

P 0 3 0 1 9 8 6
ELJÁRÁS ACETIL-AMIDINIOFENILALANIL-CIKLO-
HEXILGLICIL-PIRIDINIOALANIN-AMIDOK

ELŐÁLLÍTÁSÁRA VALAMINT
A KIINDULÁSI ANYAGOK ÉS KÖZTITERMÉKEK
K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű acetyl-amidiniofenilalanil-ciklohexilglicil-piridinioalanin-amidok - ahol az X anionok gyógyászatilag elfogadható anionokat jelen-tenek - és analógjaik előállítására, amelyek a Xa véralvadási faktor hatékony inhibitorai, és amelyek például trombózisok megelőzésére alkalmazhatók. A találmány szerinti eljárás értel-mében a 2-[2-acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino]-2-ciklohexilecetsavat - amelyet 2-[2-acetilamino-3-(4-cianofe-nil)-akriloilamino]-2-ciklohexilecetsav aszimmetriás hidrogéne-zésével, és a cianocsoport amidinocsoporttá történő átalakításá-val állítanak elő - vagy annak sóját 3-(2-amino-2-karbamoil-etil)-1-metilpiridinium-sóval vagy annak valamely sójával rea-gáltatják. A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti eljárás ki-indulási anyagai és köztitermékei, eljárások ezek előállítására, valamint az acetyl-(S)-4-amidiniofenilalanil-(S)-ciklohexilgli-cil-(S)-(1-metil-3-piridinio)alaninamid ditozilát só formában.

~~97184-9449 SI~~

jellemező ábra: (1)

Dr. BOBOS ISTVÁN

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**ELJÁRÁS ACETIL-AMIDINIOFENILALANIL-CIKLO-
HEXILGLICIL-PIRIDINIOALANIN-AMIDOK****ELŐÁLLÍTÁSÁRA** valamint a*kiindulási anyagok és köztitermékek*

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű acetylamidiniofenilalanil-ciklohexilglicil-piridinioalanin-amidok - a képletben az X anionok fiziológiásan elfogadható anionokat jelentenek - és analógjaik előállítására, amelyek a Xa véralvadási faktor hatékony inhibítorai, és amelyek például trombózisok megelőzésére alkalmazhatók. A találmány szerinti eljárás értelmében a 2-[2-acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino]-2-ciklohexilecetsavat - amelyet 2-[2-acetilamino-3-(4-cianofenil)akriloilamino]-2-ciklohexilecetsavból állítunk elő aszimmetrikus hidrogénezéssel és a cianocsoport amidincsoporttá történő átalakításával - vagy annak sóját 3-(2-amino-2-karbamoiletil)-1-metilpiridinium-sóval vagy annak sójával kapcsoljuk. A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti eljárás kiindulási anyagai és köztitermékei, eljárások ezek előállítására, valamint az acetyl-(S)-4-amidiniofenilalanil-(S)-ciklohexilglicil-(S)-(1-metil-3-piridinio)alaninamid ditozilátsó formájában.

Bizonyos klinikai helyzetekben, például mélyvénás trombózis esetén nagy a rizikója a szívizominfarktusnak vagy a stabil vagy instabil angina pectorisnak, a véralvadási rendszer zavarainak, és a trombózisok kialakulása végzetes lehet.



Azonban a trombózisok megelőzésére nem kívánatos a véráldási rendszer túlzott vagy teljes gátlása, mivel ez életveszélyes vérzést okozhat. A jelenleg alkalmazott koagulációs inhibítorok, például a heparin, aszpirin és hirudin nem rendelkeznek optimális tulajdonságokkal, mivel ezek komplikációkhoz vezethetnek a vérzés miatt, és a fent említett klinikai helyzetek némelyikében nem képesek megakadályozni az érelzáródást. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a véráldadási enzimek közé tartozó Xa faktor specifikus inhibítorai megbízhatóan megakadályozzák a trombusok keletkezését vérzés fellépése nélkül, amelyet a közvetlen trombin inhibítorok alkalmazása esetén megfigyeltek. Az (I) általános képletű vegyületek és analógjaik specifikusan és erősen gátolják a Xa faktort, és intravénás, szubkután és orális adagolást követően is kifejtik hatásukat.

Az (I) általános képletű vegyületeket és analógjaikat a WO-A-95/29189 számú szabadalmi publikációban, és az ennek megfelelő US-A-5849510 számú szabadalmi iratban ismertetik. A WO-A-95/29189 számú irat szerint ezeket szilárd fázisú szintézissel állítják elő védőcsoport technikák alkalmazásával, amikor 3-piridilalanint kapcsolnak egy gyantához Knorr-kötő alkalmazásával, majd ciklohexilglicinnel kapcsolják, a piridin nitrogénatomját kvaternerizálják, a dipeptidet acetil-4-amidino-fenilalaninnal kapcsolják, amelyet 4-cianofenilalaninból állítanak elő, és a terméket a gyantáról való lehasítás után kromatográfiásan tisztítják. Ez a szilárd fázisú eljárás azonban nem alkalmas a fejlesztési feladatokhoz, például toxikológiai és klinikai vizsgálatokhoz szükséges több kg-os mennyiségek előállítására, vagy az ipari méretű szintézisre.



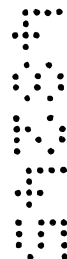


Egy gyógyászatilag hatékony vegyület akkor fogadható el fejlesztésre, és később a betegekben történő alkalmazásra, ha előállítását a kívánt léptékben, megfelelő tisztasággal végre lehet hajtani, ahol a tisztaság az aszimmetria-centrumokat tartalmazó vegyületek esetében magában foglalja a sztereokémiai tisztaságot is. Az (I) általános képletű vegyületek egy peptides dikationt tartalmaznak, amely pozitív töltést hordoz az amidinium-csoportban és az N-metilpiridinium-csoportban. A különféle X^- anionokkal, például acetát, klorid, fumarát, benzoát, tartarát, maleát, trifluoracetát, tozilát, szulfát vagy pamoát anionokkal rendelkező (I) általános képletű vegyületek közül csak a trifluoracetát-só [(I) általános képletű vegyület, $X^- = CF_3CO_2^-$] bizonyult kristályosnak. Azonban a trifluoracetát só-hőstabilitása nem elegendő, megengedett tárolási ideje nem kielégítő, és fiziológiai szempontból a só kevésbé előnyös hosszútávú alkalmazásra. Az (I) általános képletű vegyületek egyéb sóinak röntgen pordiagramjait következetesen amorfnak találták. A sók amorf természete jelentős problémát okoz az (I) általános képletű vegyületek viszonylag nagy léptékben történő előállításában, mivel nem teszi lehetővé az átkristályosítást, és a frakcionált kicsapás az egyetlen lehetséges tisztítási módszer a nagy léptékben történő alkalmazásra. Azonban egy kicsapás tisztítási hatékonysága természetesen sokkal kisebb, mint a kristályosításé, és ezért még a megfelelő X aniont tartalmazó nyers (I) általános képletű vegyületet is olyan reakcióval kell előállítani, ami a lehető legszabályosabban megy végbe, hogy végül klinikailag elfogadható tisztaságú végterméket kapjanak frakcionált kicsapással. Azonban az előállítási eljárásnak természetesen



különféle egyéb szempontokból is elfogadhatónak kell lennie, mint például a hozam, a lépések száma vagy a kiindulási anyagok ára vagy hozzáférhetősége.

A WO-A97/22712 számú szabadalmi publikációban egy olyan eljárást ismertetnek az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyet nem szilárd fázison hajtanak végre. Ebben az eljárásban az (I) általános képletű vegyületben lévő három aminosav egységet ugyanolyan sorrendben kapcsolják össze, mint a WO-A-96/29189 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárásban. Az (S)-3-piridilalanint, amely aminocsoportján egy terc-butoxikarbonil-csoporttal (Boc) védett, először amiddá alakítják, amelyet azután a védőcsoport eltávolítása után (S)-N-Boc-ciklohexilglicinnel kapcsolnak, a védőcsoportot eltávolítják, a dipeptidet acetil-(S)-4-cianofenilalaninnal kapcsolják, és a kapott tripeptidben a cianocsoportot hidrogén-szulfiddal, metil-jodiddal és ammóniával reagáltatva amidinné alakítják, és a piridin nitrogénatomáját kvaternerizálják. A terméket trifluor-ecetsavas só formájában izolálják, az utolsó reakciólépésben kapott reakcióelegy bepárlásával, a maradék oldásával, trifluor-ecetsav hozzáadásával, szűréssel és fagyasztva-szárítással. Azonban azt találták, hogy a fenti eljárással előállított termék tisztasága, beleértve a sztereokémiai tisztaságot is, nem felel meg a követelményeknek, és komplikált kromatográfiás tisztításra van szükség, ami nagy veszteségekkel jár, és nem elfogadható akkor, ha az eljárást ipari méretekben hajtják végre. Ezenkívül a trifluoracetát aniont illetően a fiziológiai szempontból adódó lehetséges hátrányok elkerülésére a terméket másik sóvá kell alakítani ioncserélő kromatográfiával. Ezenkívül, az eljárás



rásnak jelentős technikai hátrányai is vannak, így például oldószereket, például dietil-étert vagy hexánt kell alkalmazni, vagy alacsony hőmérsékleten kell dolgozni és drága kiindulási anyagokat kell alkalmazni [a három enantiomeresen tiszta, nem természetes α -aminosav - vagyis az (S)-3-piridilalanin, az (S)-ciklohexilglicin és az (S)-4-amidinofenilalanin (vagy az (S)-4-cianofenilalanin; ahol az amidinocsoport a cianocsoportból alakítható ki) -, amelyek az (I) általános képletű vegyület építőelemei, kereskedelmi forgalomban kis mennyiségekben hozzáférhetők ugyan, azonban ezek a vegyületek nagyon drágák]. Ennek megfelelően még mindig szükség van egy egyszerűen végrehajtható eljárásra, amellyel a megfelelő X anionot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek ipari méretekben előállíthatók.

A fenti célkitűzést a találmány szerinti eljárással értük el, amelynek értelmében az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (II) képletű vegyületet katalitikus hidrogénezéssel, és a cianocsoport amidinocsoporttá történő átalakításával (III) képletű vegyületté vagy annak HX általános képletű savval alkotott sójává alakítjuk, majd a (III) képletű vegyületet vagy annak sóját egy (IV) képletű vegyülettel vagy annak HX savval alkotott sójával reagáltatjuk, a reakció termékeként (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben az X anionok fiziológiásan elfogadható anionok. A fenti eljárást az 1. reakcióvázlattal szemléltetjük.

Míg az ismert eljárásokban az (I) általános képletű molekulát úgy állítják elő, hogy a piridilalanint és ciklohexilglicint tartalmazó C-terminális dipeptidet amidinofenilalaninnal (vagy





cianofenilalanin) mint N-terminális aminosavval kapcsolják, a találmány szerinti eljárásban a molekulát az amidinofenilalanint és ciklohexilglicint tartalmazó N-terminális dipeptidet piridilalaninnal mint C-terminális aminosavval kapcsoljuk. Ezenkívül, a találmány szerinti eljárásban a kapcsolásra alkalmazott dipeptidben az epimerizációra érzékeny, két királis centrumot tartalmazó CH-CO-NH-CH-CO szerkezeti egységet az ismert eljárásoktól eltérően nem két királis α -aminosav kapcsolási reakcióval alakítjuk ki, hanem aszimmetriás hidrogénezéssel. A találmány szerinti eljárásban a peptidkapcsolás tiszta és kvantitatív, az alkalmazott reagensek olcsók. Az epimerizáció nagyon kismértékű. Az (I) általános képletű vegyületeket nagy hozammal és nagy kémiai tisztasággal és sztereokémiai tisztasággal kapjuk, frakcionált kicsapással. Nincs szükség kromatográfiás tisztításokra vagy drága és bonyolult módszerekre, például fagyasztva-szárításra a kívánt tisztaság eléréséhez.

A találmány a fenti eljárással analóg eljárásra is vonatkozik, amelyekben eltérő konfigurációjú kiindulási anyagok alkalmazásával az (I) általános képletű vegyületek sztereoizomerjeit állítjuk elő, például olyan vegyületeket, amelyekben az amidinofenilalanin egységben lévő királis centrum (R)-konfigurációjú, és/vagy a ciklohexilglicin egységben lévő királis centrum (R)-konfigurációjú és/vagy a piridilalanin egységben lévő királis centrum (R)-konfigurációjú, vagy olyan vegyületeket, amelyekben egy vagy több királis centrum (RS) elegyként van jelen. A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti eljárásokkal analóg eljárások is, amelyekben megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával az (I) általános képletű vegyületek (és sztereoizomer-



jeik) analógjait állítjuk elő, például olyan vegyületeket, amelyekben az amidinofenilalanin egységben lévő acetilaminocsoport metilcsoportja helyett egy 1-4 szénatomos alkilcsoport van, és/vagy a piridin kvaterner nitrogénatomján metilcsoport helyett 1-4 szénatomos alkilcsoport van, a fenti 1-4 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izo-butyl- és terc-butyl-csoport lehet.

Az (I) és (IV) általános képletű vegyületekben és a HX általános képletű savban jelenlévő, fiziológiásan elfogadható X anion például klorid, bromid, jodid, metánszulfonát, toluol-4-szulfonát, acetát, benzoát vagy hasonló lehet. Többértékű anion, például szulfát-anion esetén X egy anion ekvivalenst jelent. X jelentése előnyösen olyan anion, amely fiziológiai szempontból elfogadható, még az (I) általános képletű vegyületet viszonylag magas dózisban és viszonylag hosszú időtartamon keresztül történő alkalmazása esetén is, és/vagy amely az (I) általános képletű vegyületnek előnyös tulajdonságokat biztosít a gyógyszerészeti feldolgozás és a gyógyászati hatás szempontjából, például megfelelő vízoldhatóságot, és/vagy amely az (I) és (IV) általános képletű vegyületeknek előnyös tulajdonságokat biztosít a találmány szerinti eljárás technikai végrehajtása szempontjából, például biztosítja az eljárás egyszerűségét, megfelelő oldhatóságot az alkalmazott oldószerekben, azt a tényt, hogy ezek könnyen kicsaphatók és/vagy könnyen szűrhetők, stb. A találmány egyik előnyös kiviteli módja szerint X jelentése toluol-4-szulfonát (azaz 4-metilbenzolszulfonát, azaz $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$ vagy tozilát vagy TosO⁻) vagy jodid; egy különösen előnyös kiviteli mód szerint X jelentése toluol-4-szulfonát. Tehát

ezen különösen előnyös kiviteli mód szerint a találmány a ditozilát só formájában lévő (I) általános képletű vegyület előállítására vonatkozik, azaz az (Ia) képletű vegyület előállítására, oly módon, hogy a (II) képletű vegyületet katalitikus hidrogénezéssel, és a cianocsoport amidinocsoporttá történő átalakításával (III) képletű vegyületté vagy annak toluol-4-szulfonsavas sójává alakítjuk, és a kapott (III) képletű vegyületet vagy annak toluolszulfonsavas sóját (IVa) képletű vegyülettel vagy annak toluol-4-szulfonsavas sójával reagáltatva kapjuk az (Ia) képletű vegyületet. Fiziológias szempontból az (Ia) képletű vegyületben lévő tozilát-anion ellen nincs kifogás, és az (Ia) képletű vegyület különösen jó tulajdonságokat mutat a találmány szerinti eljárás kivitelezése során. Az (Ia) képletű vegyületet könnyű kicsapni, és könnyű szűrni, és rendkívül magas hozammal és tisztasággal kapjuk. A találmány tárgyát képezi maga az (Ia) képletű vegyület, valamint annak szolvátjai, például vízzel vagy alkohollal alkotott adduktumai; az (Ia) képletű vegyület alkalmazása Xa faktor inhibítorként, vagy tromboembóliás rendellenességek, például trombózisok, szívizom-infarktus vagy angina pectoris kezelésére, beleértve a terápiát és a prevenciót is; az (Ia) képletű vegyület alkalmazása a fenti gyógyászati célokra alkalmazható gyógyszerek előállítására; valamint gyógyászati készítmények (vagy gyógyászati összetételek), amelyek az (Ia) képletű vegyület hatékony mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható hordozót, azaz egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyagot és/vagy adalékanyagot tartalmaznak. Az (I) általános képletű vegyületek, beleértve az (Ia) képletű vegyületet is, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati



készítmények alkalmazásának további részleteit a WO-A-95/29189 és az US-A-5849510 számú szabadalmi iratok tartalmazzák, amelyek tartalmát leírásunkba referenciaként beépítettük.

