЕР 3

N,N,αS-трис

(фенилметил)-2S-оксиранметанамин

Способ 1:

Раствор αS-2-[бис(фенилметил)амино]бензопропанальдегида (191,7 г, 0,58 моль) и хлоридметана (56,4 мл, 0,77 моль) в тетрагидрофуране (1,8 л) охлаждают до -30...-35°C (при холодной температуре, такой как -70°C, также работать хорошо, но высокая температура легче достигается в крупномасштабных операциях) в реакторе из нержавеющей стали в атмосфере азота.

Раствор n-бутиллития в гексане (1,6 M, 365 мл, 0,58 моль) добавляют затем со скоростью, необходимой для поддержания температуры ниже -25°C. После добавления смесь перемешивают при -30...-35°C в течение 10 минут. Добавления дополнительных количеств реагентов производят следующим способом: (1) добавляют дополнительный хлоридметан (17 мл) с последующим n-бутиллитием (110 мл) при < -25°C. После добавления смесь перемешивают при -30...-35°C в течение 10 минут. Эту операцию

повторяют 5 раз. (2) Добавляют дополнительный хлоридметан (8,5 мл, 0,11 моль) с последующим добавлением н-бутиллития (55 мл, 0,088 моль) при $< -25^{\circ}\text{C}$. После добавления смесь перемешивают при $-30...-35^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Этот процесс повторяют 5 раз. (3) Добавляют дополнительный хлоридметан (8,5 мл, 0,11 моль) с последующим добавлением н-бутиллитием (37 мл, 0,059 моль) при $< -25^{\circ}\text{C}$. После добавления смесь перемешивают при $-30...-35^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Эту операцию повторяют дважды. Внешнее охлаждение останавливают и смесь нагревается до температуры окружающей среды за время от 4 до 6 часов до тех пор, пока ТЖХ (силикагель, 20% этилацетат/гексан) покажет, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждают до 10°C и останавливают реакцию с 1452 г 16% раствором хлорида аммония (приготовленным растворением 232 г хлорида аммония в 1220 мл воды), удерживая температуру ниже 23°C . Смесь перемешивают в течение 10 минут и разделяют органический и водный слои. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2x500 мл). Слой этилацетата объединяют со слоем тетрагидрофурана. Объединенный раствор сушат над сульфатом магния (220 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе при 65°C . Коричневый остаток сушат при 70°C в вакууме (0,8 бар) ($0,8 \cdot 10^5$ Па) в течение 1 часа до получения 222,8 г сырого материала (вес сырого продукта был больше 100%). Из-за относительной нестабильности продукта на силикагеле обычно сырой продукт используют непосредственно на следующей стадии без очистки. Диастереомерное отношение сырого материала определяют с помощью протонного ЯМР: (2S)/(2R):86:14. Основной и дополнительные эпиксидные диастереомеры характеризуют в этой смеси с помощью ТЖХ (силикагель, 10% этилацетат/гексан), $R_f=0,29$ и $0,32$ соответственно. Получают аналитический образец каждого диастереомера путем очистки хроматографией на силикагеле (3% этилацетат/гексан) со следующими характеристиками:

N,N,α

S-трис(фенилметил)-2S-оксиранметанамин

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,49 и 2,51 (AB-система, 1H, $J_{\text{AB}}=2,82$), 2,76 и 2,77 (AB-система, 1H, $J_{\text{AB}}=4,03$), 2,83 (m, 2H), 2,99 & 3,03 (AB-система, 1H, $J_{\text{AB}}=10,1$ Гц), 3,15 (m, 1H), 3,73 & 3,84 (AB-система, 4H, $J_{\text{AB}}=14,00$ Гц), 7,21 (m, 15H); ^{13}C (400 МГц, CDCl_3) δ 139,55, 129,45, 128,42, 128,14, 128,09, 126,84, 125,97, 60,32, 54,23, 52,13, 45,99, 33,76; HRMS подсчитано для (M+1) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}$ 344,477, найдено 344,2003.

N,N,α

S-трис(фенилметил)-2S-оксиранметанамин

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,20 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,85 (AB-система, 4H), 7,25 (m, 15H). ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе: Pirkle-Whelk-0 1 колонка (250x4,6 мм в диаметре), подвижная фаза: гексан/изопропанол (99,5:0,5,

объем/объем), скорость потока 1,5 мл/мин, определение ультрафиолетовым детектором при 210 нм, время разделения (8): 9,38 мин, время разделения энантиомера (4): 13,75 мин.

Способ 2:

5 Раствор сырого альдегида 0,074 моль и хлоридметана (7, мл, 0,096 моль) в тетрагидрофуране (285 мл) охлаждают до -78°C в атмосфере азота. 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (25 мл, 0,040 моль) затем добавляют со скоростью, необходимой для поддержания температуры -75°C (время добавления 15 мин). После первого добавления снова добавляют дополнительный хлоридметан (1,6 мл, 0,022 моль) с последующим добавлением н-бутиллития (23 мл, 0,037 моль), поддерживая температуру -75°C . Смесь перемешивают в течение 15 минут. Каждый из реагентов, хлоридметан (0,70 мл, 0,010 моль) и н-бутиллитием (5 мл, 0,008 моль), добавляют более 4 раз в течение 45 мин при -75°C . Охлаждающую ванну затем удаляют и раствор нагревают до 22°C в течение 1,5 часов. Смесь выливают в 300 мл насыщенного водного раствора хлористого аммония. Слой тетрагидрофурана отделяют. Водную фазу экстрагируют с этилацетатом (1x300 мл). Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения коричневого масла (27,4 г). Продукт может быть использован на следующей стадии без очистки. Желаемый диастереомер может быть очищен перекристаллизацией на последующей стадии. Продукт может быть также очищен хроматографией.

Способ 3:

Раствор α

S-2-[бис(фенилметил)амино]бензолпропаналь дегидра (178,84 г, 0,54 моль) и бромхлорметана (46 мл, 0,71 моль) в тетрагидрофуране (1,8 л) охлаждают до $-30...-35^{\circ}\text{C}$ (низкая температура, такая как -70°C , также позволяет работать хорошо, но более высокая температура легче достигается в крупномасштабных операциях) в реакторе из нержавеющей стали в атмосфере азота. Раствор н-бутиллития в гексане (1,6 М, 340 мл, 0,54 моль) затем добавляют со скоростью, необходимой для поддержания температуры ниже -25°C . После добавления смесь перемешивают при $-30...-35^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Дальнейшее добавление реагентов осуществляют следующим способом: (1) дополнительный бромхлорметан (14 мл) добавляют с последующим н-бутиллитием (102 мл) при $< -25^{\circ}\text{C}$. После добавления смесь перемешивают при $-30...-35^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Эту операцию повторяют один раз. (2) Дополнительный бромхлорметан (7 мл, 0,11 моль) добавляют с последующим добавлением н-бутиллития (52 мл, 0,082 моль) при $< -25^{\circ}\text{C}$. После добавления смесь перемешивают при $-30...-35^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Эту операцию повторяют 5 раз. (3) Дополнительный бромхлорметан (7 мл, 0,11 моль) добавляют с последующим добавлением н-бутиллития (51 мл, 0,082 моль) при $< -25^{\circ}\text{C}$. После добавления смесь перемешивают при $-30...-35^{\circ}\text{C}$ в течение 10

минут. Эту операцию повторяют один раз. Внешнее охлаждение убирает и смесь нагревается до температуры окружающей среды в течение 4-16 часов до тех пор, пока ТЖХ (силикагель, 20% этилацетат/гексан) не покажет, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С и останавливают реакцию добавлением 1452 г 16% раствора хлорида аммония (приготовленного путем растворения 232 г хлорида аммония в 1220 мл воды), поддерживая температуру ниже 23 °С. Смесь перемешивают в течение 10 минут и органический и водный слои разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2x500 мл). Слой этилацетата объединяют с тетрагидрофурановым слоем. Объединенный раствор сушат над сульфатом магния (220 г), фильтруют и концентрируют на роторном испарителе при 65 °С. Коричневый маслянистый остаток сушат при 70 °С в вакууме (0,8 бар) ($0,8 \cdot 10^5$ Па) в течение 1 часа до получения 222,8 г сырого материала.

Способ 4:

Процесс проводят в соответствии с процедурами, описанными в примере 3 (способ 3), за исключением того, что температуру реакции поддерживают -20 °С. Полученный в итоге N,N, α S-трис(фенилметил)-2S-оксиранметанамин является диастериомерной смесью меньшей чистоты, чем полученной по способу 3.

Способ 5:

Процесс проводят в соответствии с процедурами, описанными в примере 3 (способ 3), за исключением того, что температура реакции равняется -70...-78 °С. Полученный в итоге N,N, α S-трис(фенилметил)-2S-оксиранметанамин является диастериомерной смесью, которую непосредственно используют на следующих стадиях.

Способ 6: Процесс проводят в соответствии с процедурами, описанными в примере 3 (способ 2), за исключением того, что используют вместо хлоридметана дибромметан. После завершения реакции и проведения процедур, как описано в примере 3 (способ 2), выделен целевой N,N, α S-трис(фенилметил)-2S-оксиранметанамин.

Способ 7:

В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, дополнительной воронкой добавляют ТГФ (760 мл) с последующим добавлением α S-2-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанальдегида (76 г, 230 ммоль) в атмосфере азота. Затем раствор охлаждают до -30 °С и затем в реакционную смесь вводят BrCH₂Cl (39,7 г, 306,8 ммоль). Раствор перемешивают в течение 5 мин при температуре, поддерживаемой на уровне -35 °С \pm 5 °С. В этом эксперименте добавление н-бутиллития осуществляют непрерывно с периодическими добавками дополнительного количества дигалоидметанового реагента. Первую порцию н-BuLi (144 мл) добавляют в реактор через дополнительную воронку. Малую часть BrCH₂Cl (6 мл) быстро вводят в реакционную смесь с помощью шприца без

прекращения ввода н-BuLi. После введения дополнительных 44 мл н-BuLi (непрерывное добавление) в реакционную смесь, другую маленькую порцию BrCH₂Cl (6 мл) вносят в реакционную смесь таким же способом. После добавления в реакционную смесь дополнительной порции 44 мл н-BuLi снова вносят BrCH₂Cl (3 мл) с последующим введением 22 мл н-BuLi. Эту последовательность добавок повторяют 7 раз, не прерывая ввода н-BuLi. Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают дополнительно в течение 4 часов. Берут малую аликвоту и проверяют ее с помощью ТЖХ на завершение процесса образования эпоксида. Реакцию в смеси затем останавливают добавлением 16% раствора NH₄Cl (водного) (440 мл). После разделения фазы органический слой конденсируют при 60 °С при пониженном давлении до получения 82,2 г сырого масла, содержащего целевой N,N, α S-трис(фенилметил)-2S-оксиранметанамин.

