

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 035

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 2864

(22) Přihlášeno: 11.03.1996

(30) Právo přednosti: 15.03.1995 US 1995/404776

(40) Zveřejněno: 18.02.1998

(Věstník č. 2/1998)

(47) Uděleno: 03.10.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.12.2002
(Věstník č. 12/2002)

(86) PCT číslo: PCT/US96/02646

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/028440

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 401/06

(73) Majitel patentu:

MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:

Askin David, Rahway, NJ, US;

Cianciosi Steven J., Rahway, NJ, US;

Hoermer Robert S., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

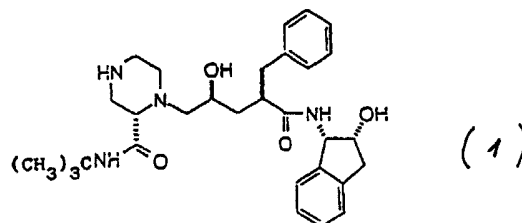
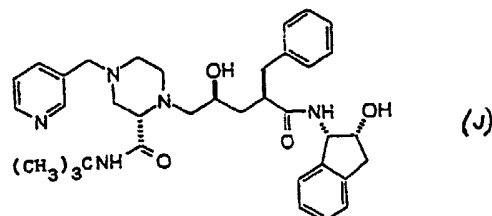
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Způsob syntézy N-(2-(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2(R)-fenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'-(terc. butylkarboxamido)piperaziny)pentanamidu

(57) Anotace:

Způsob syntézy N-(2-(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2(R)-fenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'-(terc. butylkarboxamido)piperaziny)pentanamidu vzorce J nebo jejího hydrátu, spočívá v tom, že se (a) alespoň 5 minut ve vhodném rozpouštědle nechá reagovat jeden ekvivalent sloučeniny vzorce 1 s přebytkem 3-pyridinkarboxaldehydu za přítomnosti přebytku redukčního činidla, při teplotním rozmezí mezi asi -78 a asi 90 °C; (b) izoluje se sloučenina J nebo její hydrát.



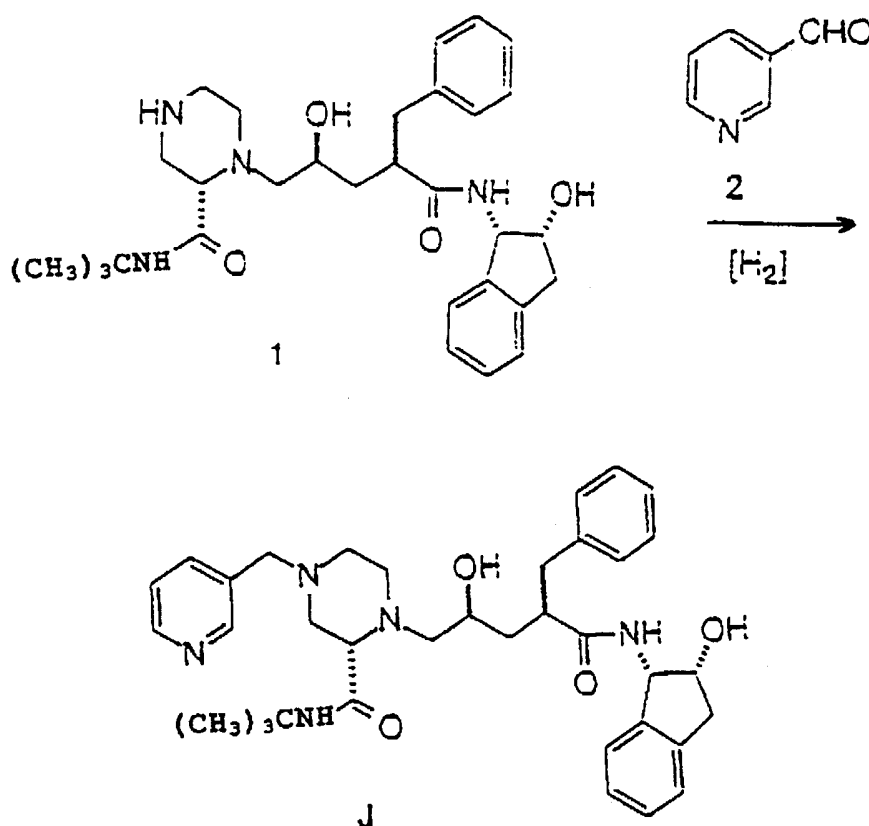
CZ 291035 B6

Způsob syntézy N-(2-(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2(R)-fenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'-(terc.butylkarboxamido)piperazinyl)pentanamidu