Az (I) általános képletű vegyület (II) és (IV) általános képletű vegyületekből vagy sóikból történő előállítására ismertetett fenti eljárások mellett a találmány tárgyát képezi egy eljárás az (Ia) képletű vegyület előállítására, amelynek értelmében a (III) képletű vegyületet vagy annak toluol-4-szulfonsavas sóját egy (IVa) képletű vegyülettel vagy annak toluol-4-szulfonsavas sójával reagáltatjuk, a reakció termékeként (Ia) képletű vegyületet kapunk (2. reakcióvázlat). Erre az eljárásra - amellyel az (I) általános képletű vegyületet specifikusan ditozilát formában, meglepően jó hozammal és tisztasággal kapjuk, és amelynek jellemzője, hogy különösen símán végbemegy, és egyszerű módon kivitelezhető - az összes magyarázat értelemszerűen alkalmazható, amelyet a fentiekben és a továbbiakban a (III) és (IV) általános képletű vegyületek vagy sóik reakciójára, azaz a peptidkapcsolási lépésre az eljárással kapcsolatban leírtunk.

Az (I) általános képletű vegyületek (V) általános képlettel is ábrázolhatók, amely azt fejezi ki, hogy ezeket formálisan a HX sav és az (V) általános képletben foglalt monokationos amidino-szubsztituált piridiniumsó [amely szabad amidinocsoportot (azaz karbamimidoilcsoportot vagy aminoiminometilcsoportot vagyis $-C(=NH)-NH_2$ csoportot tartalmaz az (I) általános képletben lévő protonált, pozitívan töltött amidiniocsoport vagyis $-C(=NH_2^+)-NH_2$ helyett] savaddíciós sójának tekinthetjük.



Ennek megfelelően a vegyületeket eltérő módon is elnevezhetjük, például dikationos piridiniumsóknak, amelyek pozitívan töltött amidiniocsoportot tartalmaznak szubsztituensként, és két negatív töltésű X aniont ellenionként, vagy a HX sav és egy monokationos piridiniumsó savaddíciós sójának, mely utóbbi szubsztituensként egy szabad amidinocsoportot, és ellenionként negatív töltésű X aniont tartalmaz. A megfelelő körülményektől függően egyéb elnevezések is alkalmazhatók, például a név a peptid nevezéktanból is származhat, amelyben a pozitív töltésű amidiniumcsoportot (amidiniocsoport) vagy a szabad amidincsoportot és a pozitív töltésű piridiniumcsoportot (piridiniocsoport) tekintjük szubsztituenseknek. Az (Ia) képletű vegyület neve lehet például 3-{{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino)-2-ciklohexilacetilamino]-2-karbamoiletil}}-1-metilpiridinium-ditozilát vagy 3-{{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino)-2-ciklohexilacetilamino]-2-karbamoiletil}}-1-metilpiridinium-tozilát—toluol-4-szulfonsav só, vagy N-acetil-4-(amino-imino-metil)-L-fenilalanil-L-2-ciklohexilglicil-3-(1-metilpiridinium-3-il)-L-alaninamid-tozilát—toluol-4-szulfonsav só.

A találmány szerinti eljárás kivitelezése során a (II) képletű vegyületet úgy alakíthatjuk (III) képletű vegyületté, hogy először a (II) képletű vegyületet sztereoszelektív módon (VI) képletű vegyületté hidrogénezzük, majd a cianocsoportot amidinocsoporttá alakítjuk (3. reakcióvázlat), vagy először a cianocsoportot amidinocsoporttá alakítjuk, és ezután végezzük a sztereoszelektív hidrogénezést.

Előnyösen először a (VI) képletű vegyületté történő hidro-



génezést végezzük el, és ezután alakítjuk át a cianocsoportot amidinocsoporttá.

A (II) képletű dehidrodipeptidben lévő $C=C$ kettős kötés sztereoszabályozott hidrogénezését szelektív heterogén katalizátorok vagy királis átmenetifém-komplexek alkalmazásával hajthatjuk végre. Előnyösen a ródium(I) vagy ruténium(II), különösen előnyösen a ródium(I) királis fém-komplexei alkalmazásával végezzük a hidrogénezést. Az átmenetifém katalizátor lehet kationos vagy semleges, és alkalmazhatjuk izolált formában, vagy a hidrogénező közegben egy királis ligandumból és egy prekatalizátorból, például egy ródiumsóból, így például az $[Rh(COD)Cl]_2$ vagy $[Rh(COD)_2]^+Y^-$ sóból (COD jelentése 1,5-ciklooktadién, Y jelentése itt például tetrafluorborát) a hidrogénező közegben in situ kialakított formában. A hidrogénező katalizátor a hidrogénező közegben homogénen oldott formában lehet, de lehet heterogén formában, szilárd hordozóhoz kapcsolva is, amelynek eredményeként szűréssel könnyen eltávolítható a hidrogénezés befejezése után, és újra felhasználható a következő hidrogénezési sarzsban. Az átmenetifém-komplexek királis ligandumaként számos különféle vegyület alkalmas lehet. Az ilyen királis ligandumok áttekintését lásd például az I. Ojima, Catalytic Asymmetric Synthesis, 445-447. oldal, VCH, New York (1993) irodalmi helyen. A találmány egyik előnyös kiviteli módja szerint egy ligandumként királis foszfint tartalmazó ródium(I)-komplexet alkalmazunk a (II) képletű vegyület aszimmetriás hidrogénezésével, a (VI) képletű vegyület előállítására. Különösen előnyös az Rh(I)-(+)-BPPM katalizátor, azaz egy olyan ródium(I) katalizátor, amely királis ligandumként (+)-



-(2R,4R)-1-(terc-butiloxikarbonil)-4-difenilfoszfino-2-(difenilfoszfinometil)pirrolidint tartalmaz (ahol a ródium/ligandum molarány 1:1). A katalizátort előnyösen in situ állítjuk elő egy ródiumsóból és a ligandumból.

A (II) képletű vegyület (VI) képletű vegyületté történő sztereoszelektív hidrogénezéséhez megfelelő oldószerek például az éterek, különösen a vízzel elegyedő éterek, vagy a rövid szénláncú alkoholok, például metanol, etanol vagy izopropanol. A hidrogénezést különösen előnyösen metanolban hajtjuk végre. A hidrogénezést előnyösen körülbelül 20 °C és körülbelül 60 °C közötti hőmérsékleten, különösen előnyösen körülbelül 30 - körülbelül 50 °C hőmérsékleten, például körülbelül 40 °C-on végezzük. A hidrogénnyomás az alkalmazott berendezéstől függ, előnyösen körülbelül 1 és körülbelül 20 bar közötti, különösen előnyösen körülbelül 5 - körülbelül 15 bar, például körülbelül 10 bar. A hidrogénezés hatékonyságának növelése érdekében a reakciót oxigén alapvető kizárásával és nagyon intenzív keverés közben hajtjuk végre. A hidrogénezett terméket egyszerű módon izolálhatjuk víz hozzáadásával, és a kapott csapadék szűrésével vagy centrifugálásával. Az aszimmetriás hidrogénezés nagyon nagy sztereoszelektivitással megy végbe és magas hozamot eredményez a (VI) képletű vegyület (S,S)-izomer diasztereomer feleslege (d.e.) 98,4% a nyerstermékben, és 99,5% d.e. az izolált termékben, az izolált hozam 97%. Ezenkívül ezeket a kiváló eredményeket nagyon magas, körülbelül 2000:1 - körülbelül 5000:1 szubsztrát/katalizátor arányokkal kapjuk.

A találmány tárgyát képezi továbbá maga a (VI) képletű vegyület, azaz az (S)-2-[(S)-2-acetilamino-3-(4-cianofenil)pro-



pionilamino]-2-ciklohexilecetsav és annak sói, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-sói, így például nátrimsója vagy káliumsója, a fent említett eljárás ezek előállítására, és ezek alkalmazása köztitermékként, közelebbről gyógyászatilag hatékony anyagok köztitermékeként.

A (VI) képletű vegyületben lévő cianocsoportot különféle, önmagában ismert eljárásokkal, például a WO-A-97/22712 számú szabadalmi publikációban ismertetett eljárással, alakíthatjuk át amidinné, a fenti eljárásnak azonban számos hátránya van, ha ipari méretekben hajtják végre, például a hidrogén-szulfid alkalmazása. Az átalakítást előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy először a (VI) képletű vegyület cianocsoportjához hidroxilamint addicionálunk, így módon (VII) képletű N-hidroxiamidin közti termék keletkezik. A (VII) képletű vegyületet ezután egyszerű módon hidrogenolízissel, azaz hidrogénező katalizátor jelenlétében hidrogénnel történő reagáltatással alakítjuk át (III) képletű amidinné. A fenti reakciósorozat elvét például H. Jendralla és munkatársai ismertetik [Tetrahedron 51, 12047 (1995)].

A szükséges hidroxilamint előnyösen in situ állítjuk elő egy hidroxilammónium-sóból, például hidroxilammónium-kloridból vagy hidroxilammónium-szulfátból és egy bázisból, például egy bázikus nátrium- vagy káliumvegyületből vagy egy tercier aminből. A (VI) képletű vegyület hidroxilammónium-sóval történő reagáltatásához alkalmazott bázis előnyösen a nátrium-hidrogén-karbonát. A hidroxilamint vagy a hidroxilammónium-sót előnyösen feleslegben alkalmazzuk, például körülbelül 1 - körülbelül 2 mol mennyiségben 1 mol (VI) képletű vegyületre vonatkoztatva. A hidroxilaminnal vagy hidroxilammónium-

-sóval történő reagáltatáshoz megfelelő oldószeres példák a rövid szénláncú alkoholok. Egy különösen előnyös oldószer a metanol. A (VII) képletű vegyületet előnyösen körülbelül 20 - körülbelül 65 °C hőmérsékleten, különösen előnyösen körülbelül 40 - körülbelül 60 °C hőmérsékleten állítjuk elő. Ha hidroxilammónium-sót alkalmazunk, a hozzáadott bázis a (VI) vagy (VII) képletű vegyületben lévő karbonsav funkciót is átalakítja a megfelelő sóvá. Ha a (VII) képletű N-hidroxiamidin átmeneti izolálására van szükség, ezt a vegyületet előnyös módon a karbonsav funkcionális képzett só formájában izoláljuk, azaz ha bázisként egy nátriumvegyületet alkalmazunk, a karbonsav nátrium-sója formájában, amelyet a reakcióelegy koncentrációjával és/vagy viszonylag apoláros oldószerrel történő keverésével kicsaphatunk, és szűréssel vagy centrifugálással eltávolíthatunk.

A (VII) képletű vegyület vagy annak sója (III) képletű vegyületté történő hidrogenolízist szokásosan alkalmazott körülmények között katalitikus hidrogénezéssel hajthatjuk végre, például egy szokásos nemesfém katalizátor, például szénhordozós palládium jelenlétében. A reakciókörülmények az alkalmazott készüléktől függenek. A hidrogénnyomás például körülbelül 1 - körülbelül 30 bar, különösen körülbelül 5 - körülbelül 25 bar, és a reakcióhőmérséklet körülbelül 20 - körülbelül 70 °C, közelebből körülbelül 40 - körülbelül 60 °C lehet. A hidrogenolízist előnyösen savas közegben hajtjuk végre. A hidrogenolízishez oldószerként előnyösen, különösen ha az N-hidroxiamidint só formában alkalmazzuk, poláros oldószereseket, például rövid szénláncú alkoholokat vagy ecetsavat alkalmazunk. Különösen előnyös oldószer az ecetsav. A kapott (III) képletű ami-

dinvegyületet mint olyat izolálhatjuk, vagy savaddíciós só formájában izolálhatjuk [a (III) képletű amidinvegyület mint olyan nem fordul elő a (III) képletben látható, szabad amidinocsoportot és karbonsavcsoportot tartalmazó formában, hanem (IIIa) képletű tautomer formában, azaz betain vagy ikerion formában van, amelyben a karbonsavcsoport karboxilát anionra van disszociálva, és az amidinocsoport amidinium kationná van protonálva].

Egy sav jelenlétében - amely a hidrogenolízis során is jelen lehet, például ha oldószerként ecetsavat alkalmazunk, vagy amelyet a feldolgozás során adhatunk az elegyhez - a (III) képletű vegyületet savaddíciós só formájában kapjuk. Tehát ha egy HX általános képletű savat alkalmazunk, (VIII) általános képletű só keletkezik, amelyben az X anion előnyösen egy fiziológiásan elfogadható anion, például jodid vagy tozilát. A (VIII) általános képletű vegyületek a fent említett HX általános képletű sav és a (III) képletű vegyület sói. Ha a (III) képletű vegyületet savaddíciós só formájában kell izolálni, a HX általános képletű savat előnyösen úgy választjuk meg, hogy a (VIII) általános képletű vegyület ugyanazt az aniont tartalmazza, mint az előállítandó (I) általános képletű vegyület. Tehát, ha az (Ia) képletű ditozilátsót kívánjuk előállítani, és a (III) képletű vegyületet só formájában kell izolálni, előnyösen (VIII) általános képletű amidinium-tozilátot - ahol X jelentése TosO^- állítjuk elő, például toluol-4-szulfonsav hozzáadásával a feldolgozás során. Amint azt már említettük, a (IV) képletű vegyülettel történő peptidkapcsoláshoz alkalmazhatjuk a (III) képletű vegyületet mint olyat, azaz mint (IIIa) képletű betaint (vagy ikeriont)

vagy a (VIII) általános képletű amidiniumsót [a (III) képletű vegyület és a HX sav sóját], mindkettővel hasonló tisztaságot és hozamot kapunk. A (III) képletű vegyületet előnyösen (IIIa) képletű betainként (vagy ikerionként) izoláljuk, és mint olyat alkalmazzuk a peptidkapcsolásban. Ha a hidrogenolízist ecetsavban hajtjuk végre, a (III) képletű vegyület ecetsavas sóját [azaz olyan (VIII) általános képletű vegyületet, amelyben X⁻ jelentése acetát] kapjuk első lépésben, amelyet vízből történő átkristályosítással alakíthatunk át betainná.

A találmány tárgyát képezi a (III) képletű vegyület és sói, valamint a (IIIa) és (VIII) képletű vegyületek önmagukban, azaz az (S)-2-[(S)-2-acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino]-2-ciklohexilecetsav mint betain (ikerion) és sóik formájában, valamint az előállításukra alkalmazott eljárások, valamint ezek alkalmazása köztiterméként, különösen gyógyászatilag hatékony vegyületek köztitermékeként.

A (III) képletű amidin [só formában, vagy előnyösen (IIIa) képletű betain formában] (IV) képletű piridinioalaninamiddal vagy annak sójával történő peptidkapcsolását (I) általános képletű vegyületté szokásos kapcsolási módszerekkel hajthatjuk végre. A piridinioalaninamidot előnyösen egy HX általános képletű savval alkotott só formájában, azaz (IX) általános képletű dikation-só formájában alkalmazzuk, az utóbbi képletben az X anionok előnyösen fiziológiásan elfogadható anionokat jelentenek.