Способ 8:

В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, дополнительной воронкой добавляют ТГФ (220 мл) с последующим введением α S-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанальдегида (25 г, 75,9 ммоль) в атмосфере азота. Затем раствор охлаждают до -35 °С и в реакционную смесь вводят BrCH₂Cl (5,7 г, 87,7 ммоль). Раствор перемешивают в течение 5 мин при температуре, поддерживаемой на уровне -35 °С \pm 5 °С. Бромхлорметилен (BrCH₂Cl) (6,8 мл) и 1,6 М н-BuLi (104,2 мл) примерно одновременно вводят в реактор с помощью шприца со скоростями 0,16 мл/мин и 2,5 мл/мин соответственно. После завершения добавления реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 часов. В полученной реакционной смеси реакцию прекращают добавлением 16% NH₄Cl (водного) (190 мл) и полученные фазы разделяют. Органический слой промывают водой (190 мл) и конденсируют при 60 °С при пониженном давлении. Маслянистый остаток подвергают азеотропной обработке толуолом (30 мл x 2) до получения 27,14 сырого масла. ВЭЖХ анализ показал наличие 40,2% по весу целевого N,N, α S-трис(фенилметил)-2S-оксиранметанамина (выход 41,8%).

Способ 9:

В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, тефлоновой выходной трубой и термометром, добавляют ТГФ (550 мл) с последующим вводом α S-[бис(фенилметил)амино]бензолпропанальдегида (10 г, 30,4 ммоль) в атмосфере азота. Затем в реактор вводят BrCH₂Cl (5 г, 76,9 ммоль) и раствор перемешивают в течение 5 мин. Тефлоновая выходная труба реактора А соединена со статическим смесителем, который погружен в охлаждающую ванну при температуре примерно -30 °С. Отдельная колба оборудована механической мешалкой, тефлоновой входной трубой и термометром, присоединенным к выходу статического смесителя. Раствор представляет собой смесь альдегид/ BrCH₂Cl/ТГФ из первой

колбы подают через тефлоновую трубу в статический смеситель со скоростью 21 мл/мин. Одновременно n-BuLi (1,6 М) (приблизительно 42 мл) вводят в статический смеситель с помощью шприца со скоростью 1,8 мл/мин. Реакционная смесь из статического смесителя поступает во второй реактор и ее немедленно нагревают до комнатной температуры. После превращения хлоргидрина в эпоксид реакцию останавливают добавлением 16% NH₄Cl (водного) (150 мл). Органический слой промывают H₂O (150 мл) и затем концентрируют. Затем остаток подвергают азеотропной обработке толуолом до получения 11,6 г коричневого сырого продукта N, N, αS-трис(фенилметил)-2S

-оксиранметанамина. ВЭЖХ анализ показывает наличие 52,3% весовых процента целевого эпоксида

N, N, αS-трис(фенилметил)-2S

-оксиранметанамина (выход 55,48%).

ПРИМЕР 3А

Раствор альдегида 3 (190 кг, 576 моль) и хлорйодметана (48,8 л, 751 моль) в тетрагидрофуране (1900 л) охлаждают до -40...-45°C в реакторе из нержавеющей стали. Затем раствор n-бутиллития в гексане (1,6 М, 244 кг) добавляют со скоростью, необходимой для поддержания температуры ниже -30 °C. После добавления смесь перемешивают при -30...-35°C в течение 10 минут. Дальнейшее добавление реагентов проводят следующим образом: (1) добавляют дополнительный хлорйодметан (15,2 л) с последующим добавлением n-бутиллития (73,3 кг) при <-30°C. После завершения добавления смесь перемешивают при -30...-35°C в течение 10 минут. Эту операцию повторяют три раза. Взятый во время процесса образец анализируют с помощью ВЭЖХ. Реакцию хлоргидрина считают завершенной, когда содержание альдегида меньше чем 5%. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают при комнатной температуре по меньшей мере 2 часа до тех пор, пока ВЭЖХ или ТЖХ (силикагель, 20% этилацетат/гексан) покажет, что реакция эпоксицирования завершена. Реакционную смесь охлаждают до 5°C и прекращают реакцию добавлением 16% раствора хлорида аммония (1092 л). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при температуре ниже 25°C в течение 30 минут, а затем слои разделяют. Органическую фазу экстрагируют водой (825 л). После разделения фаз органическую фазу концентрируют при 60°C под вакуумом до минимально возможного перемешиваемого объема. Затем добавляют в реактор толуол (430 л) и выпаривают до минимально возможного перемешиваемого объема. Эту процедуру затем повторяют дважды до получения коричневого маслянистого остатка 4 (вес сырого продукта составляет >100% выхода). Состав полученной смеси сырого маслянистого продукта анализируют с помощью ВЭЖХ (колонка, Partisil 5 (изготовитель Whatman); 250 мм x 4,6 мм в диаметре, с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза, гексан/метил трет-бутиловый эфир, 95:5 (объем/объем); скорость потока, 1,0 мл/мин; ультрафиолетовый детектор с длиной волны

215 нм; время разделения для спирта = 6,5 мин; время разделения балластного эпоксида = 9,5 мин; время разделения целевого эпоксида = 10,5 мин). Сырой продукт содержит приблизительно 55% целевого эпоксида. Оптическая чистота продукта была >99,9%. Другие аналитические данные, такие как ЯМР согласуются с опубликованными литературными данными. Полученное масло используется на следующей стадии без очистки.

ПРИМЕР 4

3S-[N, N-бис (фенилметил)амино] -1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол

К раствору сырого

N, N, αS-трис(фенилметил)- 2S-

оксиранметанамина (388,5 г, 1,13 моль), полученного в соответствии с примером 3, в изопропаноле (2,7 л) (или этилацетате), полученного согласно примеру 3, добавляют изобутиламин (1,7 кг, 23,1 моль) в течение 2 мин. Температура возрастает от 25 до 30°C.

Раствор нагревают до 82°C и перемешивают при этой температуре в течение 1,5 часа. Теплый раствор концентрируют при пониженном давлении при 65°C. Коричневый маслянистый остаток переносят в 3-литровую колбу и сушат в вакууме (0,8 мм ртутного столба) в течение 16 часов до получения 450 г 3S-

[N, N-бис(фенилметил)амино] -1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол в виде сырого масла. Продукт используют непосредственно на следующей стадии без очистки. Аналитический образец целевого основного диастереомерного продукта получают очисткой небольшого образца сырого продукта с помощью хроматографии на силикагеле (40% этилацетат/гексан). ТЖХ анализ: силикагель, 40% этилацетат/гексан; R_f=0,28; ВЭЖХ анализ: колонка с ODS

ультрасферами, 25% триэтиламин/фосфатный буфер рН 3|ацетонитрил, скорость 1 мл/мин, ультрафиолетовый детектор; время разделения 7,49 мин; HRMS вычисленное для C₂₈H₃₇N₂O (M+1) 417,616, найдено 417,2887.

Аналитический образец минорного диастереомерного продукта, 3S-[N, N-бис(фенилметил) амино] -1-(2-метилпропил)

амино-4-фенилбутан-2S-ол получен путем очистки небольшого образца сырого продукта с помощью хроматографии на силикагеле (40% этилацетат/гексан).

ПРИМЕР 5

3S-[N, N-бис(фенилметил) амино]-1-(3-метилбутил)амино-4-фенилбутан-2R-ол

Пример 4 проводят с использованием изоамиламина вместо изобутиламина для получения 3S-[N, N-бис(фенилметил) амино]-1-(3-метилбутил)

амино-4-фенилбутан-2R-ола и 3S-[N, N-бис(фенилметил) амино]-1-3-(метилбутил)амино-4-фенилбутан-2S-ола в сравнимых с таковыми выходами примера 4. Сырой амин используют на следующих стадиях без дальнейшей очистки.

ПРИМЕР 6

N-[3S-[N, N-бис(фенилметил) амин] -2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1

-диметилэтил)-N-(2- метилпропил)мочевина
Раствор сырого 3S-[N, N-бис(фенилметил) амино]-1-(2-метилпропил)амино-

4-фенилбутан-2R-ола (446,0 г, 1,1 моль), полученного согласно примеру 4, в тетрагидрофуране (6 л) (или этилацетат) охлаждают до 8°C. Затем t-бутилизотиоцианат (109,5 г, 1,1 моль) добавляют к раствору амина из дополнительной воронки со скоростью, необходимой для поддержания температуры между 10-12°C (время добавления примерно 10 мин). Внешнее охлаждение отключают и реакционную смесь нагревают до 18°C в течение 30 мин. Раствор переносят непосредственно из реактора в колбу роторного испарителя (10 л) через тефлоновую трубу с помощью вакуума и далее концентрируют. Колбу нагревают в 50 °C водяной бане в течение 2 часов, необходимых для отгонки растворителя. Коричневый остаток растворяют в этилацетате (3 л), промывают 5% водным раствором лимонной кислоты (1x1,2 л), водой (2x500 мл), соляной раствор (1x400 мл), сушат над сульфатом магния (200 г) и фильтруют. Объем раствора продукта был уменьшен до 671 мл в течение 2 часов на роторном испарителе при 50°C. Концентрат перемешивают и разбавляют 1,6 л гексана. Смесь охлаждают до 12°C и перемешивают в течение 15 часов. Полученные кристаллы отделяют фильтрацией, промывают 10% этилацетатом/гексаном (1x500 мл), гексаном (1x200 мл) и сушат 1 час под вакуумом (2 мм) при 50°C для получения 248 г N-[3S-[N,N-бис(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины. Маточный раствор и промывной растворы объединяют и концентрируют на роторном испарителе до получения 270 г коричневого масла. Этот продукт растворяют в этилацетате (140 мл) при 50°C и разбавляют гексаном (280 мл) и засеивают кристаллами продукта (20 мг) первого сбора. Смесь охлаждают в ледяной бане и перемешивают в течение 1 часа. Твердое вещество выделяют фильтрацией, промывают 10% этилацетатом/гексаном (1x200 мл) и сушат под вакуумом (2 мм) при 50°C в течение 1 часа для получения 55,7 г 1 л в качестве второго сбора продукта (49% общего выхода). Тп 126°C; $[\alpha]_D^{25} = -59,0^\circ$ (c=1,0 CH₂C₁₂), ТЖХ: Rf 0,31 (силикагель, 25% этилацетат/гексан).