5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového meziproductu a způsobu syntézy sloučenin, které inhibují proteázu kodovanou virem lidské imunoneдостatečnosti (HIV) a zejména určitých oligopeptidových analogů jako je sloučenina J v příkladech dále. Tyto sloučeniny jsou cenné při
10 prevenci infekci HIV, léčbě infekce HIV a léčbě výsledného získaného syndromu imunitní nedostatečnosti (AIDS). Tyto sloučeniny jsou také použitelné pro inhibici reninu a jiných proteáz.

Popsaný vynález se týká způsobu syntézy proteázového inhibitoru J. Podle vynálezu se
15 předposlední meziproduct vzorce 1 převede na sloučeninu J zavedením 3-pikolové skupiny ve formě 3-pyridinkarboxaldehydu vzorce 2 redukční alkylací.



20 Dosavadní stav techniky

Retrovirus označený jako virus lidské imunoneдостatečnosti (HIV) je etiologické činidlo komplexní choroby, zahrnující progresivní destrukci imunitního systému (syndrom získané imunitní nedostatečnosti: AIDS) a degenerace centrálního a periferního nervového systému.
25 Tento virus byl dříve znám jako LAV, HTLV-III nebo ARV. Běžným rysem retrovirové replikace je intenzivní posttranslační zpracování prekurzorových polyproteinů virově kodovanou proteázou pro vytvoření zralých virových proteinů, vyžadovaných pro sestavení viru a jeho funkci. Inhibice tohoto procesu brání produkci normálního infekčního viru. Například Kohl N. E.

a spol., Proc. Nat'l Acad. Sci., 85, 4 686 (1988) demonstruje, že genetická inaktivace HIV kodované proteázy vede k produkci nezralých, neinfekčních virových částic. Tyto výsledky indikují, že inhibice HIV proteázy představuje životaschopnou metodu pro léčení AIDS a prevenci nebo léčení infekce HIV.