A (IV) képletű vegyületben lévő X anion, és ha a (III) képletű vegyületet (VIII) általános képletű só formájában alkalmazzuk, a (VIII) általános képletű vegyületben lévő anion is

előnyösen az előállítandó (I) általános képletű vegyület anionja, azaz az (Ia) képletű vegyület előállítása esetében tozilát anion. Ha a peptidkapcsolásban sem a (III) képletű vegyületet, sem a (IV) általános képletű vegyületet nem alkalmazzuk HX általános képletű savval alkotott só formájában, az X anion második ekvivalensét, amely az (I) általános képletű vegyület előállításához szükséges a (IV) általános képletű vegyülettel bevezetett 1 ekvivalens X anion mellett, 1 ekvivalens HX általános képletű sav, vagy a HX sav egy sója formájában vihetjük be a peptidkapcsolás reakcióelegyének feldolgozása során.

A (III) [vagy (IIIa) vagy (VIII)] képletű vegyületben lévő karbonsav funkció vagy karboxilát funkció aktiválására alkalmas peptidkapcsoló szerekre példaként említhetők a karboimidek, például diciklohexilkarbodiimid (DCC) vagy diizopropilkarbodiimid (DIC), vagy az uróniumsók, például O-[(ciano-etoxikarbonil-metilén)amino]-N,N,N',N'-tetrametilurónium-tetrafluorborát (TOTU) vagy O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónium-hexafluorfoszfát (HATU). A karbodiimideket előnyösen hidroxibenzotriazin vagy hidroxibenzotriazol reagensek, például 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazin (azaz 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on vagy HOOBt) vagy 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt) jelenlétében alkalmazzuk. Előnyösek azok az aktiválószer és reakciókörülmények, amelyekben az epimerizáció a királis szénatomokon, és különösen a (III) képletű vegyületben lévő karbonilcsoporthoz viszonyított α -helyzetben minimális, úgy hogy legfeljebb csak kevés diasztereomer szennyeződés keletkezik. A fenti szempontból különösen előnyös aktiválószer a HATU, a

DCC/HOOBt és a DCC/HOBT. Különösen a HATU-val vagy a DCC/HOOBt-vel végzett kapcsolás eredményez olyan terméket, amely csak 0,7 - 1,5% diasztereomert tartalmaz a nyerstermékben. Különösen előnyös lényegesen alacsonyabb ára miatt a DCC/HOOBt. Biztonságossági szempontból a HOOBt-t előnyösen hordozón, például Dicalite®-en alkalmazzuk.

A kapcsolási reakciót előnyösen poláros oldószerben (vagy oldószerkelegyen) végezzük. Megfelelő oldószerek a prótikus oldószerek, például a rövid szénláncú alkoholok, így például metanol, etanol vagy izopropanol, és ezek közül az alkoholok közül előnyös az izopropanol, mivel a C-terminális amidcsoport észtercsoporttá történő átalakulásának esélye kisebb, mint metanol vagy etanol esetén. Különösen előnyös, ha a kapcsolást aprotikus poláros oldószerekben hajtjuk végre, amelyekben a kapcsolási reakció különösen gyorsan és tisztán megy végbe, ilyenek például az amidok, például az N,N-dimetilformamid (DMF) vagy az N-metil-2-pirrolidon (NMP), vagy a dimetilszulfoxid (DMSO). Azonban egyéb oldószereket, például etilacetátot, tetrahidrofuránt (THF) vagy metilén-kloridot is alkalmazhatunk, különösen egyéb oldószerekkel alkotott elegyként. A kapcsolást különösen előnyösen DMF-ben vagy NMP-ben hajtjuk végre, ezek közül mindkettő kiváló kapcsolási eredményeket ad, és az (I) általános képletű vegyületek izolált hozama 85 - 95% (két termék kicsapás után). Különösen előnyös, ha a kapcsolást DMF-ben hajtjuk végre, mivel ezt könnyebben eltávolíthatjuk a termékből. A kapcsolást előnyösen körülbelül 0 - körülbelül 30 °C hőmérsékleten, különösen előnyösen körülbelül 0 - körülbelül 25 °C-on végezzük, például kezdetben a re-



akcióelegyet körülbelül 10 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Ha a kapcsolási reakció előnyös megvalósítása során a (III) képletű vegyületet (IIIa) képletű ikerion formában reagáltatjuk a (IX) általános képletű dikation-sóval, általában a kapcsolási reakció teljes lefolyása alatt előnyös marad a pH [körülbelül 3,3 - 4,2, ha X jelentése a (IX) általános képletű vegyületben tozilát] anélkül, hogy további bázis hozzáadására lenne szükség. Adott esetben a pH megfelelően beállítható bázis hozzáadásával, például egy tercier aminnal. Ha mind a (III) képletű vegyületet, mind a (IV) általános képletű vegyületet savval alkotott só formájában alkalmazzuk a kapcsolási reakcióban, a peptidkapcsoláshoz legalább 1 ekvivalens bázis, például egy tercier amin, így például trietil-amin, vagy előnyösen N-etil-diizopropil-amin hozzáadására van szükség.

A kapcsolási lépés előnyös kivitelezése során, ahol az alkalmazott aktiválószer egy karbodiimid, N-hidroxibenzotriazin vagy N-hidroxibenzotriazol reagenssel, például HOOBt-vel együtt, ez a reagens sztöchiometrikus mennyiségnél kisebb mennyiségekben vagy csak katalitikus mennyiségekben lehet jelen, mivel az N-hidroxi-reagens regenerálódik a (IV) általános képletű vegyület és a (III) képletű vegyületből és az N-hidroxi-reagensből kialakult aktivált észter köztitermék közötti reakció során. Ha például a kapcsolást DCC/HOOBt alkalmazásával hajtjuk végre, a HOOBt-t előnyösen körülbelül 0,15 - körülbelül 1 mol mennyiségben alkalmazzuk 1 mol (III) képletű vegyületre vonatkoztatva, különösen előnyösen körülbelül 0,2 - körülbelül 0,3 mol, például körülbelül 0,25 mol mennyiségben alkalmazzuk 1 mol (III) képletű vegyületre vonatkoztatva. A karbodiimidet





előnyösen kis feleslegben alkalmazzuk. Ha a kapcsolást DCC/HOOBt alkalmazásával hajtjuk végre, előnyösen például körülbelül 1,1 - körülbelül 1,4 mol mennyiségben alkalmazzuk 1 mol (III) képletű vegyületre vonatkoztatva, és különösen előnyösen körülbelül 1,2 - körülbelül 1,3 mol mennyiséget, például körülbelül 1,25 mol mennyiséget alkalmazunk 1 mol (III) képletű vegyületre vonatkoztatva. A reaktánsok beadagolásának sorrendje változtatható. Előnyösen betöltjük a (III) képletű és a (IV) általános képletű vegyületeket vagy ezek sóit, adott esetben hozzáadjuk a bázist és az N-hidroxi-reagenst, és néhány óra alatt, például körülbelül 5 - körülbelül 10 óra alatt bemérjük a karbodiimidet, például oldószerrel, így például DMF-fel vagy NMP-vel alkotott oldat formájában. Ily módon eljárva a kapcsolat körülbelül 10 °C hőmérsékleten, majd szobahőmérsékleten történő keverés mellett általában gyorsan, gyakorlatilag kvantitatív hozammal végbemegy, és nagy tisztaságú terméket eredményez.

Feldolgozás céljából a reakcióelegyet előnyösen először szűrjük, majd a terméket megfelelő szerves oldószer hozzáadásával kicsapjuk. Ha a kapcsolást DMF-ben vagy NMP-ben végeztük, a kicsapást előnyösen egy rövid szénláncú keton, például aceton vagy metil-etil-keton feleslegének hozzáadásával hajtjuk végre, különösen előnyös, ha a DMF-es vagy NMP-s oldatot cseppenként vagy szivattyú segítségével adjuk hozzá az aceton vagy metil-etil-keton feleslegéhez. A kicsapott terméket szűréssel vagy centrifugálással elválasztjuk, mossuk, és kívánt esetben, a tisztaság növelése érdekében másodszor, vagy akár harmadszor is kicsapjuk analóg módon (például a terméket





DMF-ben oldjuk, és kicsapjuk az oldat acetonba vagy metil-etil-
ketonba történő szivattyúzásával. Ebben az eljárásban a legtöbb
melléktermék oldatban marad, és például az (Ia) képletű vegyü-
letet (ditozilátot) két kicsapás után körülbelül 91% hozammal és
körülbelül 97% tisztasággal kapjuk (+ körülbelül 2,4% diaszte-
reomert kapunk).

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkal-
mazott (II) képletű és (IV) általános képletű vegyületeket vagy
ezek sóit például az alább ismertetett eljárásokkal állíthatjuk
elő. A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli módja
szerint a (II) képletű és/vagy (IV) általános képletű kiindulási
anyagot vagy ezek sóit teljes egészében, vagy legalábbis rész-
ben az alábbi eljárásokkal állítjuk elő.

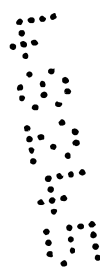
A (II) képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő (4. reakcióváz-
lat), hogy a (XI) képletű azlaktont (XII) képletű (S)-ciklohexil-
glicinnel reagáltatjuk. A (XI) képletű azlaktont, amely lényegé-
ben Z-izomer formában van, (X) képletű 4-formilbenzonitrilből
és N-acetilglicinből állítható elő az Erlenmeyer-féle azlaktont
szintézishez szokásosan alkalmazott körülmények között, pél-
dával nátrium-acetáttal és ecetsav-anhidriddel oldószerben törté-
nő melegítéssel, előnyösen acetonban visszafolyató hűtő alatti
forralással. A (XI) és (XII) képletű vegyületek reagáltatását (II)
képletű dehidrodipeptiddé előnyösen lúgos oldatban végezzük,
például (a ciklohexilglicinre vonatkoztatva) 1 ekvivalens bázis,
például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid hozzáadásával
víz és egy vízzel elegyedő szerves oldószer, például keton, így
például aceton elegyében, vagy egy éterben, különösen előnyö-
sen aceton és víz elegyében, körülbelül 30 - körülbelül 50 °C,





például körülbelül 40 °C hőmérsékleten. A termék izolálására a reakcióelegyet például sósavval pH körülbelül 2,3 értékre savanyítjuk, és vízzel hígítjuk, majd a csapadékot szűrjük vagy centrifugáljuk. Ezzel az eljárással a (II) képletű vegyületet főleg Z-izomer formájában kapjuk, az E-izomer százalékos aránya kisebb, mint 2%. A találmány tárgyát képezik a (II) és (XI) képletű vegyületek, és a (II) képletű vegyület sói, különösen Z formában, valamint a fenti eljárások ezek előállítására, és ezek alkalmazása köztiterméként, különösen gyógyászati hatású vegyületek köztitermékeként. A (II) képletű vegyület sóira példaként említhetők az alkálifém- és alkáliföldfém-sók, például nátriumsó és káliumsó.

A szükséges, optikailag tiszta (S)-ciklohexilglicint [(XII) képletű vegyület] előnyösen az alábbi három eljárás egyikével állítjuk elő. Az első eljárás szerint (5. reakcióvázlat) kiindulási anyagként (XIII) képletű racém fenilglicint alkalmazunk, amelyet az aromás gyűrű szokásos körülmények közötti hidrogénezésével (XIV) képletű racém ciklohexilglicinné alakítunk, a hidrogénezést például nemesfém katalizátor, így például szénhordozós ródiom jelenlétében, sósavban, körülbelül 80 - körülbelül 120 °C-on, például körülbelül 100 °C-on és körülbelül 10 - körülbelül 30 bar hidrogénnyomáson végezzük. A racém ciklohexilglicint ezután aminocsoportján szokásos körülmények között acilezzük, például ecetsavval, bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében, vízben, körülbelül 0 - körülbelül 30 °C-on és legalább pH 11 értéken. A (XV) képletű racém N-acetil-ciklohexilglicint ezután enzimatis racemát rezolválásnak vetjük alá, aciláz (L-specifikus aminoaciláz, E.C.3.5.1.14) alkalmazá-



sával, ily módon optikailag tiszta (XII) képletű (S)-ciklohexilglicint és túlnyomóan (R)-antipódot tartalmazó (XVI) képletű N-acetilciklohexilglicint kapunk [lásd például K. Drauz és munkatársai, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim (1995); M. A. Verkhovskaya és munkatársai, *Russ. Chem. Rev.* 60, 1163 (1991); H. K. Chenault és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.* 111, 6354 (1989)]. Az (S)-N-acetilciklohexilglicin szelektív enzimátikus dezacetilezését az (RS) elegyben például „Amano” 30000 aciláz alkalmazásával végezhetjük kobalt(II)-klorid jelenlétében, vízben, pH körülbelül 7,8 értéken, és körülbelül 38 - 40 °C-on. A kicsapódott ciklohexilglicin gyakorlatilag enantiomeresen tiszta (S)-izomer. A szűrletben maradó (R)-N-acetilciklohexilglicint racemizálás, például ecetsavval és ecetsav-anhidriddel körülbelül 115 °C-on történő melegítés után ismét enzimátikusan dezacilezhetjük, ily módon végül az összes racém N-acetilciklohexilglicin optikailag tiszta (S)-ciklohexilglicinné alakul át.

Az (S)-ciklohexilglicin előállítására alkalmas második eljárás az, hogy ciklohexánkarbaldehidből, szén-monoxidból és acetamidból palládium-katalizálta amidokarbonilezéssel, egylépéses eljárásban előállítjuk a (XV) képletű racém N-acetilciklohexilglicint, majd egy acilázzal elvégezzük a racemát rezolválást [lásd M. Beller és munkatársai, *Chem. Eur. J.* 4, 935 (1998)].

A (XII) képletű (S)-ciklohexilglicin előállítására szolgáló harmadik eljárás szerint a (XVII) képletű enantiomeresen tiszta (S)--fenilglicin fenilcsoportját racemizációtól mentes körülmények között hidrogénezzük ciklohexilcsoporttá. Ehhez megfele-



lő katalizátorok ismét a nemesfém katalizátorok, például a szén-hordozós ródium. A hidrogénezést előnyösen savas közegben, például egy karbonsavban, így például jégecetben, különösen előnyösen egy erős savban, például 2N sósavban vagy kénsavban hajtjuk végre. Az ilyen erős savban a hidrogénezés jelentős racemizáció nélkül gyorsan végbemegy, körülbelül 60 °C - körülbelül 80 °C hőmérsékleten, és körülbelül 20 bar hidrogénnyomáson. A kapott termék hasonló minőségű, mint a fent ismertetett eljárással a racém fenilglicinből kapott termék. Az (S)-fenilglicin kiindulási anyag drágább, mint az (RS)-fenilglicin kiindulási anyag, azonban a kisebb gyártási költségek miatt előnyös a kiindulási anyagként (S)-fenilglicint alkalmazó eljárás.