Аналитический образец минорного диастереомера, N-[3S-[N,N-бис(фенилметил)амино]-2S-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины выделяют хроматографией на силикагеле (10-15% этилацетата/гексана) как в предыдущем эксперименте и характеризуют.

ПРИМЕР 7

N-[3S-[N, N-бис(фенилметил)амино] -2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевина

Сырой продукт, полученный согласно примеру 5, подвергают взаимодействию с t-бутилизотиоцианатом в соответствии со способом согласно примеру 6 для получения N-[3S-[N, N-бис(фенилметил)амино] -2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевины и N-[3S-[N, N-бис(фенилметил)амино] -2S-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевины с

выходами, сравниваемыми с выходами согласно примеру 6.

ПРИМЕР 8

N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевина

N-[3S-[N,N-бис(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевину (125,77 г, 0,244 моль), полученную согласно примеру 6, растворяют в этаноле (1,5 л) (или метаноле) и добавляют к раствору в атмосфере азота 20% гидроокись палладия на углероде (18,87 г) (или 4% палладий на углероде). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере водорода при 60 пси (413364 Па) в течение приблизительно 8 часов. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют до получения 85 г N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины в виде бесцветного масла.

ПРИМЕР 9

N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевина

N-[3S-[N,N-бис(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевину, полученную согласно примеру 7, гидрируют согласно способу в примере 8 до получения N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевины с выходом, сравнимым с выходом примера 8.

ПРИМЕР 10

N-бензил-L-фенилаланинол

Способ 1:

L-фенилаланинол (89,51 г, 0,592 молей) растворяют в 375 мл метанола в инертной атмосфере, 35,52 г (0,592 молей) ледяной уксусной кислоты и 50 мл метанола добавляют с последующим добавлением раствора 62,83 г (0,592 молей) бензальдегида в 100 мл метанола. Смесь охлаждают приблизительно до 15°C и раствор 134,6 г (2,14 молей) натрийцианборгидрида в 700 мл метанола добавляют в течение приблизительно 40 минут, поддерживая температуру между 15 и 25°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрируют при пониженном давлении и распределяют между 1 л 2 M раствора гидроокиси аммония и 2 л эфира. Эфирный слой промывают 1 л 1 M раствора гидроокиси аммония, дважды 500 мл воды, 500 мл соляного раствора и сушат над сульфатом магния в течение 1 часа. Эфирный слой фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и сырое твердое вещество перекристаллизовывают из 110 мл этилацетата и 1,3 л гексана до получения 115 г (выход 81%) N-бензил-L-фенилаланинола в виде белого твердого вещества.

Способ 2:

N-бензил-L-фенилаланинол (5 г, 33 ммоль) и 3,59 г (33,83 молей) бензальдегида растворяют в 55 мл 3A этанола в инертной атмосфере в шейкере Парра и смесь нагревают до 60°C в течение 2,7 часов. Смесь охлаждают до приблизительно 25°C и 0,99 г 5% платины на углероде добавляют и

смесь гидрируют водородом при 60 пси (413364 Па) и 40°C в течение 10 часов. Катализатор отфильтровывают, продукт концентрируют при пониженном давлении и сырой твердый продукт перекристаллизовывают из 150 мл гептана до получения 3,83 г (выход 48%) N-бензил-L-фенилаланинола в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР 11

N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинол

N-бензил-L-фенилаланинол (2,9 г, 12 ммоль), полученный согласно примеру 10, растворяют в 3 мл триэтиламина и добавляют 27 мл метанола и 5,25 г (24,1 ммоль) ди-трет-бутилбикарбоната. Смесь нагревают до 60°C в течение 35 минут и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 150 мл этилацетата и промывают дважды 10 мл холодной (0-5°C) разбавленной соляной кислоты (pH 2,5-3), 15 мл воды, 10 мл соляного раствора, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт в виде масла очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан, 12:3 как элюирующий растворитель) до получения 3,98 г (выход 97%) бесцветного масла.

ПРИМЕР 12

N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинал

Способ 1:

К раствору 0,32 г (0,94 ммоль) N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинола, полученного согласно примеру 11, в 2,8 мл толуола добавляют 2,4 мг (0,015 ммоль) 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси свободного радикала (TEMPO), 0,1 г (0,97 ммоль) бромида натрия, 2,8 мл этилацетата и 0,34 мл воды. Смесь охлаждают до 0°C и водный раствор 4,2 мл 5% хлорной извести, содержащей 0,23 г (3,0 мл, 2,738 ммоль) бикарбоната натрия, медленно добавляют в течение 30 минут. Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут. Добавляют трижды большие добавки (по 0,4 мл каждая) хлорной извести при перемешивании в течение 10 минут, после каждой добавки добиваясь полного расхода исходного материала. Двухфазной смеси дают разделиться. Водный слой экстрагируют дважды 8 мл толуола. Объединенный органический слой промывают 1,25 мл раствора, содержащего 0,075 г йодида калия, бисульфата натрия (0,125 г) и воды (1,1 мл), 1,25 мл 10% водного раствора тиосульфата натрия, 1,25 мл фосфатного буфера pH 7 и 1,5 мл соляного раствора.

Органический раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 0,32 г (100% выхода) N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинала.

Способ 2:

К раствору, содержащему 2,38 г (6,98 ммоль) N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинола, полученного согласно примеру 11, в 3,8 мл (27,2 ммоль) триэтиламина при 10°C добавляют раствор 4,33 г (27,2 ммоль) комплекса триокиси серы-пиридина в 17 мл диметилсульфоксида.

Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают один час. Добавляют воду (16 мл) и экстрагируют смесь 20 мл этилацетата. Органический слой промывают 20 мл 5% лимонной кислоты, 20 мл воды, 20 мл соляного раствора, сушат над сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении до получения 2,37 г (выход 100%) N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинала.

ПРИМЕР 13

N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-бутоксикарбонил)-2S-оксиранметанамин

Способ 1:

Раствор 2,5 г (7,37 ммоль)

N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинала, полученного согласно примеру 12, и 0,72 мл хлорйодметана в 35 мл ТГФ охлаждают до -78°C. 4,64 мл раствора n-бутиллития (1,6 M в гексане, 7,42 ммоль) медленно добавляют, удерживая температуру ниже -70°C, и смесь перемешивают 10 минут при температуре между -70 и -75°C. Добавляют последовательно две дополнительные порции 0,22 мл хлорйодметана и 1,4 мл n-бутиллития и смесь перемешивают в течение 10 минут при температуре между -70 и -75°C после каждого добавления. Четыре дополнительные порции 0,11 мл хлорйодметана и 0,7 мл n-бутиллития добавляют последовательно и смесь перемешивают 10 минут при температуре между -70 и -75°C после каждого добавления. Смесь нагревают до комнатной температуры за 3,5 часа. Добавляют 24 мл ледяной воды при температуре ниже 5°C. Двухфазный слой разделяют и водный слой экстрагируют дважды 30 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывают три раза 10 мл воды, затем 10 мл соляного раствора, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 2,8 г желтого сырого масла. Этот сырой продукт (>100% выхода) является смесью диастереомерных эпоксидов N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-бутоксикарбонил)-2S-оксиранметанамин и N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-бутоксикарбонил)-2R-оксиранметанамин. Сырую смесь используют непосредственно на следующей стадии без очистки.

Способ 2:

К суспензии, содержащей 2,92 г (13,28 ммоль) йодида триметилсульфоксония, в 45 мл ацетонитрила добавляют 1,49 г (13,28 ммоль) t-бутоксида калия. Добавляют раствор 3,0 г (8,85 ммоль) N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланинала, полученного согласно примеру 12, в 18 мл ацетонитрила и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь разбавляют 150 мл воды и экстрагируют дважды 200 мл этилацетата. Органические слои объединяют и промывают 100 мл воды, 50 мл соляного раствора, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 3,0 г желтого сырого масла. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан: 1:8 как элюирующий растворитель) до получения 1,02 г (выход 32,7%) смеси двух диастереомеров N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-

бутоксикарбонил)-2S-оксиранметанамина и N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-бутоксикарбонил)-2R-оксиранметанамина.

Способ 3:

К суспензии, содержащей 0,90 г (4,42 ммоль) йодида триметилсульфоксония, в 18 мл ацетонитрила добавляют 0,495 г (4,42 ммоль) t-бутоксиды калия. Добавляют раствор 1,0 г (2,95 ммоль) N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланина, полученного согласно примеру 12, в 7 мл ацетонитрила и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь разбавляют 80 мл воды и экстрагируют дважды с 80 мл этилацетата. Органические слои объединяют и промывают 100 мл воды, 30 мл соляного раствора, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 1,04 г желтого сырого масла. Сырой продукт является смесью двух диастереомеров

N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-бутоксикарбонил)-2S -оксиранметанамина и N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-бутоксикарбонил)-2R-оксиранметанамина.

ПРИМЕР 14

3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол

К раствору, содержащему 500 мг (1,42 ммоль) сырого эпоксида согласно примеру 13, в 0,98 мл изопропанола добавляют 0,71 мл (7,14 ммоль) изобутиламина. Смесь нагревают с обратным холодильником при 85 °C в течение 1,5 часов. Смесь концентрируют при пониженном давлении и полученное масло очищают хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол, 100:6 как элюирующие растворители) до получения 330 мг

3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол

в виде бесцветного масла (выход 54,5%). Также был выделен 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-4-фенилбутан-2S-ол. При использовании в качестве исходного материала очищенный

N, α S-бис(фенилметил)-N-(t-бутоксикарбонил)-2S-оксиранметанамина, 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол выделяют после хроматографической очистки с выходом 86%.