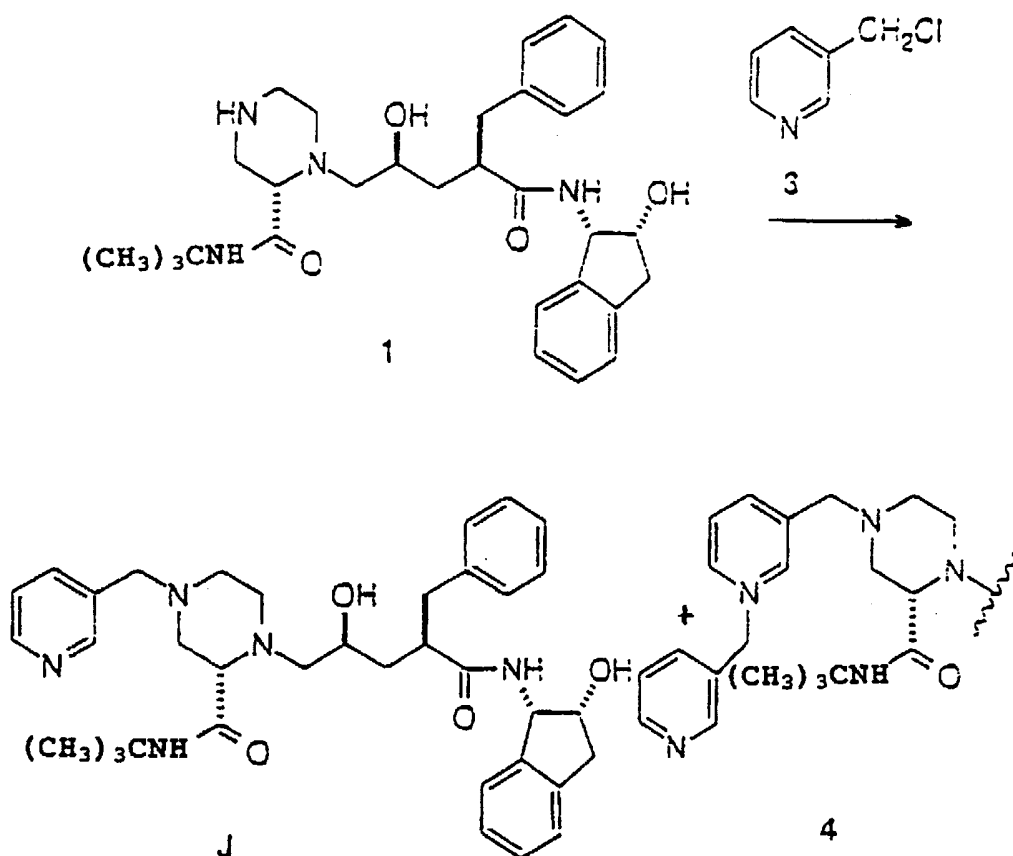
5

Nukleotidová sekvence HIV vykazuje přítomnost *pol* genu v otevřeném čtecím rámečku (Ratner L. a spol., Nature, 313, 277 (1985)). Hoologie aminokyselinové sekvence poskytuje důkaz, že *pol* sekvence koduje reverzní transkriptasu, endonukleázu a HIV proteázu (Toh H. a spol., EMBO J., 4, 1 267 (198); Power M. D. a spol., Science, 231, 1 567 (1986); Pearl L. H. a spol., Nature, 329, 351 (1987)). Konečné produktové sloučeniny, zahrnují určité oligopeptidové analogy, které mohou být vyrobeny z nových meziproduktů a způsoby podle předloženého vynálezu, jsou inhibitory HIV proteázy a jsou popsány v EPO 541168, publikovaném 12. května 1993. Viz například sloučenina J tamtéž.

15

Dříve byla syntéza sloučenina J a příbuzných sloučenin prováděna pomocí 12-ti stupňového postupu. Tento postup je popsán v EPO 541168. Poslední stupeň v předchozích metodách zahrnuje přímou alkylaci předposledního meziproduktu 1 3-pikolylochlorem 3 za získání inhibitoru J HIV-proteázy. Nevýhodou tohoto typu řešení je klasický problém nadměrné alkylation aminů alkylhalogenidy za vzniku kvartérních amoniových solí. V předloženém vynálezu vede nadměrná alkylation produktu J s pikolylochlorem, bromidem na jodidem ke tvorbě soli 4. Dochází ke ztrátě výtěžku. Jsou zde také obtíže při odstranění soli 4, protože k dosažení jejich úplného dostatečného odstranění je nutné vícenásobné promývání. Úplné odstranění soli 4 promýváním vodou je nezbytné.

20



25

Redukční alkylation primárních a sekundárních aminů karbonylovými sloučeninami je klasická reakce a je dobře dokumentována v literatuře (March J. a spol. v „Advanced Organic Chemistry“, třetí vydání, J. Wiley and Sons, New York, 1985, str. 798–800). Redukční alkylation sekundárních aminů použitím aldehydů a NaCNBH₃ (Borch R. F. a spol., J. Am. Chem. Soc., 1971, 93,

2 897–2 904) a $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ (Abdel-Mdgid A. F. a spol., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5 595–5 598) byla uvedena v poslední době v literatuře.

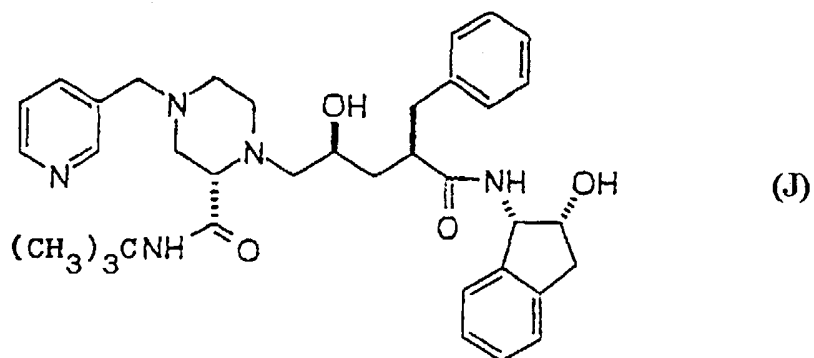
Výhodou redukční aminationy podle předloženého vynálezu je vyloučení tvorby vedlejších 5 produktů nadměrné alkylationy. Izolační postup je tímto alkylačním postupem zjednodušen. Ztráta výtěžku je také vyloučena.