Az enantiomeresen tiszta (IV) általános képletű kiindulási anyagot, vagy annak (IX) általános képletű sóját előnyösen (XVIII) képletű piridin-3-karbaldehidből kiindulva állítjuk elő (6. reakcióvázlat), amelyet a (X) képletű vegyület (XI) képletű vegyületté történő átalakítására alkalmazott körülményekhez hasonló körülmények között, például N-acetilglicinnel és ecetsav-anhidriddel acetonban történő melegítéssel alakíthatunk át (XIX) általános képletű azlaktonná. A (XIX) képletű azlaktont vízzel szolvolizálva N-acetildehidropiridilalanint, azaz karbonsavat kapunk, míg rövid szénláncú alkohollal, például 1-3 szénatomos alkanollal, így metanollal vagy etanollal szolvolizálva karbonsav-észtert kapunk, előnyösen metanollal szolvolizálva metil-észtert kapunk [mint a (XX) általános képletben]. Mivel a soron következő aszimmetriás hidrogénezés különösen előnyösen alkoholban, savas körülmények között megy végbe, ahol az összes karbonsav funkció vagy azok többsége észterré alakul át,



és a (XIX) képletű azlakton szolvólízise alkoholokkal símábban megy végbe, mint vízzel, a (XIX) képletű vegyületet előnyösen rövid szénláncú alkohol, különösen előnyösen metanol alkalmazásával szolvólizáljuk. Az alkoholízist előnyösen gyenge bázis, például egy tercier amin, így például trietil-amin jelenlétében hajtjuk végre, körülbelül 50 - körülbelül 65 °C hőmérsékleten. A metil-észtert előnyösen egy erős savval alkotott sav-addíciós só formájában izoláljuk, azaz (XX) általános képletű vegyület formájában, ahol az Y anion jelenti az erős sav anionját, például tetrafluorborátot vagy tozilátot. Különösen előnyös, ha a (XIX) képletű azlakton metanolízisével kapott terméket tetrafluorborát-só formájában kicsapjuk, tetrafluorbórsav, például vizes tetrafluorbórsav hozzáadásával, amellyel a pH-t körülbelül 1,5 - körülbelül 2 értékre, például körülbelül 1,9 értékre állítjuk, és a terméket - miután a kicsapást teljessé tettük apoláros oldószer, például egy éter, így például metil-(terc-butil)-éter hozzáadásával - leszűrjük, vagy lecentrifugáljuk. A (XX) általános képletű vegyületet (ahol $Y = BF_4$) magas hozammal (90%) és nagyon nagy tisztasággal (>99,5%) kapjuk.

A következő lépésben a (XX) általános képletű dehidropiridilalanin-származékot aszimmetriás katalitikus hidrogénezéssel (XXI) általános képletű optikailag aktív aminosav-származékká alakítjuk át. Mint említettük, a magas hozamok és a rövid reakcióidő biztosítására a hidrogénezést előnyösen savas körülmények között hajtjuk végre, például ecetsavban, különösen előnyösen egy erős sav, például toluol-4-szulfonsav vagy tetrafluorbórsav jelenlétében, amelyet legalább sztöchiometrikus mennyiségben, például a moláris mennyiségnek legalább 1-2-

-szeresében alkalmazunk, ezáltal a piridilcsoportot teljes egészében piridiniumsóvá alakítjuk. A hidrogénezést tekintve előnyös a (XX) általános képletű piridiniumsó, és adott esetben további sav alkalmazása. Különösen előnyösen a (XX) általános képletű piridiniumsó hidrogénezését - különösen abban az esetben, ha $Y = BF_4$ - rövid szénláncú alkoholban, közelebbről metanolban hajtjuk végre körülbelül 15 mol% erős sav jelenlétében. A (XX) általános képletű só hidrogénezéséhez előnyösen alkalmazott sav a tetrafluorbórsav és a toluol-4-szulfonsav, különösen a tetrafluorbórsav, amely vizes oldat formájában alkalmazható.

A (XX) általános képletű vegyületek (XXI) általános képletű vegyületekké történő aszimmetriás hidrogénezéséhez alkalmazott katalizátorokat tekintve ugyanazok a megfontolások alkalmazhatók, amelyeket a (II) általános képletű vegyületek (VI) általános képletű vegyületté történő hidrogénezésére alkalmazott katalizátorokkal kapcsolatban már említettünk. Tehát a (XX) általános képletű vegyületben lévő $C=C$ kettős kötés sztereoszabályozott hidrogénezését hasonló módon szelektív heterogén katalizátorok vagy királis átmenetifém-komplexek alkalmazásával végezhetjük el. A hidrogénezést előnyösen a ródium(I) vagy a ruténium(II), és különösen a ródium(I) királis fémkomplexei alkalmazásával hajtjuk végre. Az átmenetifém katalizátort alkalmazhatjuk izolált formában, és alkalmazhatjuk egy királis ligandumból és egy prekatalizátorból, például egy ródiumsóból, így például $[Rh(COD)Cl]_2$ -ből a hidrogénező közegben in situ előállított formában is. A katalizátort előnyösen in situ állítjuk elő. Az átmenetifém-komplexhez királis ligan-

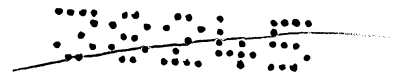


dumként szintén számos különféle vegyület megfelel. A találmány egyik előnyös kiviteli módja szerint a (XX) általános képletű vegyületek (XXI) általános képletű vegyületekké történő aszimmetriás hidrogénezésére alkalmazott katalizátor egy ródi-um(I)-komplex, amely királis foszfint tartalmaz ligandumként, különösen előnyösen egy Rh(I)-(+)-fenil-CAPP katalizátor, azaz egy ródium(I) katalizátor, amely királis ligandumként (+)--(2R,4R)-1-fenilaminokarbonil-4-difenilfoszfino-2-(difenilfoszfinometil)pirrolidint tartalmaz (ahol a ródium/ligandum moláris aránya 1:1). Azonban a katalizátor komplexekben ligandumként megfelelnek például a fent említett (+)-BPPM vagy az aminosz-finfoszfinít (+)-PPP [azaz (+)-propafosz, lásd C. Döbler és munkatársai, Tetrahedron, Asymmetry. 7, 117 (1996)]. A katalitikusan aktív átmenetifém-komplexekben alkalmazható további ligandumok például az I. Ojima, Catalytic Asymmetric Synthesis, 445-447. oldal, VCH, New York (1993) irodalmi helyről ismertek.

A (XX) általános képletű vegyület hidrogénezését előnyösen körülbelül 20 - körülbelül 60 °C hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 30 - körülbelül 50 °C hőmérsékleten, például körülbelül 40 °C-on végezzük. Az alkalmazott hidrogénnyomás itt is a készüléktől függ; előnyösen a hidrogénnyomás körülbelül 0,2 - körülbelül 20 bar, különösen előnyösen körülbelül 0,2 - körülbelül 10 bar, még előnyösebben körülbelül 0,5 - 1 bar, például 0,8 bar. Közelebbről, ha Rh(I)-fenil-CAPP katalizátort alkalmazunk, a hidrogénezést az enantioszelektivitás növelése érdekében előnyösen viszonylag alacsony hidrogénnyomáson végezzük. Amint azt már a (II) általános képletű vegyület hidro-

génezésével kapcsolatban megemlítettük, a reakciót oxigén alapvető kizárásával hajtjuk végre, és igen intenzív keverés közben, hogy a hidrogénezés hatékonyságát fokozzuk. A (XXI) általános képletű hidrogénezési termék, és különösen a tetrafluorborát-só izolálását kristályosítással, például alkoholból, így például izopropanolból történő kristályosítással végezzük. Az izolált hozam körülbelül 86 - körülbelül 95%, az enantiomer tisztaság a választott körülményektől függően körülbelül 70 - körülbelül 95% e.e. (S)-izomer. A (XX) általános képletű vegyületek (XXI) általános képletű vegyületekké történő hidrogénezésében igen magas, körülbelül 5000:1 - körülbelül 10000:1, például körülbelül 8000:1 szubsztrát/katalizátor arányokat alkalmazhatunk.

A következő lépésben a (XXI) általános képletű vegyület metil-észter csoportját hidrolizálva karbonsavat kapunk, az aminocsoporton lévő acetilcsoportot eltávolítjuk, és az aminocsoportot megfelelő módon védjük, hogy az ne okozzon mellékreakciót a karboxamid funkció kialakítása során. Az acetilcsoport eltávolítását és a metil-észter hidrolízisét szabad karbonsavvá szimultán módon hajthatjuk végre savval, például vizes sósavval, így például 1N sósavval vagy 4N sósavval történő kezeléssel, például körülbelül 60 °C - körülbelül 85 °C hőmérsékleten, vagy körülbelül 85 - körülbelül 90 °C hőmérsékleten. A termék vizes reakcióelegyből történő izolálásának elősegítésére a szabad amino-csoportot ezután közvetlenül acilaminocsoporttá, például benziloxikarbonilaminocsoporttá alakítjuk, amelyet később könnyen eltávolíthatunk. A benziloxikarbonilcsoport (Z csoport) bevezetését előnyösen N-benziloxikarboniloxiszukcin-



imid (Z-OSu) alkalmazásával hajtjuk végre víz/THF oldószerben, enyhén lúgos pH-n, előnyösen körülbelül 8,0 és körülbelül 8,5 közötti pH értéken. A reakció befejeződése után a szerves oldószert ledesztilláljuk, enyhén savas, előnyösen pH 5 körüli értéket állítunk be, és a kicsapódott (XXII) képletű vegyületet leszűrjük vagy lecentrifugáljuk. Kívánt esetben a (XXII) képletű vegyület tisztaságát átkristályosítással fokozhatjuk, mielőtt (XXIII) képletű amiddá alakítanánk.

Ha a fent ismertetett eljárással előállított (XXI) általános képletű vegyületek vagy a (XXII) képletű vegyület enantiomer tisztasága nem megfelelő, előnyös, ha a (XXI) általános képletű vegyület aminocsoportjából az acetilcsoportot nem sósav alkalmazásával, hanem enzimatikusan és ezáltal enantioszelektíven hasítjuk le. Az enzimátikus dezacetilezést előnyösen az (RS)-N-acetilciklohexilglicin fent ismertetett enzimátikus dezacetilezésével analóg módon hajtjuk végre, "Amano" 30000 aciláz alkalmazásával. Egy különösen előnyös eljárás szerint a (XXI) általános képletű sót a hidrogénezést követően úgy izoláljuk, hogy először vízben oldjuk, és bázis, például nátrium-hidroxid hozzáadása után, lúgos pH-tartományban, például pH körülbelül 10 - körülbelül 11 értéken keverve hidrolizáljuk a metil-észtert. Kobalt(II)-klorid mint kokatalizátor hozzáadása után hozzáadjuk az acilázt pH körülbelül 7,8 - körülbelül 7,9 értéken, és körülbelül 38 °C - körülbelül 40 °C hőmérsékleten, például körülbelül 5 - körülbelül 6 g/kg (XXI) általános képletű vegyület mennyiségben, és az elegyet addig keverjük, amíg az (S)-izomer dezacetileződik. A dezacetilezett (S)-izomer védett benziloxikarbonilamino-vegyületté történő átalakítására előnyösen egy



vízzel elegyedő oldószert, például THF-et adunk a reakció-elegyhez, lejátszatjuk a reakciót Z-OSu-val pH körülbelül 8,0 - körülbelül 8,5 értéken, a szerves oldószert ledesztilláljuk, az elegyet pH körülbelül 5 értékre savanyítjuk, és a kicsapódott, enantiomeresen tiszta (XXII) képletű terméket ezután izoláljuk.

A (XXII) képletű Z-védett aminosav (XXIII) képletű Z-védett aminosav-amiddá történő átalakítását az ilyen típusú reakciók lejátsztatására szokásosan alkalmazott körülmények között végezhetjük. Egy előnyös eljárás szerint a (XXII) képletű savat vegyes anhidriddé történő átalakítással aktiváljuk, alkil-klórformiátot, és különösen előnyösen izobutil-klórformiátot alkalmazva. Ezt a reakciót előnyösen egy tercier amin, például N-etil-di-izopropil-amin jelenlétében, éterben, például THF-ben mint oldószerben, körülbelül -10°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül -10°C - körülbelül -5°C -on végezzük. Ezt követően körülbelül -10°C és körülbelül 0°C , előnyösen körülbelül -10°C és körülbelül -5°C közötti hőmérsékleten ammóniát vezetünk a vegyes anhidrid oldatába. Szokásos feldolgozás és egy oldószerből, például etil-acetátból végzett kristályosítás után (XXIII) képletű vegyületet kapunk körülbelül 87% hozammal, és körülbelül 100% kémiai tisztasággal és enantiomer tisztasággal.

A (XXIII) képletű vegyületben lévő piridin-nitrogénatom metilezését (XXIV) általános képletű piridiniumsó keletkezése közben egyszerűen végrehajthatjuk számos metilezőszerrel, például metil-jodiddal, metil-bromiddal, metil-kloriddal vagy metil-toluol-4-szulfonáttal, különféle oldószerekben, például alkoholokban, így például izopropanolban; amidokban, például

DMF-ben, N,N,N',N'-tetrametilkarbamidban; ketonokban, például acetonban; vagy éterekben, például THF-ben, előnyösen körülbelül 40 °C és körülbelül 60 °C közötti hőmérsékleten. A (XXIII) képletű vegyület metil-kloriddal történő reagáltatásával DMF-ben, 45 °C-on, például a (XXIV) általános képletű vegyületet, amelyben $X = Cl$, kvantitatív hozammal és körülbelül 98,4% tisztasággal kapjuk. Ha a metilezést ipari méretekben hajtjuk végre, előnyösen kevésbé illékony metilezőszert alkalmazunk. Mivel a további anioncserét - például ioncserélő kromatográfiával - lehetőleg el kell kerülni, a metilezőszer kiválasztásában egy további szempont a (IV), (IX) és (I) általános képletű vegyületekben lévő és a metilezőszerből származó X anion hatása a fenti vegyületek tulajdonságaira, például a (IV) általános képletű vegyület vagy annak sója oldhatóságára, aminek a (III) képletű és (IV) általános képletű vegyületek kapcsolási reakciójában van jelentősége, vagy az oldhatóságokra, a kicsapási tulajdonságokra és az (I) általános képletű vegyület fiziológiai kompatibilitására. Általánosságban tulajdonságaik alapján különösen előnyösnek találtuk a jodidokat és a toluol-4-szulfonátokat, tehát előnyös metilezőszerek a metil-jodid és a metil-toluol-4-szulfonát (metil-tozilát). A toluol-4-szulfonátok különösen megfelelőek a (IV) általános képletű vegyületek, vagy azok toluol-4-szulfonsavas sói esetében, mivel ezek könnyen izolálhatók, jól oldódnak, és a peptidkapcsolás sebessége nagy, és az (I) általános képletű vegyületek esetében meglepően jó kicsapási tulajdonságokkal, tisztasággal és hozammal bírnak. Egy különösen előnyös metilezőszer a (XXIII) képletű vegyület (XXIV) általános képletű vegyületté történő átalakítá-

A (XXIII) képletű vegyület metilezését metil-toluol-4-szulfonáttal előnyösen rövid szénláncú alkohol oldószerben, például izopropanolban hajtjuk végre körülbelül 40 °C és körülbelül 60 °C közötti hőmérsékleten, például körülbelül 50 °C-on. A metil-toluol-4-szulfonátot előnyösen kis feleslegben, például körülbelül 1 - körülbelül 1,2-szeres moláris mennyiségben alkalmazzuk a (XXIII) képletű vegyületre vonatkoztatva. A (XXIII) képletű vegyület metilezését, majd a (XXIV) általános képletű vegyületben lévő benziloxikarbonil védőcsoport hidrogenolízissel történő eltávolítását végezhetjük elkülönítetten is. Előnyösen azonban a metilezést és a hidrogenolízist egyedényes reakcióban hajtjuk végre, a (XXIV) általános képletű vegyület köztes izolálása nélkül. Ebből a célból a (XXIV) általános képletű vegyületet például víz hozzáadásával oldjuk, ha az kicsapódott a metilezési reakció közegéből, majd szokásos körülmények között hidrogénezzük, például egy szokásos nemesfém katalizátor, például fémhordozós palládium jelenlétében, körülbelül 20 °C és körülbelül 40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 20 - körülbelül 30 °C-on, és körülbelül 1 - körülbelül 20 bar, előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 5 bar, különösen előnyösen 1 bar hidrogénnyomáson, azaz hidrogén túlnyomás nélkül. A monokation sóit, amely 3-[(S)-2-amino-2-karbamoil-etil]-1-metilpiridinium kationból (amely szabad NH₂ csoportot tartalmaz 2-es helyzetben) és egy X anionból, például tozilát, jodid vagy klorid ionból, mint ellenionból áll, azaz a (IV) általános képletű vegyületet mint olyat izolálhatjuk. Előnyösen a kapott piridinioalaninamidot HX általános képletű savval alko-



tott só formájában, azaz (IX) általános képletű dikation só formájában izoláljuk, és erre a célra a hidrogenolízis reakcióelegyét körülbelül 1 ekvivalens HX savval, azaz tozilát esetében körülbelül 1 ekvivalens 4-toluolszulfonsavval keverjük. A hidrogénező katalizátort leszűrjük, és a terméket koncentrációval és a maradék például egy alkoholból, így például izopropanolból történő kristályosításával izolálhatjuk.