ПРИМЕР 15

N-[3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевина

К раствору, содержащему 309 мг (0,7265 ммоль) 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол, полученного согласно примеру 14, в 5 мл ТГФ добавляют 0,174 мл (1,5 ммоль) t-бутилизотиоцианата. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Продукт концентрируют при пониженном давлении до получения 350 мг (выход 92%)

белого твердого сырого продукта. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан: 1:4 как элюирующие растворители) до получения 324 мг

5 N-[3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины в виде белого твердого вещества (выход 85,3%).

ПРИМЕР 16

3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2S-гидрокси-4-фенилбутиронитрил

10 Раствор, содержащий 7,0 г (20,65 ммоль) N-(t-бутоксикарбонил)-N-бензил-L-фенилаланина, полученного

согласно примеру 12, в 125 мл ТГФ охлаждают до -5°C. Раствор, содержащий 12,9 г бисульфата натрия в 68 мл воды, добавляют за 40 минут, удерживая

15 температуру ниже 5°C, смесь перемешивают 3 часа при 0-5°C. Добавляют дополнительные 1,4 г бисульфита натрия и смесь перемешивают другие два часа. Добавляют

25 цианистый натрий (3,3 г, 82,56 ммоль) к бисульфитному продукту при 0-5°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Двухфазную смесь экстрагируют 150 мл этилацетата. Водный

30 слой экстрагируют дважды 100 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывают дважды 30 мл воды, дважды 25 мл соляного раствора, сушат над

35 сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 7,5 г (выход сырого продукта обоих диастереомеров 100%) сырого масла. Сырое

40 масло очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан, 1:4 как элюирующие агенты) до получения 5,725 г (76% выхода)

45 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2S -гидрокси-4-фенилбутиронитрила как основного полученного диастереомера после элюирования и 0,73 г (выход 9,6%) 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутиронитрил как меньшего диастереомера. Объединенные

выходы обоих изомеров циангидринов составляют 85,6%.

ПРИМЕР 17

50 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-1-амино-4-фенилбутан-2R-ол

К раствору содержащему 205,5 мг (0,56 ммоль) 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2S -гидрокси-4-фенилбутиронитрила, полученного согласно примеру 16, в 4 мл ТГФ

55 добавляют 2,4 мл раствора борана в ТГФ (1,0 M, 4 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляют дополнительный боран 1,4 мл и смесь перемешивают еще в течение 30 минут. Смесь охлаждают до 0°C и медленно

60 добавляют 2 мл холодной воды (0-5 °C). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 минут. Продукт дважды экстрагируют 30 мл этилацетата. Органические слои объединяют и промывают 4 мл воды, 4 мл соляного раствора, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до

получения 200 мг
3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)
амино]-1-амино-4-фенилбутан-2R-ола в виде
белого твердого вещества (выход 96,4%).

ПРИМЕР 18

3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N
-(фенилметил)амино] -1-(2-метилпропил)
амино-4-фенилбутан-2R-ола

К раствору, содержащему 2,41 г (6,522 ммоль) 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино] -1-амино-4-фенилбутан-2R-ола, полученного согласно примеру 17, в 40 мл метанола добавляют 0,592 мл (6,522 ммоль) изобутиральдегида и 0,373 мл (6,522 ммоль) уксусной кислоты, смесь перемешивают в течение 10 минут, добавляют цианоборгидрид натрия (1,639 г, 26 ммоль) и перемешивают смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и распределяют между 150 мл этилацетата и 50 мл 1,5 М гидроксиамина. Органический слой промывают дважды 20 мл воды, дважды 20 мл соляного раствора, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют до желтого масла. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (хлороформ: метанол, 100:6 как элюирующие растворители) до получения 2,326 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино] -1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ола в виде бесцветного масла (выход 88,8%).

ПРИМЕР 19

N-3S-[N-(t-бутоксикарбонил)
-N-(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-
фенилбутил]-N'-(1,1-
диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевина
К раствору, содержащему 309 мг (0,7265 ммоль) 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино] -1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ола, полученного согласно примеру 18, в 5 мл ТГФ добавляют 0,174 мл (1,5 ммоль) t-бутилсукцината. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Продукт концентрируют при пониженном давлении до получения 350 мг (92% выхода) белого твердого сырого продукта. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан: 1:4 как элюирующие растворители) до получения 324 мг N-3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины в виде белого твердого вещества (выход 85,3%).

ПРИМЕР 20

N-3S-[N-(фенилметил)амино]
-2R-гидрокси-4-фенилбутил]
-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-
метилпропил)мочевина
К раствору 210 мг (0,4 ммоль) N-3S-[N-(t-бутоксикарбонил)-N-(фенилметил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины в 5,0 мл ТГФ добавляют 5 мл 4 N соляной кислоты, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. Растворители удаляют при пониженном давлении для получения 200 мг (100%) N-3S-[N-(фенилметил)амино]

-2R-гидрокси-4-фенилбутил]
-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-
метилпропил)мочевины в виде белого
твердого вещества.

ПРИМЕР 21

5 N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]
-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-
метилпропил)мочевина
К раствору 200 мг (0,433 ммоль)
N-3S-[N-(фенилметил)амино]-2R-
10 -гидрокси-4-фенилбутил]
-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-
метилпропил)мочевины, полученной согласно
примеру 20, в 7 мл 3A этанола добавляют
0,05 г 20% палладия на углероде. Смесь
15 гидрируют при 40°C в течение 1,8 часа при 5
пси (34447 Па) с последующим гидрирование
при 60 пси (413364 Па) при комнатной
температуре в течение 22 часов. Катализатор
фильтруют и растворитель и сопутствующий
продукт удаляют при пониженном давлении
для получения 150 мг (93% выхода)
20 N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-
фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-
метилпропил)мочевины в виде белого
твердого вещества.

ПРИМЕР 22

25 3S-(N-t-бутоксикарбонил)амино
-4-фенилбутан-1,2R-диол
К раствору 1 г (3,39 ммоль)
2S-(N-t-бутоксикарбонил)
амино-1S-фенилбутановой кислоты,
доступной из (коммерчески доступной из
30 Nippon Kayaku, Japan) в 50 мл ТГФ при 0°C
добавляют 50 мл комплекс боран-ТГФ
(жидкость, 1,0 М в ТГФ), поддерживая
температуру ниже 5°C. Реакционную смесь
нагревают до комнатной температуры и
перемешивают 16 часов. Смесь охлаждают
до 0°C и 20 мл воды медленно добавляют
35 для устранения избытка ВН з и остановки
реакции, поддерживая температуру ниже
12 °C. Смесь перемешивают в течение 20
минут и концентрируют при пониженном
40 давлении. Смесь продукта экстрагируют три
раза 60 мл этилацетата. Органические слои
объединяют и промывают 20 мл водой, 25 мл
насыщенного раствора хлористого натрия и
концентрируют при пониженном давлении до
получения 1,1 г неочищенного масла.
45 Неочищенный продукт очищают
хроматографией на силикагеле
(хлороформ/метанол, 10:6 как элюирующие
растворители) до получения 900 мг (выход
94,4%) 3S-(N-t-бутоксикарбонил)амино
50 -4-фенилбутан-1,2R-диола в виде белого
твердого вещества.

ПРИМЕР 23

3S-(N-t-бутоксикарбонил)амино
-2R-гидрокси-4-фенилбутан-1-ил
55 толуолсульфонат
К раствору 744,8 мг (2,65 ммоль) 3S-(N-t-
бутоксикарбонил)амино
-4-фенилбутан-1,2R-диола, полученного
согласно примеру 22, в 13 мл пиридина при
0 °C добавляют 914 мг
толуолсульфонилхлорида одной частью.
60 Смесь перемешивают при температуре от 0
до 5°C в течение 5 часов. Смесь 6,5 мл
этилацетата и 15 мл 5% водного раствора
бикарбоната натрия добавляют к реакционной
смеси и перемешивают 5 минут. Смесь
продукта экстрагируют три раза 50 мл
этилацетата. Органические слои объединяют

и промывают 15 мл воды, 10 мл насыщенного хлористого натрия и концентрируют при пониженном давлении до получения около 1,1 желтого твердого продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан 1:3 как элюирующие растворители) до получения 850 мг (выход 74%) 3S-(N-t-бутоксикарбонил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутан-1-ил толуолсульфоната в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР 24

3S-[N-(t-бутоксикарбонил)амино-1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол К раствору 90 мг (0,207 ммоль) 3S-(N-t-бутоксикарбонил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутан-1-ил толуолсульфоната, полученного согласно примеру 23, в 0,143 мл изопропанола и 0,5 мл толуола добавляют 0,103 мл (1,034 ммоль) изобутиламина. Смесь нагревают от 80 до 85 °С и перемешивают в течение 1,5 часа. Смесь продукта концентрируют при пониженном давлении при 40-50 °С и очищают хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол, 10:1 как элюирующие растворители) до получения 54,9 мг (выход 76,8%) 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)амино-1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ола в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР 25

N-[3S-[N-(t-бутоксикарбонил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевина К раствору 0,1732 г (0,516 ммоль) 3S-[N-(t-бутоксикарбонил)амино-1-(2-метилпропил)амино-4-фенилбутан-2R-ол, полученного согласно примеру 24, в 5 мл этилацетата при 0 °С добавляют 1,62 мл (1277 ммоль) t-бутилизоцианат и перемешивают в течение часа. Продукт концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол, 100:1 как элюирующие растворители) до получения 96 мг (выход 42,9%) N-[3S-[N-(t-бутоксикарбонил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР 26

N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевина К раствору 10 мг (0,023 ммоль) N-[3S-[N-(t-бутоксикарбонил)амино]-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины, полученной согласно примеру 25, в 1 мл метанола при 0 °С добавляют 1,05 мл 4 M соляной кислоты в метаноле и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 минут. Продукт концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 1 мл метанола и концентрируют при пониженном давлении. Эту операцию повторяют три раза для удаления гидратированной формы продукта, после чего получают 8,09 мг (выход 95,2%) N-[3S-амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(2-метилпропил)мочевины хлоргидрата в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР 27

3S-(N, N-добензил)амино-2S-гидрокси

-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсилилэфир К раствору 24,33 г (73,86 ммоль) 2S-(N,N-добензил)амино-3-фенилпропанал в 740 мл безводного метилхлорида при -20 °С в атмосфере азота добавляют 11,8 (8,8 г, 99,6 ммоль) триметилсилилцианида. Затем 19,96 г (88, ммоль) безводного бромида цинка. После 4 часов при -15 °С и 18 часов при комнатной температуре растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют этилацетат, промывают водой, соляным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 31,3 г коричневого масла, которое идентифицируют как смесь 3S-(N,N-добензил)амино-2S-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсилил эфир, m/e=429(M+H) и 3S-(N,N-добензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсилил эфир, в отношении 95:5 соответственно.

ПРИМЕР 28

3S-(N,N-добензил)амино-2S-гидрокси-4-фенилбутиронитрил Раствор 10,4 г (24,3 ммоль) неочищенной 95:5 смеси 3S-(N,N-добензил)амино-2S-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсилил эфира и 3S-(N,N-добензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсилил эфира, полученного согласно примеру 27, в 40 мл метанола добавляют 220 мл 1 N соляной кислоты при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собирают, растворяют в этилацетате, промывают водным раствором бикарбоната натрия, соляным раствором, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 8,04 г неочищенного продукта. Его перекристаллизовывают из этилацетата и гексана для получения чистого 3S-(N,N-добензил)амино-2S-гидрокси-4-фенилбутиронитрила, m/e=357 (M+H).