Výchozí materiál 3—pyridinkarboxyldehyd 2 je také více žádoucí jako meziprodukt pro výrobu ve velkém. Výchozí materiál má nižší molekulovou hmotnost než 3—pikolylochlorid 3 (hydrochlorid) a jako takový je kilogram báze levnější. Je to stabilnější meziprodukt a snadněji se s ním zachází a není kancerogenní nebo dráždivý jako 3 a na komerční bázi je v podstatě méně nákladný než 3. Neočekávaným zjištěním bylo, že předposlední meziprodukt 1 by měl být převeden na produkt J ve vysokém výtěžku a dobré čistotě touto metodou bez komplikace s jinými funkcemi přítomnými ve výchozím materiálu 1 nebo produktu J. Například kondenzace s aminoindanolovou koncovou skupinou nebyla jako vedlejší reakce nalezena.

Podstata vynálezu

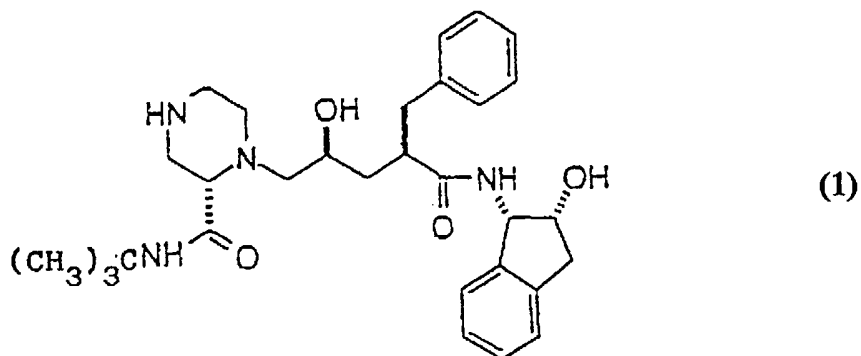
20 Předložený vynález poskytuje nové způsoby pro provedení syntézy sloučenin způsobem redukční aminace. produktová sloučenina je vhodná jako inhibitor HIV proteázy, raninu a jiných proteáz.

Podstatu vynálezu tvorí syntézy N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-fenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'-(terc.butylkarboxamido)piperaziny)pentanamidu vzorca J.



nebo jeho hydrátu. Postup spočívá v tom, že se

30 (a) alespoň 5 minut ve vhodném rozpouštědle nechá reagovat jeden ekvivalent sloučeniny vzorce 1



s přebytkem 3-pyridinkarboxaldehydu za přítomnosti přebytku redukčního činidla, při teplotním rozmezí mezi asi -78 a asi 90 $^{\circ}\text{C}$;

(b) izoluje se sloučenina J nebo její hydrát.

5

Redukční činidlo se volí ze skupiny NaBH , NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$, Zn/HCl , $\text{Fe}(\text{CO})_5/\text{KOH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, kyseliny mravenčí a selenofenolu.

Teplotní rozmezí reakce ve stupni a) je -40 až 70 , s výhodou 20 až 60 $^{\circ}\text{C}$.

10

Podle jednoho z výhodných provedení rozpouštědlem je izopropylacetát nebo ethylacetát, užijí se jeden až dva ekvivalenty 3-pyridinkarboxyldehydu, redukčním činidlem je $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ nebo kyselina mravenčí a teplota je v rozmezí mezi 20 až 60 $^{\circ}\text{C}$.

15

Podle dalšího výhodného provedení rozpouštědlem je izopropylacetát nebo ethylacetát, užijí se jeden ekvivalent nebo dva ekvivalenty 3-pyridinkarboxaldehydu, redukční činidlo se volí z $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ nebo kyseliny mravenčí a udržuje se teplota v rozmezí mezi 20 až 60 $^{\circ}\text{C}$.