A találmány tárgyát képezik továbbá maguk a (IV) általános képletű vegyületek - amelyekben X^- jelentése anion vagy anion-ekvivalens, különösen fiziológiásan elfogadható anion, például klorid, bromid, jodid vagy 4-toluolszulfonát - valamint ezek HX általános képletű savval alkotott sói [azaz a (IX) általános képletű dikation sók], az előállításukra alkalmas fenti eljárások, és az olyan eljárások, amelyekben egy vagy több fent említett lépés szerepel, valamint a fenti vegyületek alkalmazása közti-termékként, és különösen farmakológiailag aktív vegyületek közti-termékeként, továbbá a (XX), (XXI), (XXII) és (XXIV) képletű vegyületek.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal szemléltetjük. Azonban a találmány felöleli a fentiekben és az alábbiakban ismertett kiviteli módok módosításait is, például azokat az eljárásokat, amelyekben a reakciólépéseket egyedényes eljárásban végezzük, vagy ellenkezőleg, az eljárást több elkülönített lépésben hajtjuk végre, vagy ahol a lépéseket eltérő sorrendben hajtjuk végre, vagy ahol hasonló reagenseket vagy oldószereket alkalmazunk, vagy ahol az arányok vagy a feldolgozási módszerek eltérőek.





Példák

1. példa

4-(2-Metil-5-oxooxazol-4-ilidénmetil)benzonitril

80,0 l acetont adunk 15,0 kg (114,5 mol) 4-formilbenzonitril, 19,2 kg (162,4 mol) N-acetilglicin és 9,4 kg (114,5 mol) vízmentes nátrium-acetát elegyéhez, majd keverés közben hozzáadunk 35,0 l (370,5 mol) ecetsav-anhidridet. A reakcióelegyet keverés közben 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A kapott híg, sárga szuszpenziót 50 °C-ra hűtjük, és a lehető leggyorsabban, keverés és hűtés közben hozzáadunk 200 l jeges vizet. Az elegyet 20 °C-on további 1 órán keresztül keverjük. A termék izolálására a sárga szuszpenziót centrifugáljuk, és 75 l ionmentes vízzel, 40 l izopropanollal és 75 l metil-(terc-butil)-éterrel mossuk. A terméket vákuumban, 40 °C-on szárítjuk. Hozam: 18,17 kg (85,7 mol, elméleti érték 75,2%-a).

Olvadáspont: 192-193 °C;

MS (DCI) $m/z = 213 [M+H^+]$;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6) δ : 2,42 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,33 (d, 2H).

2. példa

(R,S)-Ciklohexilglicin

10,0 kg (66,2 mol) (R,S)-fenilglicint adunk keverés közben, nitrogén alatt 78,5 l víz és 21,5 l 30% erősségű sósav elegyéhez. Ezután keverés közben, nitrogén alatt hozzáadunk 209,6 g szénhordozós ródiomot (G 101 S/W 5%, vízzel nedvesített, Degussa AG). 18 bar hidrogénnyomást alkalmazunk, és az elegyet 100 °C belső hőmérsékletre melegítjük, és 72 órán keresztül keverjük. Az elegyet ezután 50 °C belső hőmérsékletre hűtjük. Az





elegyből mintát veszünk TLC analízishez [butanol/jégecet/víz = 2/1/1, R_f (fenilglicin) = 0,60, R_f (ciklohexilglicin) = 0,68]. A konverzió végbemenetele után a katalizátort 50 °C-on leszűrjük, és a szűrlet pH-ját vizes nátrium-hidroxid-oldat (tömény, körülbelül 15 l) alkalmazásával pH 4 értékre állítjuk. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük, és a kicsapódott terméket leszűrjük, kétszer 35 l vízzel mossuk, és vákuumban, 50 °C-on szárítjuk.

Hozam: 9,7 kg (elméleti érték 93%-a).

Olvadáspont: >300 °C;

MS (DCI) m/z (%) = 158 [$M^+ + H$], 100;

1H -NMR-spektrum [200 MHz, trifluorecetsav (TFA)] δ : 1,1-1,6 (m, 5H), 1,7-2,1 (m, 5H), 2,1-2,3 (m, 1H), 4,3 (d, $J=4$ Hz, 1H), 11,6 (s, 1H);

IR (KBr) ν : 2927,7, 1583,9, 1508,8 cm^{-1} .

3. példa

(R,S)-N-Acetilciklohexilglicin

9,41 kg (61,7 mol) (R,S)-ciklohexilglicint adunk szobahőmérsékleten, keverés közben 30,2 l tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldathoz 134 l vízben. Az elegyet 5-10 °C belső hőmérsékletre hűtjük, és ezt a belső hőmérsékletet tartva hozzáadunk 15,7 l (17 kg, 166 mol) ecetsav-anhidridet 2 óra alatt (exoterm reakció). A pH-t ezután ellenőrizzük, és ha szükséges, vizes nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával pH legalább 11 értékre állítjuk. Az elegyet 5-10 °C belső hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A belső hőmérsékletet ezután körülbelül 23 °C-ra emeljük, és a keverést további 2 órán át folytatjuk. Minden órában ellenőrizzük, hogy a pH 11 érték még mindig fennáll-e. A reakció befejeződése után [TLC, etil-acetát/metanol/jégecet/víz





= 70/30/5/5, R_f (aceticiklohexilglicin) = 0,83, R_f (ciklohexilglicin) = 0,55] az elegyet 5-10 °C belső hőmérsékletre hűtjük. A pH-t 3-ra állítjuk körülbelül 36 l 30% erősségű sósav lassú hozzáadásával, 5-10 °C belső hőmérsékleten. A keverést további 15 percen keresztül folytatjuk, majd az elegyet szűrjük. A kapott szilárd anyagot kétszer 45 l vízzel mossuk, és vákuumban, 60 °C-on szárítjuk.

Hozam: 11,52 kg (elméleti érték 96,7%-a).

Olvadáspont: 195-197 °C;

MS (DCI) m/z (%) = 200,2 [$M^+ + H$], 100;

1H -NMR-spektrum (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9-1,3 (m, 5H), 1,5-1,8 (m, 6H), 1,86 (s, 3H), 4,1 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 12,47 (s, 1H);

IR (KBr) ν : 3339,7, 2929,3, 1699,9, 1615,7, 1563,2 cm^{-1} .

4. példa

(S)-Ciklohexilglicin előállítása (R,S)-N-aceticiklohexilglicin enzimatis dezacetilezésével

7,95 kg (39,9 mol) (R,S)-N-aceticiklohexilglicint adunk szobahőmérsékleten, keverés közben 3,65 l 33% erősségű vizes nátrium-hidroxid-oldathoz 143 l vízben. Keverés közben a pH-t 7,8-ra állítjuk körülbelül 0,8 l 2N sósav alkalmazásával. Keverés közben hozzáadunk 13,8 g (0,058 mol) kobalt(II)-klorid-hexahidrátot. Az elegyet ezután 38 - 40 °C belső hőmérsékletre melegítjük. Konstans belső hőmérsékleten, lassú keverés közben hozzáadunk 40 g „Amano” 30000 acilázt 400 ml vízben. Az elegyet 41 órán keresztül lassan keverjük, ezalatt az (S)-ciklohexilglicin lassan kicsapódik. 30% erősségű sósavat alkalmazva a pH-t óvatosan pH 5,5 - 6,0 értékre állítjuk. Az ele-



gyet 2 - 5 °C belső hőmérsékletre hűtjük, és 1 órán keresztül keverjük. A kicsapódott (S)-ciklohexilglicint leszűrjük, körülbelül 16 l vízzel mossuk, és 60 °C-on, vákuumban szárítjuk.

Hozam: 2,79 kg (44,5%).

Olvadáspont: >300 °C;

$[\alpha]_D = 32,1^\circ$ (c = 1, 1N HCl);

ee = 99,78% (GC analízis Chirasil L-Val oszlopon, propanol/HCl-lel és perfluorpropánsav-anhidriddel történő derivatizálás után);

MS (DCI) m/z (%) = 158 $[M^+ + H]$, 100;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (200 MHz, TFA) δ : 1,1-1,6 (m, 5H), 1,7-2,1 (m, 5H), 2,1-2,3 (m, 1H), 4,3 (d, J=4 Hz, 1H), 11,6 (s, 1H);

IR (KBr) ν : 2927,7, 1583,9, 1508,8 cm^{-1} .

A reagálatlan (R)-N-acetilciklohexilglicin visszanyerésére az anyalúgot ezután 2- 5 °C belső hőmérsékleten pH = 1 értékre állítjuk körülbelül 4,3 l 30% erősségű sósav alkalmazásával, és 2-5 °C-on 1 órán keresztül keverjük. A kicsapódott (R)-N-acetilciklohexilglicint leszűrjük, körülbelül 16 l vízzel mossuk, és vákuumban, 60 °C-on szárítjuk.

Hozam: 3,76 kg (47,3%).

Olvadáspont: >210-212 °C;

$[\alpha]_D = -23,5^\circ$ (c = 1, metanol);

ee = 98,39% (GC analízis Chirasil L-Val oszlopon, propanol/HCl-lel vagy metanol/HCl-lel történő derivatizálást követően);

$^1\text{H-NMR}$, MS és IR adatok megegyeztek a 4. példa racém kiindulási anyagáéval.





5. példa

(R,S)-N-Acetilciklohexilglicin előállítása (R)-N-acetil-ciklohexilglicin racemizálásával

10,9 kg (54,7 mol) (R)-N-acetilciklohexilglicint nitrogén alatt, keverés közben 24,5 l jégecettel és 1,7 l ecetsav-anhidriddel elegyítünk. A belső hőmérsékletet 115 °C-ra emeljük, és az elegyet a fenti hőmérsékleten 3,5 órán keresztül keverjük. A belső hőmérsékletet ezután körülbelül 20 °C-ra csökkentjük, és hozzáadunk 73 l vizet. A reakcióelegy pH-ja 2. Az elegyet 0-3 °C-on 1 órán keresztül keverjük, a kapott szilárd anyagot leszűrjük, és kétszer 25 l vízzel mossuk, majd az anyagot 60 °C-on, vákuumban szárítjuk.

Hozam: 7,95 kg (R,S)-N-acetilciklohexilglicin (elméleti érték 73%-a);

Olvadáspont: 195-196 °C;

$[\alpha]_D = 0^\circ$ (c = 1, metanol);

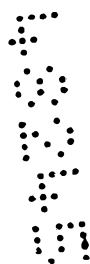
¹H-NMR, MS és IR adatok megegyeztek a 3. példa szerint előállított termékével.

Az anyalúg további körülbelül 2 kg (R,S)-N-acetilciklohexilglicint tartalmazott.

6. példa

(S)-Ciklohexilglicin előállítása (S)-fenilglicin racemizációtól mentes hidrogénezésével

Zománcos vagy Hastelloy-ból készült hidrogénező berendezésben 90 g (0,53 mmol) (S)-fenilglicint (R-izomer tartalom <1%) adunk 50 °C-on, nitrogén alatt és keverés közben 60 g 97% erősségű tömény kénsavhoz 0,70 l ionmentes vízben. Miután az összes fenilglicin feloldódott (adott esetben további kö-



rülbelül 5 ml kénsav hozzáadása után), hozzáadunk 6,3 g 5% fémet tartalmazó, vízzel nedvesített szénhordozós ródiomot (50% víz) (Engelhard típus 5% RH Carb Polcere Escat 30 M, Engelhard Code 8000). A hidrogénező berendezést lezárjuk, és nitrogénnel inertgáz atmoszférát teremtünk. Az elegyet 80 °C belső hőmérsékletre melegítjük, és 20 bar hidrogénnyomást alkalmazunk. A teljes hidrogénezési idő 5-6 óra, a hidrogénfelvétel körülbelül 37 l. A hidrogénfelvétel befejeződése után az elegyet 30 - 60 percen keresztül 20 bar nyomáson tovább hidrogénezük. Az elegyet ezután 50 °C belső hőmérsékletre hűtjük, és a katalizátort 50 °C-on, nyomósszűrő alkalmazásával leszűrjük. A katalizátort 0,30 l ionmentes vízzel mossuk, és a szűrletet 20 °C-on pH 4 értékre állítjuk körülbelül 90 ml 30% erősségű, tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. A keverést 30 percen keresztül folytatjuk, a kicsapódott terméket leszívátjuk, és összesen körülbelül 0,85 l ionmentes vízzel mossuk, amíg a mosófolyadék szulfation-mentes lesz. A nedves terméket (körülbelül 150 g) vákuumban, 50 °C-on szárítjuk.

Hozam: 80 - 84 g (S)-ciklohexilglicin (elméleti érték 86 - 90%-a); optikai tisztaság: 99,3% ee.

7. példa

(S)-2-[2-Acetilamino-3-(4-cianofenil)akriloilamino]-2-ciklohexilecetsav

3,14 kg (20 mol) (S)-ciklohexilglicint 70 l acetonban keverés közben, 35 °C-on melegítünk. Keverés közben, 10 perc alatt hozzáadunk 20 l 1N vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az elegyet 40 °C-ra melegítjük, és 40 °C belső hőmérsékleten részletekben, erős keverés közben, 20 perc alatt bemérünk 4,66 kg (22 mol) 4-





-(2-metil-5-oxooxazol-4-ilidénmetil)benzonitrilt. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióoldatot ezután K1000 Seitz-szűrővel és 1 kg aktívszénnel fedett nyomószűrőn átszűrjük, és a szűrési maradékot 10 l acetonnal mossuk. A szűrletet ezután 14 °C-ra hűtjük. Keverés közben, 10 perc alatt hozzáadunk körülbelül 10 l 2N sósavat, amíg a pH 2,3 értéket elérjük. A keverést 15 percen keresztül folytatjuk, a pH-t újra beállítjuk 2N sósav alkalmazásával. 20 perc alatt az oldatot ezután keverés közben 160 l ionmentes vízzel elegyítjük, miközben a cím szerinti vegyület kicsapódik. Az elegyet keverés közben 0 °C-ra hűtjük, és fenti hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Izolálás céljából a terméket centrifugába szívatjuk át, háromszor 10 l vízzel mossuk, tömbler szárítóval szárítjuk, és 40 °C-on, vákuumban szárítjuk.

Hozam: 4,21 kg (11,4 mol, elméleti érték 57%-a);

Olvadáspont: 196-198 °C;

MS (ESI⁺) m/z = 370,2 [M+H⁺];

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,98-1,35 (m, 5H), 1,48-1,90 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 9,58 (s, 1H), 12,65 (széles s, 1H).