ПРИМЕР 29

3S-(N,N-добензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиламин Способ 1: Раствор 20,3 г (47,3 ммоль) неочищенной 95:5 смеси 3S-(N,N-добензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсилил эфира и 3S-(N,N-добензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсилил эфира, полученного согласно примеру 27, в 20 мл безводного диэтилэфира добавляют к 71 мл (71 ммоль) 1 M раствора литийалюмогидрида в диэтиловом эфире при кипячении с обратным холодильником.

После добавления реакцию проводят в диэтиловом эфире при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждают до 0 °С и прекращают путем осторожного добавления 2,7 мл воды, 2,7 мл 15%-ной водной гидроокиси натрия и 8,1 мл воды. Полученные в результате твердые частицы удаляют фильтрацией и промывают фильтрат водой, соляным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 13,8 г неочищенного продукта, который перекристаллизовывают из тетрагидрофурана и изооктана до получения 10,6 г 3S-(N, N-добензил)амино

-2R-гидрокси-4-фенилбутиламина, точка плавления 46-49 °С, m/e= 361 (M+H), который содержит в качестве примеси приблизительно 2% 3S-(N,N-дибензил)амино-2S-гидрокси-4-фенилбутиламина.

Способ 2:

К 15,6 мл (60,4 ммоль) 70% натрий-бис(метоксиизтокси)алюмогидрида в толуоле добавляют 15 мл безводного толуола, и затем после охлаждения до 0 °С неочищенную смесь 95: 5 3S-(N,N-дибензил)амино-2S-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсиллилэфира и 3S-(N,N-дибензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиронитрил, 0-триметилсиллилэфира, полученную согласно примеру 27, в 10 мл безводного толуола со скоростью, необходимой для поддержания температуры ниже 15 °С. После 2,5 часов при комнатной температуре реакцию прекращают путем осторожного добавления 200 мл 5% водной гидроокиси натрия. Раствор разбавляют этилацетатом, промывают 5% гидроокисью натрия, раствором тартрата натрия, соляным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 16,6 г неочищенного продукта, который анализируют с помощью ВЭЖХ и получают 3S-(N,N-дибензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиламина (с содержанием 87%).

ПРИМЕР 30

N-[3S-(N, N-дибензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевина

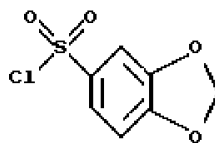
Стадия 1:

К раствору 1,0 г (2,77 ммоль) 3S-(N,N-дибензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутиламина, полученного согласно примеру 29, в 4,6 мл этанола добавляют 0,3 мл (0,24 г, 2,77 ммоль) изовалерьянового альдегида. После 1 часа при комнатной температуре этанол удаляют при пониженном давлении, добавляют 4 мл этилацетата и раствор продувают азотом. К раствору добавляют 360 мг 5% катализатора платины на углеводе, раствор продувают водородом под давлением 40 psig (275576 избытка, Па) и затем выдерживают при 40 psig (275576 избытка, Па) в течение 20 часов. Раствор продувают азотом, катализатор отфильтровывают и раствор удаляют при пониженном давлении до получения 473 мг неочищенного продукта.

Стадия 2:

Неочищенный продукт со стадии 1 непосредственно растворяют в 5,4 мл этилацетата и добавляют 109 мг (1,1 ммоль) третичного бутилизотиоцианата. После 1 часа при комнатной температуре раствор промывают 5% лимонной кислотой, соляным раствором сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 470 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из этилацетата и изоктана до получения 160 мг N-[3S-(N,N-дибензил)амино-2R-гидрокси-4-фенилбутил]-N'-(1,1-диметилэтил)-N-(3-метилбутил)мочевины, точка плавления 120,4-121,7 °С, m/e=530 (M+H).

ПРИМЕР 31



5

Получение 1,3-бензодиоксол-5-сульфонилхлорида

10

Способ 1: К раствору 4,25 г безводного N,N-диметилформамида при 0 °С под азотом добавляют 7,84 г сульфурхлорида, при этом образуется твердое вещество. После перемешивания в течение 15 минут добавляют 6,45 г 1,3-бензодиоксиола и смесь греют при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают, выливают в ледяную воду, экстрагируют метиленхлоридом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 7,32 г неочищенного материала в виде черного масла. Его хроматографируют на силикагеле с использованием 20% метиленхлорида/гексана до получения 1,9 г (1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонилхлорида.

15

20

Способ 2:

25

К 22 л круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, нагревающей рубашкой и капельной воронкой для уравнивания давления добавляют комплекс трехокись серы DMF (2778 г, 18,1 моль). Добавляют затем дихлорэтан (4 литра) и начинают перемешивание. Затем добавляют 1,3-бензодиоксол (1905 г, 15,6 моль) через капельную воронку в течение пятиминутного периода. Затем поднимают температуру до 75 °С и выдерживают 22 часа (ЯМР показывает, что реакция завершается после 9 часов). Реакционную смесь охлаждают до 26 °С и добавляют оксалилхлорид (2290 г, 18,1 моль) со скоростью, необходимой для поддержания температуры ниже 40 °С (1,5 часа). Смесь нагревают до 67 °С в течение 5 часов с последующим охлаждением до 16 °С на водяной бане. Реакцию прекращают добавлением воды (5 л) со скоростью, необходимой для поддержания температуры ниже 20 °С. После завершения добавления воды смесь перемешивают в течение 10 минут. Слои разделяют и органический слой снова промывают дважды водой (5 л). Органический слой сушат над сульфатом магния (500 г) и фильтруют для удаления осушающего агента. Растворитель удаляют под вакуумом при 50 °С. Полученной теплой жидкости дают охладиться до начала образования твердого вещества.

30

35

40

45

50

По истечении одного часа твердое вещество промывают гексаном (400 мл), фильтруют и сушат для получения целевого сульфонилхлорида (2823 г). Гексановый раствор концентрируют и полученное твердое вещество промывают 400 мл гексана для получения дополнительного сульфонилхлорида (464 г). Общий выход составляет 3287 г (95,5% в расчете на 1,3-бензодиоксол).

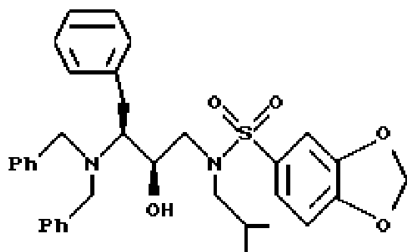
55

60

Способ 3:

1,4-бензодиоксан-6-сульфонилхлорид получают в соответствии с процедурой, изложенной в EP 583960, включенного в описание в качестве ссылки.

ПРИМЕР 32

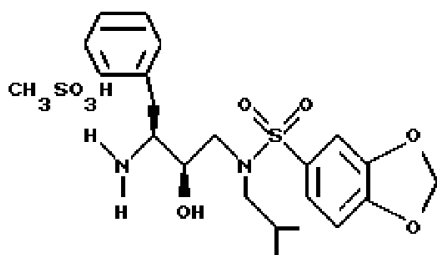


Получение 1-[N-((1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил)-N-(2-метилпропил)амино]-3(S)-[бис(фенилметил)амино]-4-фенил-2(R)-бутанола
Способ 1:

В 5000 мл трехгорловой колбе, снабженной мешалкой, добавляют N-[3(S)-[N,N-бис(фенилметил)амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-изобутиламина в виде соли щавелевой кислоты (WO 96/22275) (354,7 г, 0,7 моль) и 1,4-диоксан (2000 мл). Затем добавляют раствор карбоната калия (241,9, 1,75 моль) в воде (250 мл). Полученную гетерогенную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре с последующим добавлением

1,3-бензодиоксол-5-сульфонилхлорида (162,2 г, 0,735 моль), растворенного в 1,4-диоксане (250 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Этилацетат (1000 мл) и воду (500 мл) загружают в реактор и непрерывно перемешивают еще в течение 1 часа. Водный слой отделяют и далее экстрагируют этилацетатом (200 мл). Объединенные этилацетатные слои промывают 25% соляным раствором (500 мл) и сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрации и промывки сульфата магния этилацетатом (200 мл) растворитель удаляют при пониженном давлении, что дает целевой сульфонамид в виде вязкого желтого пенистого масла (440,2 г, выход 105%). ВЭЖХ/МС (электрораспыление) (m/z 601 [M+H]⁺).

ПРИМЕР 33



Получение 1-[N-((1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил)-N-(2-метилпропил)амино]-3(S)-[бис(фенилметил)амино]-4-фенил-2(R)-бутанола. соль метансульфоновой кислоты
Способ 1:

Сырой 1-[N-((1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил)-N-(2-метилпропил)амино]-3(S)-[бис(фенилметил)амино]-4-фенил-2(R)-бутанол (6,2 г, 0,010 моль) растворяют в метаноле (40 мл). Затем к раствору добавляют метансульфоновую кислоту (0,969 г, 0,010 моль) и воду (5 мл). Смесь размещают в 500-миллилитровой колбе Парра для гидрирования, содержащую 20% Pd(OH)₂ на углеводе (225 мг, 50% содержание воды). Колбу помещают в гидрогенизатор и продувают 5-кратно азотом и 5-кратно водородом. Реакцию проводят при 35 °С при

давлении водорода 63 пси (108501,75 Па) в течение 18 часов. Затем добавляют дополнительный катализатор (125 мг) и после очистки продолжают гидрирование дополнительные 20 часов. Смесь фильтруют через целит, который промывают метанолом (2x10 мл). Приблизительно одну треть метанола отгоняют при пониженном давлении. Оставшийся метанол удаляют азеотропной отгонкой толуолом при давлении 80 торр (10656 Па). Тoluол добавляют порциями по 15, 10, 10 и 10 мл. Продукт кристаллизируют из смеси, профильтровывают и дважды промывают порциями толуола по 10 мл. Твердое вещество сушат при комнатной температуре при давлении 1 торр (133,2 Па) в течение 6 часов для получения соли амина (4,5 г, 84%). Результаты анализов ВЭЖХ/МС (электрораспыление) согласуются с целевым продуктом (m/z 421 [M+H]⁺).