20

Způsob je proveditelný v mnoha rozpouštědlech: esterech jako je ethylacetát, izopropylacetát; etherech jako je diethylether, THF, DME; alkoholech jako je methanol, ethanol, isopropanol a vodné alkoholové systémy; formamidech jako je DMF; uhlovodíkových rozpouštědlech jako je cyklohexan a toluen; 1,2-dichlorethanu. Výhodná rozpouštědla zahrnují esterová a alkoholová rozpouštědla a 1,2-dichlorethan. Nejpreferovanějšími rozpouštědly jsou estery jako je izopropylacetát a ethylacetát. Způsob se provádí s mnoha redukčními činidly jako je heterogenní katalytické hydrogenační činidlo nebo redukční činidla jako je NaBH_4 , NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, Zn/HCl , $\text{Fe}(\text{CO})_5/\text{KOH}-\text{EtOH}$, kyselina mravenčí a selenofenol. Preferovaná redukční činidla zahrnují NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a kyselinu mravenčí. Nejpreferovanější redukční činidla zahrnují $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a kyselinu mravenčí. Redukční alkylace se provádí při teplotě od -78 do 90 $^{\circ}\text{C}$ s žádoucím rozmezím -40 až 70 $^{\circ}\text{C}$ a nejžádanějším rozmezím 20 až 60 $^{\circ}\text{C}$. Inkubační doby by měly být alespoň 5 minut. V podstatě kompletní reakce se typicky objevují během 1 až 2 hodin a kompletnost se snadno měří běžnými technikami.

25

30

35

40

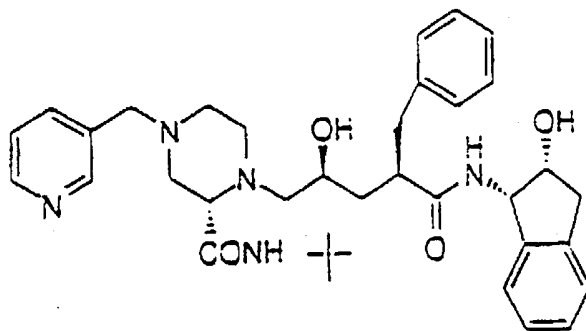
Způsob a meziprodukty podle předloženého vynálezu jsou vhodné pro přípravu konečných sloučenin, které jsou použitelné při inhibici HIV proteázy, prevenci nebo léčení infekce virem lidské imunoneдостatečnosti (HIV) a léčení následných patologických stavů jako je AIDS. Léčení AIDS nebo prevence nebo léčení infekce HIV je definováno jako zahrnující – ale není tak omezeno – ošetření mnoha stavů HIV infekce: AIDS, ARC (AIDS příbuzný komplex), jak symptomatický tak asymptomatický a aktuální nebo potenciální vystavení HIV. Například konečné sloučeniny, které mohou být vyrobeny způsobem podle předloženého vynálezu jsou vhodné pro léčení infekce HIV po očekávaném proběhlém vystavení HIV např. krevní transfuzí, při transplantaci orgánu, výměně tělních tekutin, kousnutí, náhodném vpichu jehlou nebo vystavení pacienta krvácení během chirurgického zákroku.

45

50

Konečné HIV-proteázové inhibitory jsou také vhodné při přípravě a provedení screeningových zkoušek na antivirální sloučeniny. Například jsou konečné sloučeniny použitelné pro izolaci enzymových mutantů, které jsou vynikajícími screeningovými nástroji pro účinnější antivirální sloučeniny. Navíc jsou takové sloučeniny použitelné pro ustavení nebo stanovení vazebného místa jiných antivirálních látek k HIV proteáze, např. kompetitivní inhibicí. Konečné sloučeniny, které jsou vyrobeny podle způsobů a meziproduktů podle předloženého vynálezu jsou komerční meziprodukty, které je možno pro tyto účely zakoupit.

Konečný produkt, inhibitor HIV proteázy, sloučenina J má vzorec



nebo představuje své farmaceuticky přijatelné sole nebo hydráty. Sloučenina J se jmenuje N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl-2(R)-fenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-(S)-N'-(terc.butylkarboxamido)piperazinyl))-pentanamid;

$$[1S-[1\alpha[\alpha S^*, \text{gamma}R^*, \delta(R^*)],$$

2α[[N-(2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]karbonyl]-
gama-hydroxy-α-(fenylmethyl)-4-(3-pyridinylmethyl)-1-piperazinpentanamid nebo

N-(1(S)-2,3-dihydro-2(R)-hydroxy-1H-indenyl)-4(S)-hydroxy-2(R)-fenylmethyl-5-[4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-(terc.butylkarbamoyl)piperazinyl]pentanamid.

Sloučeniny, které jsou inhibitory HIV proteázy, které mohou být vyrobeny z meziproduktů a způsoby podle předloženého vynálezu jsou popsány v EP 541164. HIV proteázu inhibující sloučeniny mohou být podávány pacientům v případě takového léčení ve farmaceutických kompozicích, zahrnujících farmaceutický nosič a terapeuticky účinná množství sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli. EPO popisuje vhodné farmaceutické formulace, způsoby podání, solné formy a dávky sloučenin.