8. példa

(S)-2-[(S)-2-Acetilamino-3-(4-cianofenil)propionilamino]-2-ciklohexilecetsav

7,94 kg (21,5 mol) (S)-2-[2-acetilamino-3-(4-cianofenil)akriloilamino]-2-ciklohexilecetsavat töltünk 100,0 l metanollal együtt egy autoklávba, és az autoklávot nitrogénnel gondosan inertizáljuk. A katalizátor oldatot az alábbiak szerint állítjuk



elő: 3,0 l metanolt ultrahangos fürdőn 15 percen keresztül kezelünk, miközben argont vezetünk be. Oxigén kizárásával ezután egymás után hozzáadunk 10,92 g (19,65 mmol) (+)-BPPM-et és 4,88 g (9,75 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ -t, és az elegyet további 30 percen keresztül hagyjuk az ultrahangos fürdőn. A sárgás narancssárga katalizátoroldatot ezután oxigén kizárása közben átszívatjuk az autoklávba.

Körülbelül 3 bar hidrogénnyomást alkalmazunk háromszor, és az autoklávot azonnal ismét kiszellőztetjük. A reakcióelegyet 40 °C belső hőmérsékletre melegítjük, 10 bar hidrogénnyomást alkalmazunk, és az elegyet ezután keverés közben, 40 °C-on 20 órán keresztül hidrogénezzük. Az autoklávot ezután nitrogénnel átöblítjük. A hidrogénező oldatot ezután Seitz-szűrőn átszűrjük. A szűrletet 50 °C-ra melegítjük, hozzáadunk 110 l ionmentes vizet 30 perc alatt, és 50 °C-on 1 órán keresztül folytatjuk a keverést. Az elegyet ezután 15 °C-ra hűtjük, és 15 °C-on 1 órán keresztül keverjük. A kicsapódott terméket nyomószűrőn átszűrve izoláljuk, 20 l ionmentes vízzel mossuk, és vákuumban, 40 °C-on szárítjuk.

Hozam: 7,73 kg (20,81 mol, elméleti érték 96,7%-a);

Olvadáspont: 209-211 °C;

MS (ESI⁺) $m/z = 372,2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$;

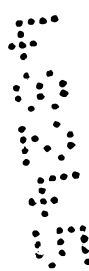
¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆) δ : 0,95-1,38 (m, 5H), 1,47-1,80 (m, 6H), 1,72 (s, 3H), 3,10 (2x dd, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 12,60 (széles s, 1H).



9. példa**(S)-2-[(S)-2-Acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino]-2-ciklohexilecetsav betain**

20 l metanolt adunk keverés közben 3,77 kg (10,1 mol) (S)-2-[(S)-2-acetilamino-3-(4-cianofenil)propionilamino]-2-ciklohexilecetsavhoz és 1,06 kg (15,2 mol) hidroxilamin-hidrokloridhoz. Az elegyet 10 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 2,52 kg (30 mol) nátrium-hidrogén-karbonátot. Lassan, 1 óra alatt a reakcióelegyet 55 °C belső hőmérsékletre melegítjük (szén-dioxid fejlődik), majd 55 °C-on 6 órán keresztül és szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A kicsapódott nátrium-kloridot Seitz-szűrőn lenuccsoljuk, és 4 l metanollal mossuk. A metanolos oldatot körülbelül 10 l-re koncentrálnuk rotációs bepárlóval, körülbelül 40 °C fürdőhőmérsékleten, és cseppenként, erős keverés közben 60 l izopropanolhoz adjuk. Ezzel az N-hidroxiamidin nátriumsóját kicsapjuk. A kicsapódás teljessé tételére az elegyet vákuumban, körülbelül 40 °C-on és erős keverés közben körülbelül 50 l térfogatra koncentrálnuk. A keverést ezután 15 °C-on 1 órán keresztül folytatjuk, és a terméket nyomónuccson átszűrjük. A szűrletet 10 l izopropanollal mossuk, és a nuccsszűrőn nitrogénáramban egy éjszakán keresztül szárítjuk.

Az így kapott N-hidroxiamidin nátriumsóját ezután közvetlenül alkalmazzuk hidrogénezésre. A fenti célból először 26 l jégcetet helyezünk egy autoklávba, majd részletekben, keverés közben hozzáadunk körülbelül 6,2 kg fentiek szerint előállított, nedves nyerstermék formájában lévő N-hidroxiamidin-nátriumsót. Az oldatot 0,40 kg 10% fémet tartalmazó szénhordozós pal-



ládiumkatalizátor 50%-os vizes szuszpenziójával keverjük 1 liter jégecetben. Az autoklávot először nitrogénnel, majd hidrogénnel átöblítjük, és az elegyet ezután 50 °C-on és 18 bar hidrogénnyomáson 72 órán keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és nitrogén alatt aktív-szén tisztítóréteggel borított Seitz-szűrőn átszűrjük, és a szűrőn maradt maradékot 2 l jégecettel mossuk. A szűrletet rotációs bepárlóval, 50 °C fürdőhőmérsékleten addig koncentrálnak, amíg nem desztillál le több jégecet, és elkezdődik a kristályosodás. Az elegyet ezután körülbelül 25 °C-ra hagyjuk hűlni, és még mindig a rotációs bepárlóban hagyva 20 l etil-acetátot viszünk a rotációs bepárló lombikjába, miközben az amidin ecetsavas só formájában kicsapódik. 0,5 óra további keverés után a csapadékot papírszűrő alkalmazásával leszívátjuk, és szívatással szárítjuk.

A fentiek szerint kapott nyers amidinium-acetátot intenzív keverés közben 20 l ionmentes vízbe vezetjük, amelyet 40 °C-ra melegítettünk, és az elegyet 80 °C-on melegítjük addig, amíg tiszta oldatot kapunk. Ezután az elegyet erős keverés közben 15 °C-ra hűtjük 30 perc alatt, ezáltal a cím szerinti vegyületet betainként kicsapjuk. A keverést 15 °C-on 1 órán keresztül folytatjuk, és a kicsapódott terméket nyomónuccson keresztül leszűrjük. A szűrőn maradt anyagot 6 l jeges vízzel mossuk, nitrogénárammal alaposan szárítjuk, majd egy reakcióedénybe visszük át, és szobahőmérsékleten, nitrogén alatt 40 l acetonnal 1 órán át keverjük. A kicsapódott terméket nyomónuccson átszűrjük, körülbelül 10 l acetonnal mossuk, és vákuumban, 40 °C-on szárítjuk.

Hozam: 2,58 kg (6,64 mol, 65,7%) cím szerinti vegyület.

MS (ESI⁺) m/z = 389,3 [M+H⁺];

¹H-NMR-spektrum (metanol-d₄) δ: 0,98-1,38 (m, 5H), 1,58-1,78 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 3,10 (2x dd, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,61 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

10. példa

2-Metil-4-[piridin-3-il-(Z)-metilén]-4H-oxazol-5-on

40,0 l acetont, majd 20,0 kg (186,9 mol) piridin-3-karbaldehidet adunk nitrogén alatt 32,7 kg (280,0 mol) N-acetilglicinhez és 15,3 kg (186,9 mol) nátrium-acetáthoz. Keverés közben hozzáadunk 40,0 l (429,0 mol) ecetsav-anhidridet. A reakcióelegyet 30 perc alatt reflux hőmérsékletre melegítjük, majd keverés közben 1,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ily módon híg, vöröses szuszpenziót kapunk. A szuszpenziót 50 °C-ra hűtjük, és hozzáadunk 80,0 l metil-(terc-butil)-étert. A lehető leggyorsabban, 5 percen belül hozzáadunk 200,0 l jeges vizet (<2 °C) keverés és hűtés közben, és az elegyet ezután 5-10 °C-on 1 órán keresztül keverjük. A bézs színű szuszpenziót centrifugába vesszük, amelyet nitrogénnel inertizáltunk. A csapadékot centrifugáljuk, 80,0 l ionmentes vízzel mossuk, és 40 °C-on vákuumban szárítjuk.

Hozam: 24,8 kg (131,9 mol, elméleti érték 70,6%-a);

Olvadáspont: 173 °C;

MS (DCI) m/z (%) = 189 ([M+H⁺], 100);

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,40 (s, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,61 (d, 2H), 9,18 (széles s, 1H);

IR (KBr) ν: 1799,9, 1777,4, 898,0 cm⁻¹.



11. példa**3-(2-Acetilamino-2-metoxikarbonilvinil)piridinium-tetrafluorborát**

12,0 kg (63,83 mol) 2-metil-4-[piridin-3-il-(Z)-metilén]-4H-oxazol-5-on 120,0 l metanollal készült szuszpenzióját nitrogén alatt 60 °C-on melegítjük. 0,5 l trietil-amint adunk hozzá, és a készüléket 0,5 l metanollal mossuk (a kivett minta pH értéke üvegelektrod alkalmazásával meghatározva 8,15). 30 perc alatt a reakcióelegyet 30 °C-ra hűtjük. 30 perc alatt hozzáadunk 11,8 kg (64,5 mol) tetrafluorbórsav-oldatot 48% erősségű vizes oldat formájában. 1 órán belül az elegyet 10 °C belső hőmérsékletre hűtjük, és (amennyiben szükséges, beoltás után) a szuszpenziót 10 °C-on 3 órán keresztül tovább keverjük. Hozzáadunk 40,0 l metil-(terc-butil)-étert, és az elegyet 10 °C-on 1 órán keresztül keverjük. A szuszpenziót centrifugába visszük át, amelyet nitrogénnel inertizáltunk, centrifugáljuk, és a terméket 20,0 l metil-(terc-butil)-éterrel mossuk, majd 40 °C-on vákuumban szárítjuk.

Hozam: 18,7 kg (60,71 mol, elméleti érték 95,1%-a);

Olvadáspont: 179,4 °C;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 221 ([M+H⁺] szabad bázisra, 100);

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,01 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,92 (s, 1H);

IR (KBr) ν: 1726,9, 1670,1, 1091,5 cm⁻¹.



12. példa**(S)-3-(2-Acetilamino-2-metoxikarboniletil)piridinium-tetrafluorborát**

10,3 kg (33,44 mol) 3-(2-acetilamino-2-metoxikarbonilvinil)piridinium-tetrafluorborátot 120,0 l metanolban oldunk egy autoklávban. Hozzáadunk 1,018 kg (5,8 mol) tetrafluorbórsav oldatot 50%-os vizes oldat formájában, az autoklávot bezárjuk, és nitrogénnel gondosan inertizáljuk. A katalizátor oldatot úgy állítjuk elő, hogy 3,0 l metanolt ultrahangos fürdőn 15 percen keresztül keverünk, miközben argont vezetünk bele. A fentiek szerint gázmentesített metanolt levegő kizárásával 12,5 g (20,83 mmol) (+)-fenil-CAPP-vel és 5,0 g (10,10 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ -vel elegyítjük, és a sárgás - narancssárgás katalizátoroldatot argon alatt 30 percen keresztül szonikáljuk. A katalizátoroldatot oxigén kizárása mellett bevezetjük az autoklávba. Az autokláv tartalmát 1 órán belül 40 °C-ra melegítjük. Háromszor alkalmazunk minden egyes esetben 3 bar hidrogénnyomást, és az autoklávot azonnal ismét szellőztetjük. Ezután 1,5 bar hidrogénnyomást alkalmazunk, és az elegyet 50 °C-on, intenzív keverés közben hidrogénezzük. 7 óra elteltével a hidrogénezés leáll. A kivett minta HPLC analízise azt mutatja, hogy ebben az időpontban 99,1% cím szerinti vegyület van jelen, és GC-analízis szerint (30 m-es ömlesztett szilícium-dioxid kapilláris oszlop Chirasil Val, izoterm 160 °C, injektor 220 °C, detektor (FID) 260 °C, hordozógáz 0,8 bar hidrogén, t_{ret} [(R)-enantiomer] 12,64 min, t_{ret} [(S)-enantiomer] 13,64 min) az enantiomer tisztaság 86% ee (S)-izomer. Az autoklávot nitrogénnel átöblítjük, és nitrogén alkalmazásával az autokláv tartalmát Seitz-szűrőn

átnyomjuk egy edénybe, ahol a szűrletet +5 °C-on nitrogén alatt tároljuk.

A fent ismertetett eljárással négy további aszimmetriás hidrogénezést végzünk [sarzsméret 8,0 kg (25,97 mmol) - 10,3 kg (33,44 mmol); hidrogénnyomás 2-10 bar; hőmérséklet 40 °C; hidrogénezési idő 4-6 óra; terméktartalom 98,0-99,8% (HPLC); 62,0-84,5% ee (S)-izomer (GC)].

Az öt sarzs szűrletét egyesítjük, és 40 °C köpenyhőmérsékleten, vákuumban 150 l maradéktérfogatra koncentrálnak. Hozzáadunk 200 l izopropanolt, és az elegyet 40 °C köpenyhőmérsékleten és vákuumban 250 l maradéktérfogatra koncentrálnak. Még kétszer 100 l izopropanolt adunk hozzá, és az elegyet 40 °C köpenyhőmérsékleten 250 l maradéktérfogatra koncentrálnak. Ezzel elérjük a cím szerinti vegyület kristályosodását. A fehér szuszpenziót 10 °C-on, nitrogén alatt 1 órán keresztül keverjük. A terméket nitrogénnel inertizált centrifuga alkalmazásával lecentrifugáljuk, és 100 l izopropanollal, és 150 l metil-(terc-butil)-éterrel mossuk. Ily módon 45,0 kg (144,7 mol, 90,6%) cím szerinti vegyületet kapunk, 71% ee (S)-izomer tisztasággal (GC).

Olvadáspont: 126,2 °C (DSC szerint);

MS (ESI⁺) m/z (%) = 223 ([M+H⁺] szabad bázisra, 100);

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,78 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 9,5 és 7 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 9,5 és 4 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 5,0 és 4,5 Hz, 1H), 8,42 (t vagy 2 d, J körülbelül 6 Hz, 2H), 8,80 (d, J körülbelül 5 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H);

IR (KBr) ν: 1740,9, 1654,3 cm⁻¹.

13. példa**(S)-2-Benziloxikarbonilamino-3-(piridin-3-il)propionsav**

6,70 kg (71% ee, 21,6 mol) (S)-3-(2-acetilamino-2-metoxikarboniletil)piridinium-tetrafluorborát 88 l vízzel készült oldatát 0,5 kg aktívszénnel fedett nyomónuccson átszűrjük. A szűrlet pH-ját tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldat (33% erősségű, körülbelül 3,0 l) alkalmazásával pH 10-11 értékre állítjuk, és az oldatot ezután 20-25 °C-on 2 órán keresztül keverjük, miközben a pH-t állandó értéken tartjuk tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával. TLC szerint (mobil fázis: etil-acetát/metanol/víz/ecetsav = 70/30/50/5) a metil-észter teljesen karbonsavvá hidrolizálódott. Az elegyet körülbelül 150 ml tömény sósavoldat alkalmazásával pH 8,0 értékre állítjuk. Hozzáadunk 11,7 g (0,049 mol) kobalt(II)-klorid-hexahidrátot, és reakcióelegyet 40 °C belső hőmérsékletre melegítjük, és konstans 39 °C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Nagyon lassú keverés közben, 39 °C-on hozzáadunk 38,0 g „Amano” 30000 acilázt 400 ml ionmentes vízben, és az elegyet ezután konstans pH 7,9 értéken és konstans 39 °C hőmérsékleten 40 órán keresztül keverjük. TLC-vel (mobil fázis a fentiek szerint) megerősítettük, hogy a karbonsav körülbelül 85%-a [ami az alkalmazott 3-(2-acetilamino-2-metoxikarboniletil)piridinium-tetrafluorborát (S)-izomer-tartalmának felel meg] dezacetileződött. A reakcióedényt nitrogénnel inertizáljuk, majd hozzáadunk 22,0 l tetrahidrofuránt, és a reakcióelegyet 1 óra alatt 10 °C belső hőmérsékletre hűtjük. 45 perc alatt hozzáadjuk 4,63 kg (18,6 mol) N-(benziloxikarboniloxi)szukcinimid 23,0 l tetrahidrofuránnal készült oldatát, miközben a pH-t 8,0 – 8,5 értéken tartjuk tömény,

vizes nátrium-hidroxid-oldat (33% erősségű) folyamatos beadagolásával. Az elegyet 20 °C-on 1,5 órán keresztül keverjük. TLC szerint (mobil fázis a fentiek szerint) a szabad aminosav acilezése befejeződött. A reakcióelegyhez 60 l etil-acetátot adunk, majd 15 percen keresztül intenzíven keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, majd az etil-acetátos fázist elválasztjuk, és elöntjük. A vizes fázist pH 5,0 értékre állítjuk körülbelül 3,7 l tömény sósavoldattal, hozzáadjuk az enantiomeresen tiszta cím szerinti vegyület oltókristályait, majd a szuszpenziót 5 °C-on egy éjszakán keresztül keverjük. A kristályokat nitrogén alatt, nyomónuccson átszűrjük, 20 l ionmentes vízzel mossuk, és 48 °C-on, vákuumban szárítjuk. Hozam: 2,86 kg (9,52 mol, 51,9%) cím szerinti vegyület 100% ee tisztasággal (CSP Chiralpak AD 250 x 4,6 mm Daicel; mobil fázis: izopropanol/etanol/n-hexán = 12/4/84 + 0,1% dietil-amin; t_{ret} 14,16 min);

$[\alpha]_D^{20} = -9,95^\circ$ (c=1,0, metanol);

Olvadáspont: 173-174 °C (DSC szerint);

MS (ESI⁺) m/z (%) = 301 ([M+H⁺] 100);

¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,85 (dd, J=9,5 és 7,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=9,5 és 3,5 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 7,15 – 7,40 (m, 6H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,38 – 8,50 (m, 2H), 12,80 (széles s, 1H);

IR (KBr) ν : 3369,7, 1707,4, 1504,7, 1046,9, 699,2 cm⁻¹.