Способ 2:

Часть А: N-[3(S)-[N,N-бис(фенилметил)амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-изобутиламин. соль щавелевой кислоты (2800 г, 5,53 моль) и ТГФ помещают в 22 л круглодонную колбу, снабженную мешалкой. Карбонат калия (1921 г, 13,9 моль) растворяют в воде (2,8 л) и добавляют к раствору ТГФ. Затем смесь перемешивают в течение одного часа. 1,3-бензодиоксол-5-сульфонилхлорид (1281 г, 5,8 моль) растворяют в ТГФ (1,4 л) и добавляют к реакционной смеси через 25 минут. Дополнительное количество 200 мл ТГФ используют для промывки дополнительной воронки. Реакцию проводят в течение 14 часов и затем добавляют воду (4 л). Эту смесь перемешивают в течение 30 минут и дают образоваться слоям. Слои удаляют и водный слой промывают дважды ТГФ (500 мл). Объединенные слои ТГФ сушат над сульфатом магния (500 г) в течение одного часа. Этот раствор затем фильтруют для удаления осушающего агента и используют в последующих реакциях.

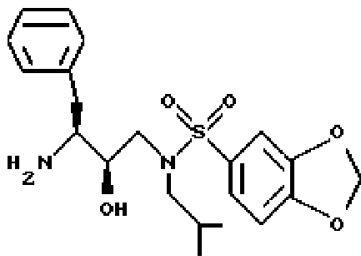
Часть В: К раствору сырого

1-[N-((1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил)-N-(2-метилпропил)амино]-3(S)-[бис(фенилметил)амино]-4-фенил-2(R)-бутанола в ТГФ добавляют воду (500 мл), а затем метансульфонокислоту (531 г, 5,5 моль). Раствор перемешивают, удостоверяются в полноте перемешивания и помещают в 5 галлонный автоклав. Катализатор Pearlman (200 г 20% Pd(OH)₂ на C/50% воды) добавляют в автоклав при помощи ТГФ (500 мл). Реактор продувают четыре раза азотом и четыре раза водородом. Реактор наполняют водородом под давлением 60 пси (413364 Па) и начинают перемешивание со скоростью перемешивания 450 об/мин. После 16 часов анализ с помощью ВЭЖХ показывает, что еще присутствует небольшое количество монобензил промежуточных продуктов. Добавляют дополнительный катализатор (50 г) и реакции дают идти всю ночь. Затем раствор фильтруют через целит (500 г) для удаления катализатора и концентрируют пятью порциями под вакуумом. К каждой порции добавляют толуол (500 мл) и затем его удаляют под вакуумом для азеотропного удаления остаточной воды. Полученное твердое вещество делят на три порции и

каждую порцию промывают метил t-бутилоэфиром (2 л) и фильтруют. Остаточный растворитель удаляют при комнатной температуре в вакуумном термостате при давлении меньшем, чем 1 торр (133,2 Па), и получают на выходе 2714 г ожидаемой соли.

Если необходимо, продукт может быть далее очищен с помощью следующей процедуры. Суммарные 500 мл метанола и 170 г материала нагревают с обратным холодильником до тех пор, пока не произойдет полное растворение материала. Раствор охлаждают, добавляют 200 мл изопропанола и далее 1000-1300 мл гексана, получая в результате осажденное белое твердое вещество. После охлаждения до 0°C этот осадок собирают и промывают гексаном до получения 123 г целевого материала. С помощью этой процедуры исходный материал, имевший отношение спиртов в смеси диастереомеров 95:5, теперь имеет отношение больше 99:1 для целевого диастереомера.

ПРИМЕР 34



Получение

2R-гидрокси-3-[[[(1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил](2-метилпропил)амино]-1S-(фенилметил)пропиламина.

Часть А: Получение фенилметилового эфира 2R-гидрокси-3-[[[(1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил](2-метилпропил)амино]-1S-(фенилметил)пропилкарбаминовой кислоты

К раствору, содержащему 3,19 г (8,6 ммоль) N-[3S-бензилоксикарбониламино-2R-гидрокси-4-фенил]-N-изобутиламина в 40 мл безводного метилхлорида добавляют 0,87 г триэтиламина. Раствор охлаждают до 0° и добавляют 1,90 г (1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонилхлорида, перемешивают в течение 15 минут при 0°, затем в течение 17 часов при комнатной температуре. Добавляют этилацетат, промывают 5% лимонной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия, соляным раствором, сушат и концентрируют до получения неочищенного материала. Его перекристаллизовывают из диэтилэфир/гексана для получения 4,77 г чистого фенилметилового эфира 2R-гидрокси-3-[[[(1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил](2-метилпропил)амино]-1S-(фенилметил)пропилкарбаминовой кислоты.

Часть В: Получение 2R-гидрокси-3-[[[(1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил](2-метилпропил)амино]-1S-(фенилметил)пропиламина

Раствор, содержащий 4,11 г фенилметилового эфира, 2R-гидрокси-3-[[[(1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил](2-метилпропил)амино]-1S-(фенилметил)пропил-, карбаминовой кислоты в 45 мл тетрагидрофурана и 25 мл метанола

гидрируют на 1,1 г 10% палладия на углеводе водородом при давлении 50 psig (344470 избытка, Па) в течение 16 часов. Катализатор удаляют фильтрацией, затем фильтрат концентрируют до получения 1,82 г целевого 2R-гидрокси-3-[[[(1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил](2-метилпропил)амино]-1S-(фенилметил)пропиламина.

Из вышеизложенного подробного описания каждый грамотный специалист в данной области сможет легко убедиться в важных характеристиках данного изобретения, и без нарушения буквы и духа его может произвести различные изменения и модификации изобретения для приспособления его к различным обстоятельствам и условиям.

Как описано выше, рассматривая вышеизложенное как непрерывный синтез *in situ*, данное изобретение включает отдельные ключевые отличительные особенности. В соответствии с процессом защищенный аминокальдегид, который может быть получен окислением защищенного аминокислота, поступает в поддерживаемую при температуре ниже 0°C зону смешения, в то же время галоидметилметаллоорганический реагент добавляют отдельно или создают его *in situ* реакцией между металлоорганическим реагентом и дигалоидметаном (или смесью дигалоидметанов), также поступающим в зону смешения в молярном избытке по отношению к указанному защищенному аминокальдегиду для контактирования в указанной зоне смешения с указанным защищенным аминокальдегидом. В то же самое время продукт(ы) реакции указанного аминокальдегида и указанного галоидметилметаллоорганического реагента(ов) выходит(ят) из указанной зоны смешения и при нагревании продукта(ов) реакции образуется аминокислота. Дополнительные специфические детали процесса можно получить из Liu и др., Organic Process Research & Development, 1(1): 45-54 (1997), содержание которого включено здесь путем цитирования.

При поступлении защищенного аминокальдегида в зону смешения в подходящем молярном количестве (избытке) галоидметилметаллоорганического реагента продолжительность времени, необходимого на завершение реакции с защищенным аминокислота, заметно уменьшается, тогда как нежелательные стороны реакции сильно ограничиваются. Согласно изобретению процесс позволяет исключить зависимость размера зоны смешения от количества реагирующего защищенного аминокальдегида. Тем самым процесс позволяет каждому использовать небольшую зону смешения, температуру которой можно легко поддерживать и внимательно контролировать даже при синтезе многокилограммовых количеств аминокислота.

Формула изобретения:

1. Способ получения аминокислота, в котором защищенный аминокальдегид взаимодействует с галоидметилметаллоорганическим реагентом в подходящем растворителе при температуре выше -80°C, в котором указанный галоидметилметаллоорганический реагент образуется в результате реакции между металлоорганическим реагентом и

дигалоидметаном, и который включает поступление указанного защищенного аминокальдегида в первую зону смешения и также поступление указанного дигалоидметана в указанную первую зону смешения для контактирования в указанной первой зоне смешения с указанным защищенным аминокальдегидом для получения первой смеси; поступление указанного металлоорганического реагента во вторую зону смешения, в которой поддерживается температура ниже 0 °С, и также поступление указанной первой смеси в указанную вторую зону смешения для контактирования в указанной второй зоне смешения указанного дигалоидметана указанной первой смеси с указанным металлоорганическим реагентом для образования реакционной смеси, содержащей указанный галоидметилметаллоорганический реагент; поступление указанной реакционной смеси в третью зону смешения и вытекание из указанной третьей зоны смешения продуктов реакции указанного защищенного аминокальдегида и указанного галоидметилметаллоорганического реагента.

2. Способ по п. 1, где металлоорганический реагент является литийорганическим реагентом, взятым в молярном избытке по отношению к указанному защищенному аминокальдегиду.

3. Способ по п. 2, где литийорганический реагент является н-бутиллитием.

4. Способ по п. 2, где дигалоидметан выбирают из бромхлорметана, хлорйодметана, йодбромметана, дибромметана, дейодметана и бромфторметана.

5. Способ по п. 4, где в указанной второй зоне смешения поддерживают температуру в диапазоне от -80 до 0 °С.

6. Способ по п. 4, где в указанной второй зоне смешения поддерживают температуру в диапазоне от 0 до -15 °С.

7. Способ по п. 1, где отдельные потоки защищенного аминокальдегида и дигалоидметана поступают в указанную первую зону смешения и отдельные потоки металлоорганического реагента и указанной первой смеси поступают в указанную вторую зону смешения.

8. Способ по п. 7, где металлоорганический реагент добавляют в молярном избытке по отношению к указанному защищенному аминокальдегиду.

9. Способ по п. 8, где дигалоидметан выбирают из бромхлорметана, хлорйодметана, йодбромметана, дибромметана, дейодметана и бромфторметана.

10. Способ по п. 9, где в указанной второй зоне смешения поддерживают температуру в диапазоне от -80 до 0 °С.

11. Способ по п. 9, где в указанной второй зоне смешения поддерживают температуру в диапазоне от -40 до -15 °С.

12. Способ по п. 1, где галоидметилметаллоорганический реагент является галоидметиллитием, добавляемым в молярном избытке по отношению к указанному защищенному аминокальдегиду.

13. Способ по п. 12, где дигалоидметан выбирают из бромхлорметана, хлорйодметана, йодбромметана, дибромметана, дейодметана и бромфторметана.