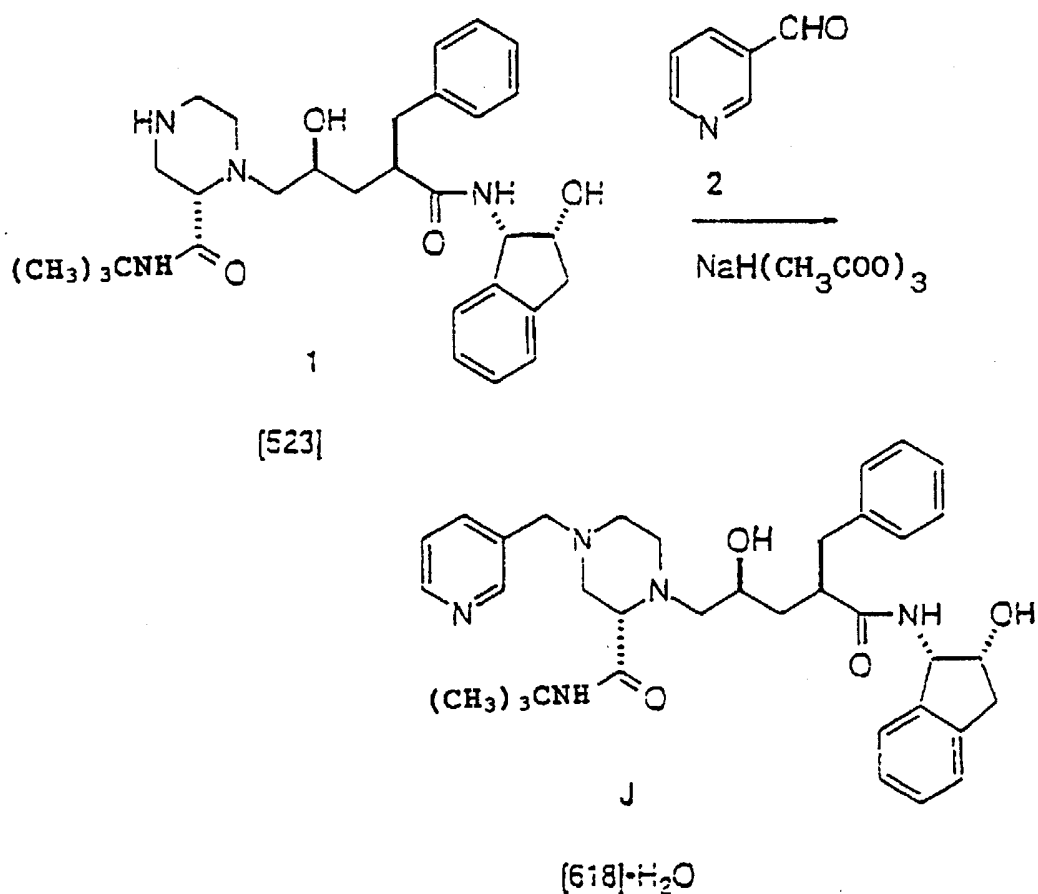
Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou mít asymetrická centra a vyskytují se jako racemáty, racemické směsi a jako jednotlivé diastereomery nebo enantiomery s tím, že všechny izomerní formy jsou zahrnuty do předloženého vynálezu. Také kombinace rozpouštědel, substituentů a/nebo proměnných jsou možné pouze tehdy, jestliže jejich kombinace vede ke stabilním sloučeninám.

Reprezentativní pokusné postupy využívající nového způsobu jsou podrobněji popsány dále. Tyto postupy jsou pouze příklady a nejsou žádnými omezeními nového způsobu podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