14. példa

Benzil-(S)-[1-karbamoil-2-(piridin-3-il)etil]karbamát

2,60 kg (8,65 mol) (S)-2-benziloxikarbonilamino-3-(piridin-3-il)propionsav 60 l tetrahidrofuránnal készült szuszpenzióját -9 °C-ra hűtjük. A fenti hőmérsékleten 5 perc alatt hozzá-

adunk 1,33 kg (10,29 mol) N-etil-diizopropil-amint. Ezután - 9 °C-on, 20 perc alatt hozzáadunk 1,36 kg (9,96 mol) izobutil-klórformiátot, a belső hőmérséklet végül -6 °C-ra emelkedik. Az elegyet 10 percen keresztül intenzíven keverjük, majd konstans hőmérsékleten (-5 és -6 °C között) 2,1 kg (körülbelül 123 mol) ammóniagázt vezetünk a kapott híg szuszpenzióba 3 órán keresztül. A reakció kezdetben erősen exoterm (kezdetben lassú bevezetésre van szükség), később kevésbé exoterm. A reakcióelegy hőmérséklete 30 perc alatt 16 °C-ra emelkedik, így sűrű, de még keverhető kristályos szuszpenziót kapunk. Az oldószert vákuumban, 30 °C köpenyhőmérsékleten eltávolítjuk. A fehér, zsíros maradékot 125 l etil-acetátban szuszpendáljuk. Hozzáadunk 3,0 kg nátrium-hidrogén-karbonátot 50 l vízben oldva, és az elegyet 30 percen keresztül intenzíven keverjük, ezalatt a szilárd anyag teljes egészében oldódik. A szerves fázist elválasztjuk, és 1,0 kg nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítóanyagot leszűrjük, és a szűrletet vákuumban, 30 °C fürdőhőmérsékleten körülbelül 6 l térfogatra koncentrálnak. A kapott csapadékot leszívattjuk, 1,5 l etil-acetáttal mossuk, és 30 °C-on, vákuumban szárítjuk. Hozam: 2,26 kg (7,55 mol, 87,3%). A kémiai tisztaság 99,9% (HPLC: 125x4,0 mm RP18 Purospher, 40 °C, detektálás 210 nm); az enantiomer tisztaság 100% ee (HPLC: 250x4,6 mm CSP Chiralpak AD Daicel; 40 °C; detektálás 248 nm; mobil fázis: n--hexán/izopropanol/etanol 84/12/4 + 0,1% dietil-amin; t_{ret} [(S)--izomer] 14,93 min); Olvadáspont: 152,8 °C (DSC szerint); MS (ESI⁺) m/z (%) = 300 ([M+H⁺] 100); ¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,77 (dd, J=9,5 és



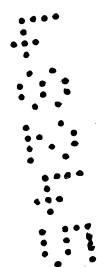
7,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, J=9,5 és 3,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,96 (s, 3H), 7,00-7,40 (m, 7H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,60-7,76 (m, 1H), 8,36-8,53 (m, 2H);

IR (KBr) ν : 3306,,8, 1674,9,, 1537,7, 1424,0, 1271,6, 1251,3 cm^{-1} .

15. példa

3-[(S)-2-Ammonio-2-karbamoiletíl]-1-metilpiridinium-ditozilát

1,7 l izopropanolt adunk 1,0 kg (3,33 mol) benzil-(S)-[1-karbamoil-2-(piridin-3-il)etil]karbamáthoz és 0,67 kg (3,6 mol) metil-toluol-4-szulfonáthoz egy autoklávban, beindítjuk a keverést, és a reakcióelegyet zárt autoklávban, 50 °C-on és nitrogén alatt 5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, ezalatt a metilezett N-benziloxikarbonil-vegyület viszkózus nyálkás formában kiüledik. A reakcióelegyet 0,33 l ionmentes vízzel hígítjuk, majd hozzáadunk 50 g 10% fémet tartalmazó palládium/szén katalizátort (50% víz). A hidrogénezést atmoszférikus nyomáson hajtjuk végre körülbelül 10 l/perc hidrogénátvezetéssel, 0,63 kg (3,33 mol) toluol-4-szulfonsav-monohidrát 1,0 l ionmentes vízzel készült oldatának folyamatos, szabályozott beadagolásával 20-25 °C-on, körülbelül 3 órán keresztül. A hidrogénezés befejezése után az autoklávot nitrogénnel átöblítjük, és a hidrogénezési reakcióelegyet Seitz-szűrőn átszűrjük, és 0,5 l ionmentes vízzel mossuk. A szűrletet rotációs bepárlóba visszük át, és 40 °C fürdőhőmérsékleten, gőzsugár vákuum alatt körülbelül 2,5 l-re koncentrálnak. Ezután intenzív keverés mellett bevezetünk 10 l izopropanolt, és az elegyet vákuumban, keverés közben, 40 °C





hőmérsékleten körülbelül 5 l térfogatra koncentráljuk, miközben a cím szerinti vegyület elkezd kristályosodni. A kristályos szuszpenziót keverés közben 15 °C-on hűtjük 0,5 órán keresztül, és a terméket papírszűrőn leszívjuk, 1 liter izopropanollal mossuk, leszívás közben alaposan szárítjuk, majd szárítjuk.

Hozam: 1,57 kg (3,0 mol, elméleti érték 90%-a).

Olvadáspont: 219-220 °C;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 180,1 ([M+H⁺], 100);

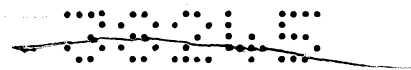
¹H-NMR-spektrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,30 (s, 3H), 3,10-3,40 (m, 2H), 4,08 (dd, 1H), 4,35 (s, 3H), 7,12 (d, 4H), 7,48 (d, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,05-8,22 (m, 4H), 8,42 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

16. példa

3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-Acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino)-2-ciklohexilacetilamino]-2-karbamoiletil]-1-metilpiridinium-ditozilát

1,306 kg (30,0% Dicalite[®]-en, 2,40 mol) 3-hidroxi-4-oxo-3,4--dihidro-1,2,3-benzotriazint adunk nitrogén alatt 5,43 kg (10,36 mol) 3-[(S)-2-ammonio-2-karbamoiletil]-1-metilpiridinium-ditozilát és 4,00 kg (93,15% tisztaságú, víztartalom 6,85%, 9,591 mol) (S)-2-[(S)-2-acetilamino-3-(4-amidinofenil)propionilamino]-2-ciklohexilecetsav betain 45,0 l N,N-dimetilformamiddal készült szuszpenziójához, és a szuszpenziót 10 °C-ra hűtjük. A fenti hőmérsékleten állandó sebességgel, 7 óra alatt, szivattyú segítségével hozzáadunk 2,56 kg 99% tisztaságú (12,28 mol) diciklohexilkarbodiimidet 3,4 l N,N-dimetilformamidban oldva, majd a szivattyút és a csöveket 0,5 l N,N-dimetilformamiddal átmossuk. Az elegyet 10 °C-on 1 órán keresztül





keverjük, majd szobahőmérsékletre (23,5 °C) történő melegítés közben további 14 órán keresztül keverjük. A szuszpenziót Seitz-rétegen átszűrjük, és 2,2 l N,N-dimetilformamid és 0,2 l toluol elegyével mossuk. A szűrletet 30 perc alatt átszivattyúzzuk egy olyan reakcióedénybe, amelyet előzetesen 1200 l acetonnal töltöttünk meg, és nitrogén alatt, 18 °C-on intenzíven keverünk. Az elegyet szobahőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük, majd a szuszpenziót nitrogén alatt, polipropilénből készült szűrőanyaggal és Seitz-szűrővel borított nyomónuccson átszűrjük. A maradékot háromszor 100 l acetonnal mossuk, a nyomószűrőn maradt szilárd anyagot egy éjszakán keresztül szárítjuk nitrogénnel, majd megismételjük a termék kicsapását acetonból. E célból a szilárd anyagot keverés közben 25 l N,N-dimetilformamidban oldjuk, és az oldatot 2,5 l toluollal keverjük, és 15 perc alatt 1200 l acetonnal töltött edénybe szivattyúzzuk át, amelyet nitrogén alatt, 18 °C-on intenzíven keverünk. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük, majd nitrogénnel nyomónuccson nyomatjuk át. A maradékot háromszor 100 l acetonnal mossuk. A szilárd anyagot nitrogén-áramban alaposan szárítjuk, majd először 20 °C-on vákuumban, majd 43 °C-on nagyvákuumban szárítjuk.

Hozam: 7,83 kg (8,76 mol, elméleti érték 91,3%-a).

Enantiomer tisztaság: >99% ee [HPLC: CSP Chiral AGP 100 x 4,0 mm 5 µm; 40 °C; 0,7 ml/min vizes nátrium-acetát-oldat (100 mM); t_{ret} 6,20 min; t_{ret} (enantiomer) 4,26 min; t_{ret} (diasztereomer) 4,97 min].

$[\alpha]_D^{20} = -6,5^\circ$ (c=1,0 víz).

A kémiai tisztaság 97%, a diasztereomer tartalom 2,4% (HPLC:



Superspher 60 Rpselect B 250 x 4,0 mm; 25 °C; detektálás 210 nm; 1,0 ml/min; mobil fázis A: 950 ml víz + 50 ml acetonitril + 7 ml ortofoszforsav, pH 3 értékre állítva körülbeül 8 ml trietil-aminnal; mobil fázis B: 600 ml víz + 400 ml acetonitril + 7 ml ortofoszforsav, pH 3 értékre állítva körülbelül 8 ml trietil-aminnal; elúciós program: 15 perc 100% mobil fázis A-val, majd 10 percen keresztül lineárisan 50% mobil fázis A + 50% mobil fázis B összetételig, majd további 15 percen keresztül izokratikusan ezzel az 50/50 arányú mobil fázis eleggyel: t_{ret} (cím szerinti kation) 13,44 min; t_{ret} (tozilát anion) 26,88 min];

MS (FAB, NBA) m/z (%) = 722 ($[M^+]$ monotozilát, 15%), 550 ($[M^+]$ tozilátmentes monokation (N-metilpiridiniumamidin), 100%];

^1H -NMR-spektrum (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,80-1,25 (m, 6H), 1,40-1,70 (m, 5H), 1,72 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,71 (d, 1H), 2,98-3,07 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,55-4,65 (m, 2H), 7,11 (d, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,47 (d, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,88 (m, 4H), 9,25 (s, 2H);

^{13}C -NMR-spektrum (75,43 MHz, DMSO- d_6 , $\{^1\text{H}\}$ -széles sáv szétkapcsolva) δ : 20,67 (2C), 22,31 (1C), 25,51 (2C), 25,65 (1C), 28,32 (1C), 28,89 (1C), 34,21 (1C), 36,95 (1C), 47,79 (1C), 52,19 (1C), 53,30 (1CI, 57,67 (1CI, 125,36 (4C), 125,80 (1C), 126,82 (1C), 127,70 (1C), 128,03 (4C), 129,59 (1C), 137,74 (2C), 138,13 (1C), 143,36 (1C), 144,,68 (1C), 145,25 (2C), 145,37 (1C), 145,63 (1C), 165,16 (1C), 169,26 (1C), 170,58 (1C), 171,35 (2C);

IR (KBr) ν : 3286, 1663, 1184, 1124, 1035, 1011, 683, 569 cm^{-1} .





Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a (II) képletű vegyületet katalitikus hidrogénezéssel, és a cianocsoport amidinocsoporttá történő átalakításával (III) képletű vegyületté, vagy annak HX általános képletű savval alkotott sójává alakítjuk, majd egy (IV) általános képletű vegyülettel, vagy annak HX általános képletű savval alkotott sójával reagáltatva (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol az X anionok fiziológiásan elfogadható anionokat jelentenek (1. reakcióvázlat).

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a hidrogénezést királis ródium(I)-komplex katalizátor alkalmazásával végezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a hidrogénezést ródium(I)-(+)-(2R,4R)-1-(terc-butil-oxikarbonil)-4-dimetilfoszfino-2-(difenilfoszfinometil)pirrolidin komplex katalizátor alkalmazásával végezzük.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a cianocsoport amidinocsoporttá történő átalakítását hidroxilaminnal vagy hidroxilammónium-sóval történő reagáltatással és a kapott N-hidroxiamidin hidrogenolízisével végezzük.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (III) és a (IV) képletű vegyületek vagy azok sói reagáltatását egy karbodiimid jelenlétében hajtjuk vége.





6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (III) és (IV) általános képletű vegyületek vagy azok sói reagáltatását diciklohexilkarbodiimid és 3-hidrox-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazin jelenlétében hajtjuk végre.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (III) és (IV) képletű vegyületek reagáltatása során a (IV) általános képletű vegyületet HX általános képletű savval alkotott sója formájában és a (III) képletű vegyületet mint olyant, azaz betain formában reagáltatjuk.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az X^- anion jelentése toluol-4-szulfonát.

9. (Ia) képletű vegyület, ahol a $TosO^-$ anion jelentése toluol-4-szulfonát.

10. Eljárás az (Ia) képletű vegyület - amelyben a $TosO^-$ anion jelentése toluol-4-szulfonát - előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a (III) képletű vegyületet vagy annak toluol-4-szulfonsavas sóját a (IVa) képletű vegyülettel vagy annak toluol-4-szulfonsavas sójával reagáltatva (Ia) képletű vegyületté alakítjuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (IVa) képletű vegyületet toluol-4-szulfonsavas sója formájában alkalmazzuk, és a (III) képletű vegyületet mint olyant, azaz betainként alkalmazzuk, és a reakciót diciklohexilkarbodiimid és 3-hidrox-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazin jelenlétében játszátjuk le.

12. (II) képletű vegyület és annak sói.



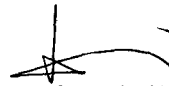
13. (III) képletű vegyület és annak sói.