5

10

15

20

25

30

35

40

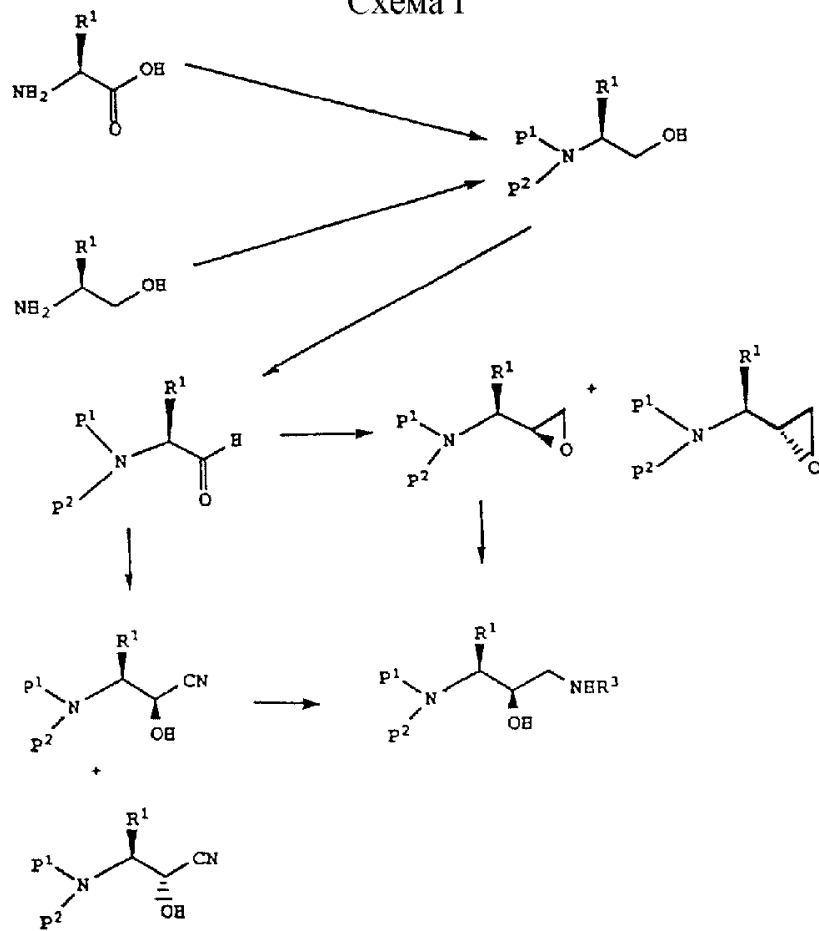
45

50

55

60

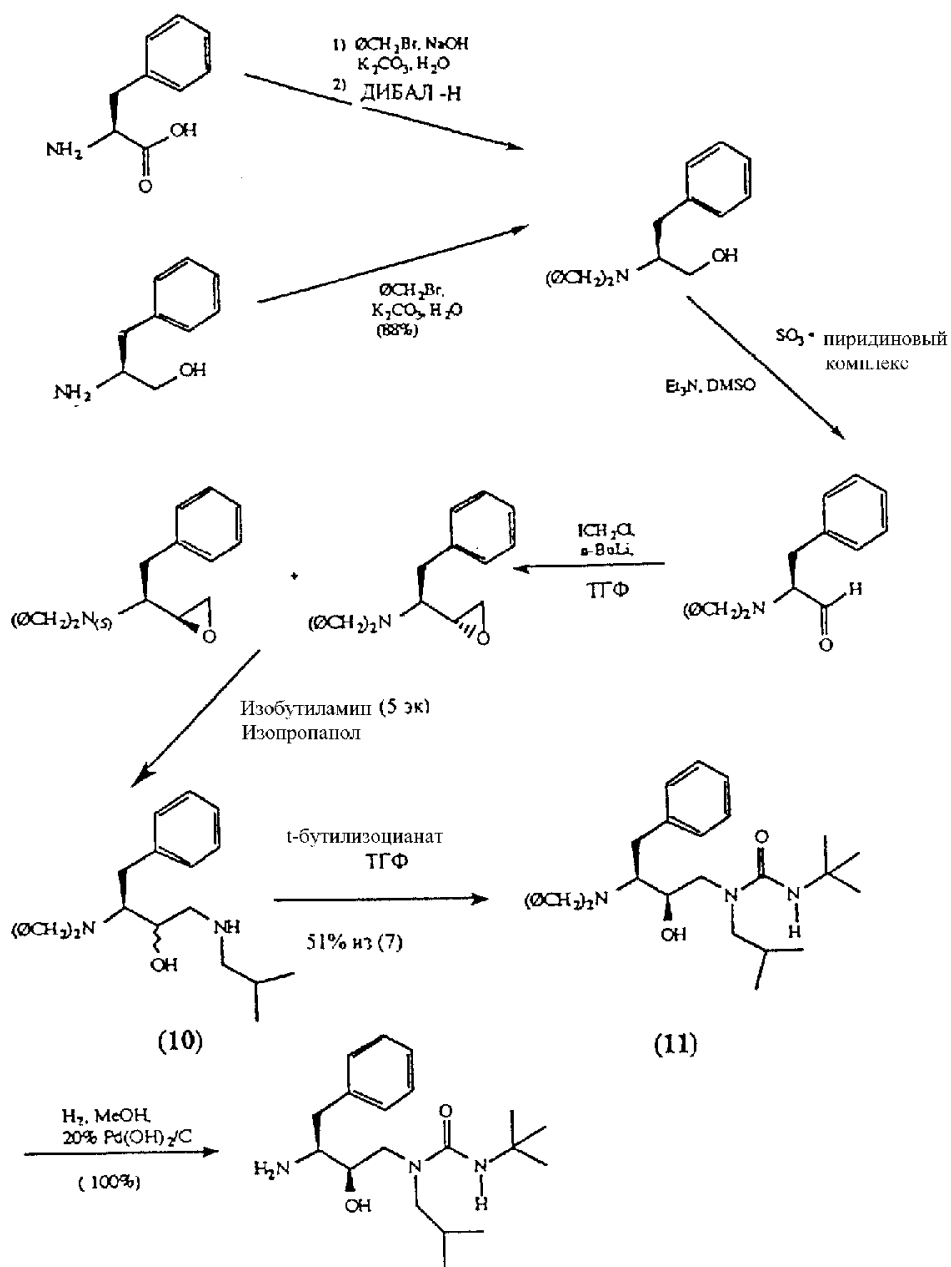
Схема I



RU 2194045 C2

RU 2194045 C2

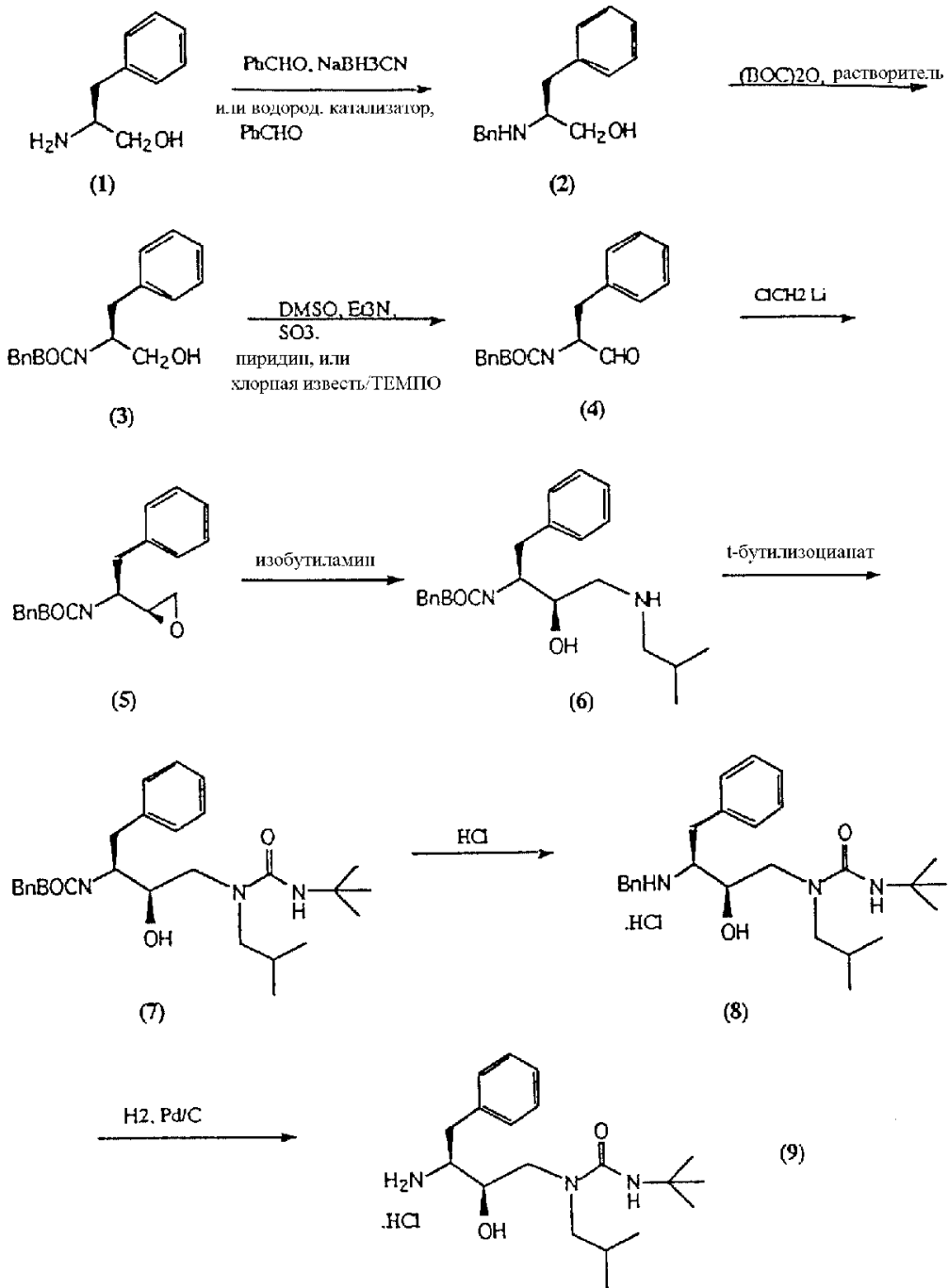
Схема II



RU 2194045 C2

RU 2194045 C2