14. (IV) általános képletű vegyület és annak HX általános képletű savval alkotott sói, ahol az X anion jelentése fiziológiásan elfogadható anion.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



Dr. Kiss Ildikó
szabadalmi ügyvivő

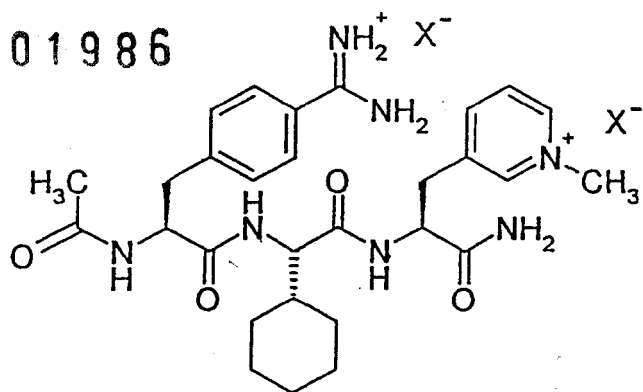
5 lap rajz



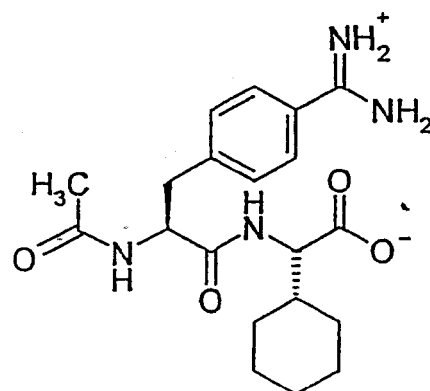
Dr. BOROS ISTVÁN

P0301986

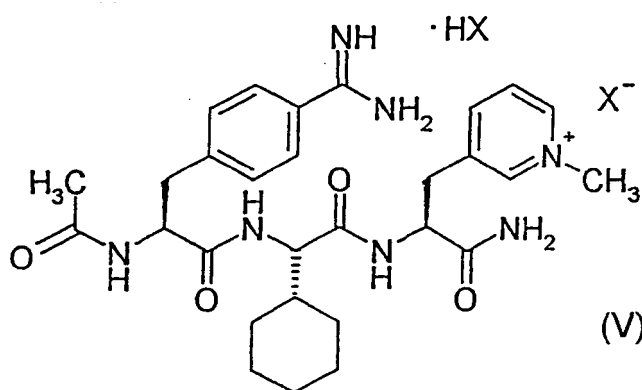
1/5



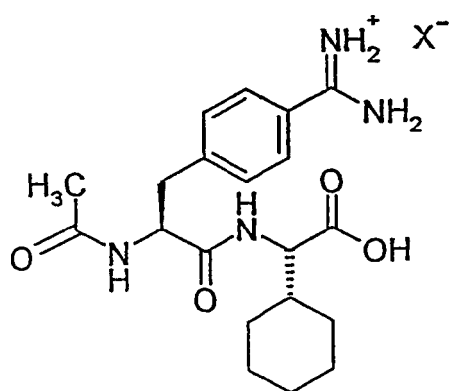
(I)



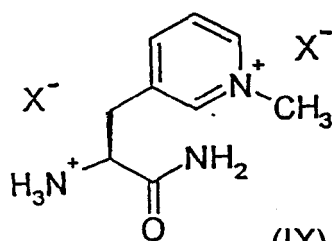
(IIIa)



(V)



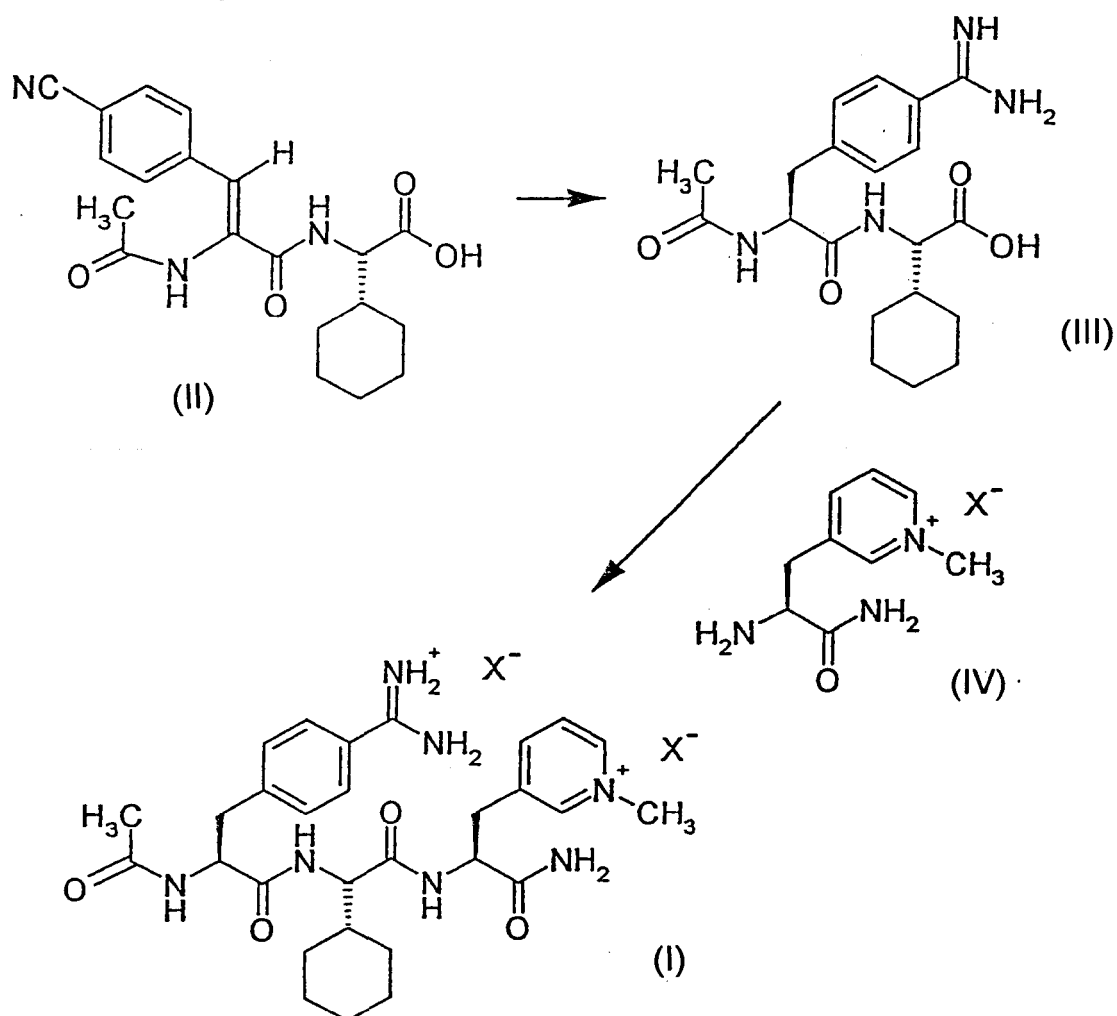
(VIII)



(IX)

P 0 3 0 1 9 8 6

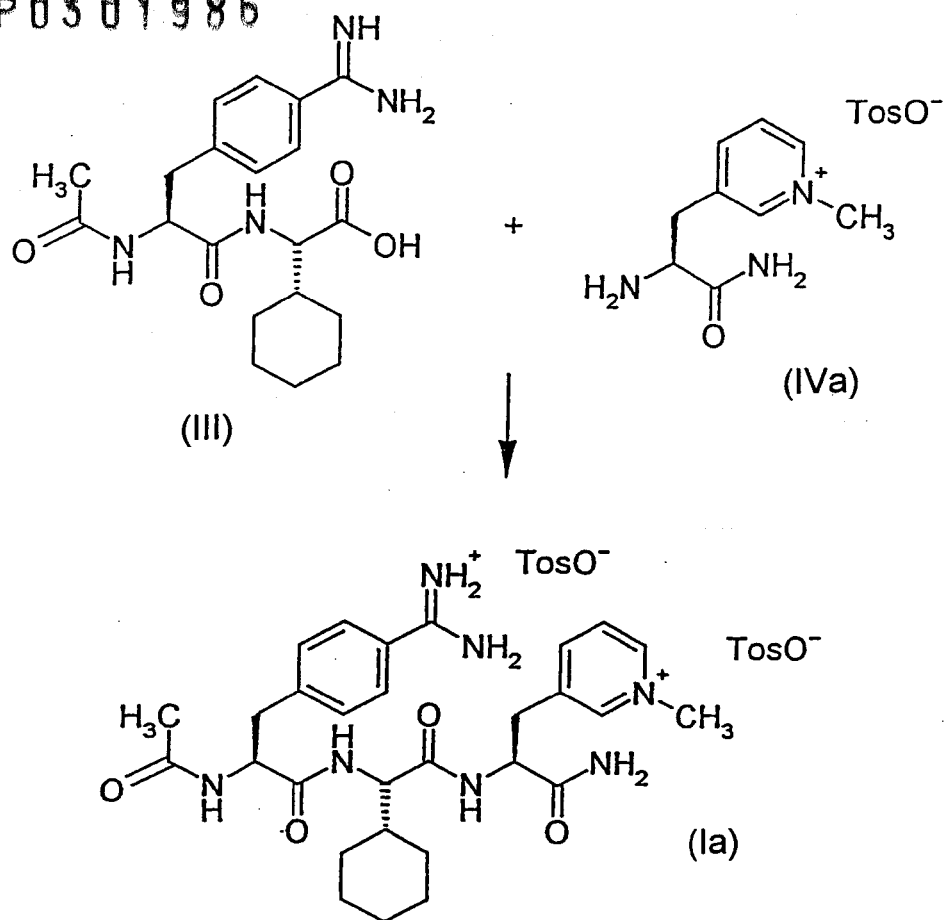
1. reakcióvázlat



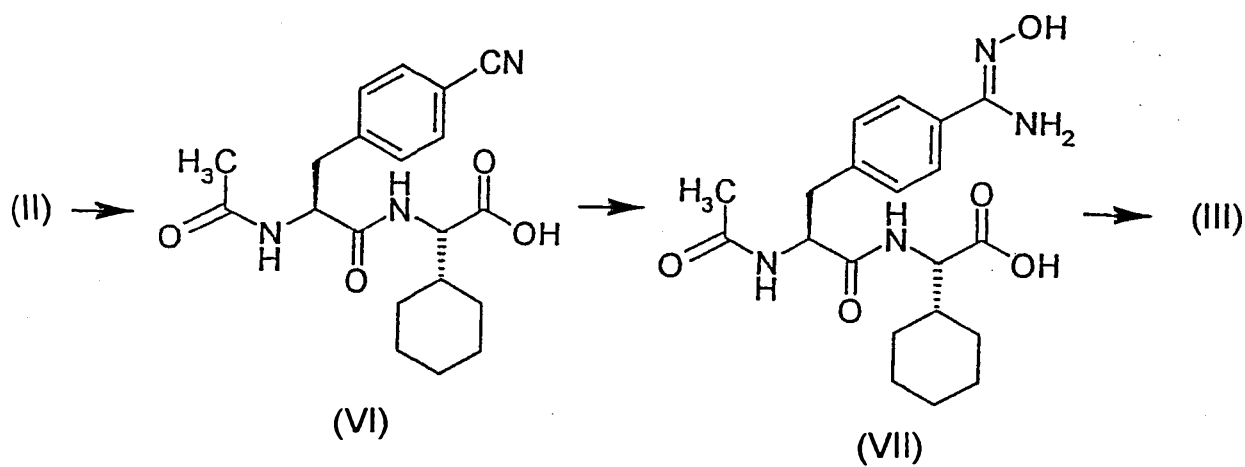
2. reakcióvázlat

3/5

P0301986

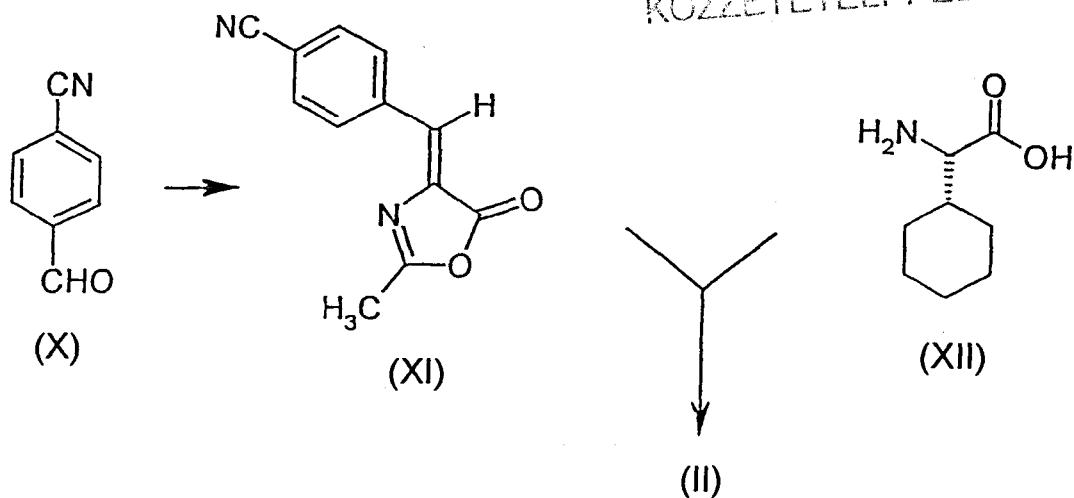


3. reakcióvázlat

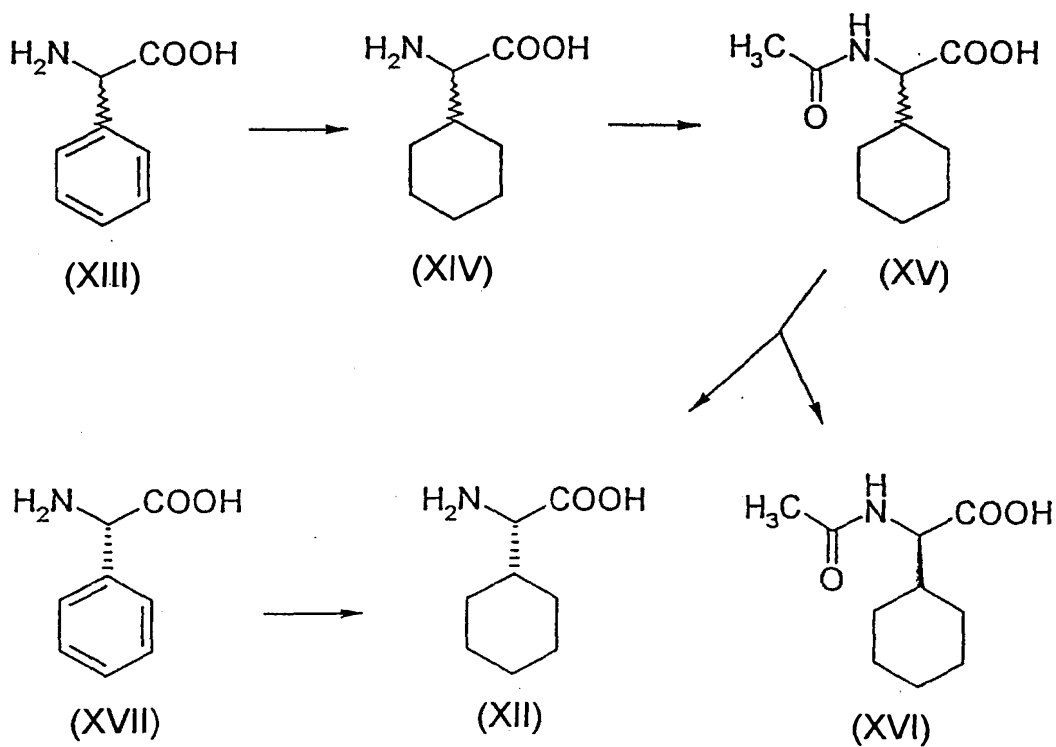


4. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