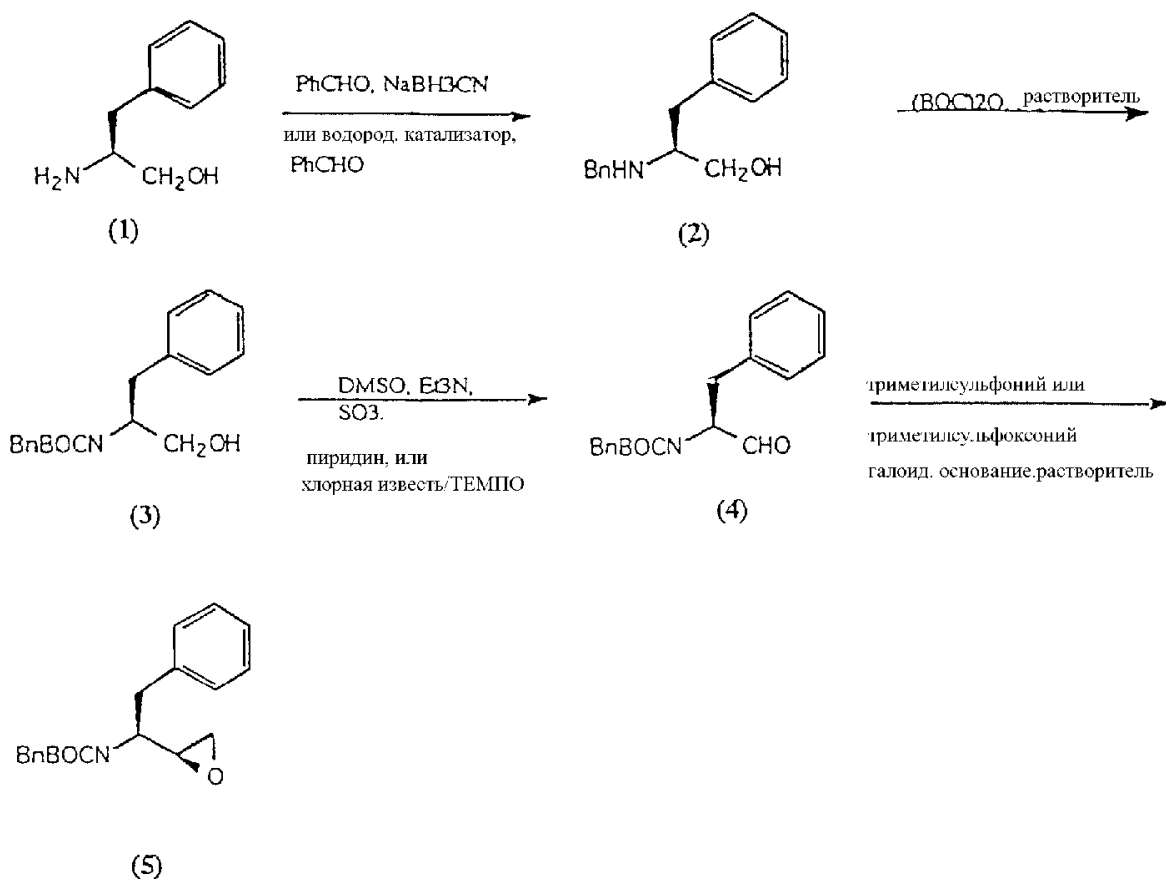
Схема III



RU 2194045 C2

RU 2194045 C2

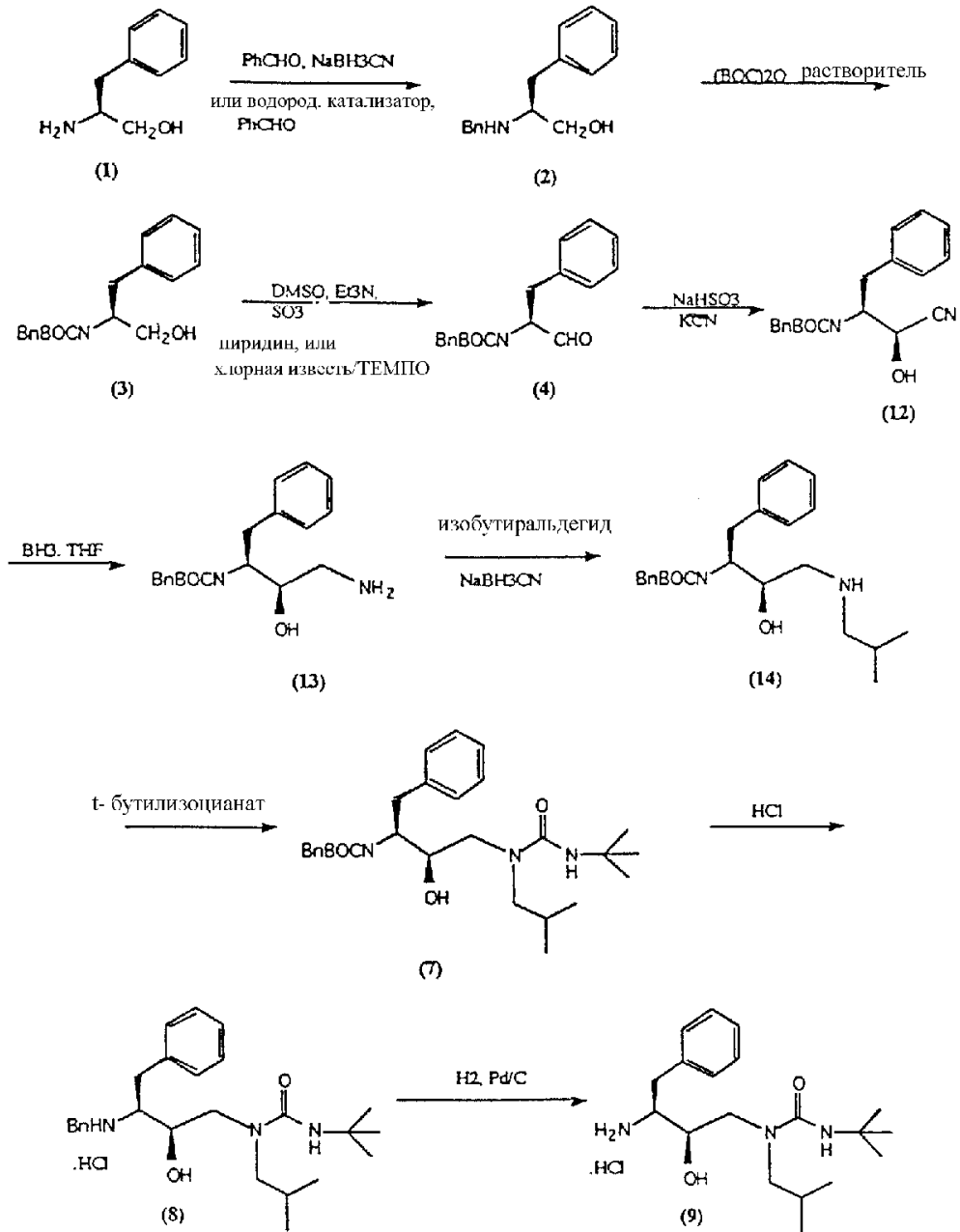
Схема IV



RU 2194045 C2

RU 2194045 C2

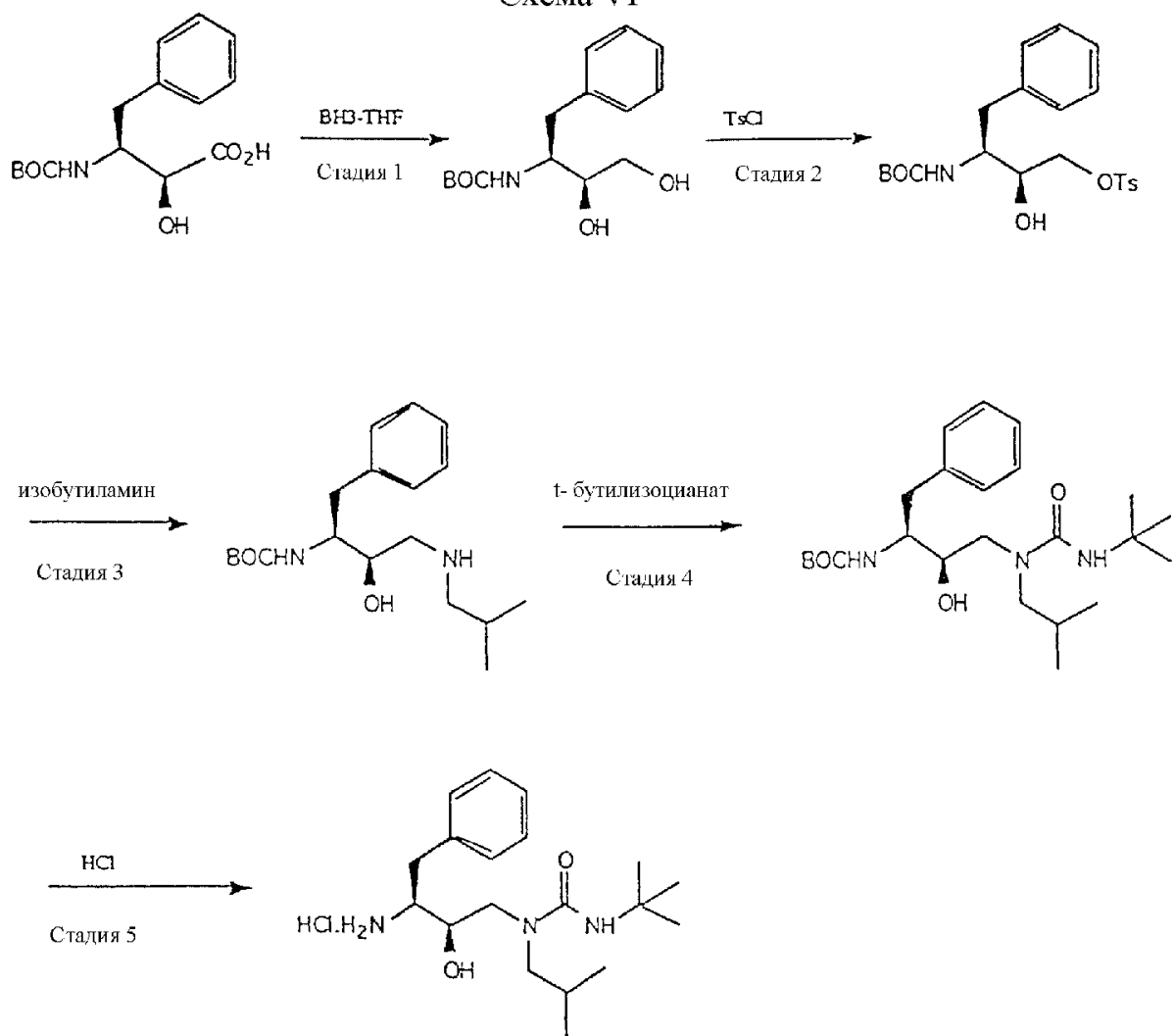
Схема V



RU 2194045 C2

RU 2194045 C2

Схема VI



RU 2194045 C2

RU 2194045 C2