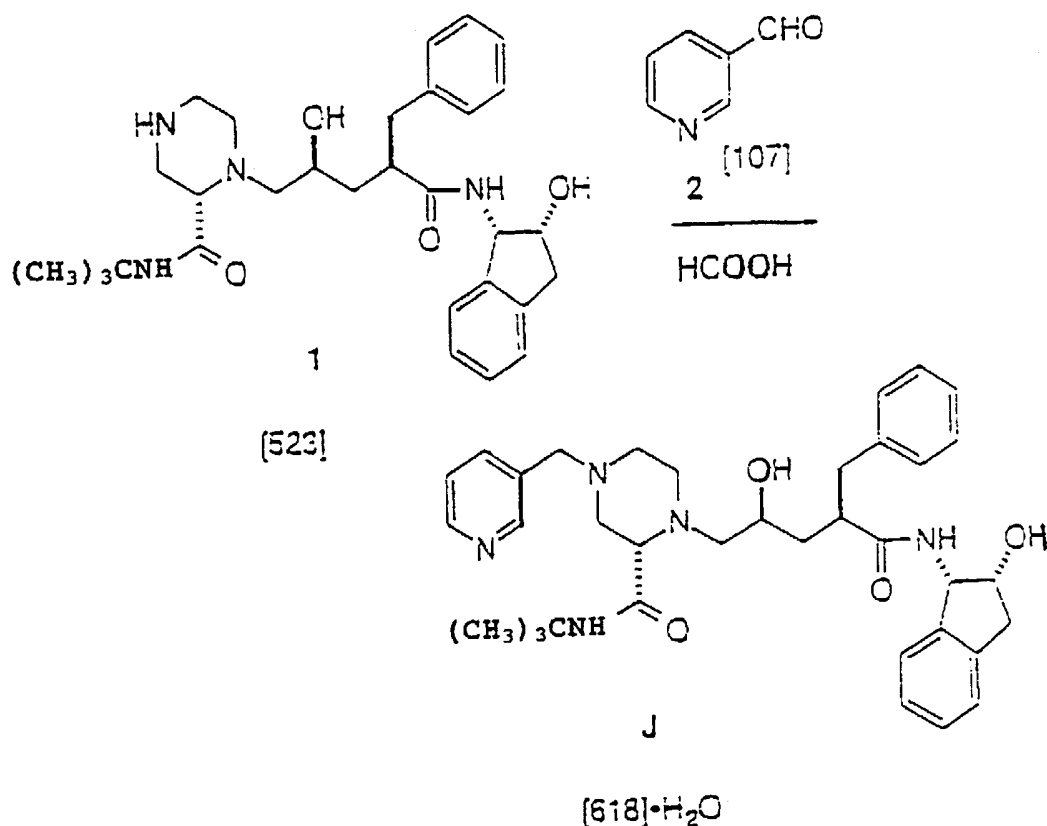
5

Experimentální postup pro redukční pikolylnaci s $\text{NaH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ 

- Předposlední meziprodukt 1 (1,00 g, 1,91 mmol) se rozpustí ve 20 ml suchého 1,2-dichlorethanu a přidá se aldehyd 2 (310 mg, 2,89 mmol) a triacetoxyhydroborát sodný (600 mg, 2,83 mmol). Výsledná směs se míchá při 21 °C. Po 1,25 h byla reakce kompletní > 99 %. Reakce se přeruší
- 10 přidavkem 10 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a vrstvy se oddělí. organická vrstva se zahustí a rozpouštědlo se převede na izopropylacetát. Surová směs se ve 12 ml iosopropylacetátu zahřívá na 85 °C a přidá se 300 ml vody pro získání homogenního roztoku s přítomnou malou
- 15 druhou vodní fází. Roztok se pomalu ochladí na 5 °C a filtruje a krystaly se promyjí (2 x 2 ml) izopropylacetátem. Získá se 1,06 g sloučeniny J jako monohydrátu (88 %), kterou je bílá krystalická pevná látka > 99,3 abs. % podle HPLC analýzy.

Příklad 2

Experimentální postup pro redukční pikolylylaci kyselinou mravenčí



- 5 Předposlední meziprodukt 1 (2,5 g, 4,78 mmol) se suspenduje v 10 ml izopropylacetátu při 20 °C, přidá se aldehyd 2 (450 µl, 4,78 mmol) a kaše se zahřívá na 45 až 50 °C pro rozpuštění všech pevných látek. Přidá se kyselina mravenčí (200 µl, 5,3 mmol) a směs se míchá při 50 °C 2 h. Po této době byl podle HPLC analýzy výchozí materiál 1 zcela spotřebován. Přidá se vodný NaOH (275 µl) pro úpravu pH na 7,0. Směs se zahřívá na 60 až 65 °C s vodou, ochladí na 25 °C
- 10 a filtruje. Získá se 1,30 g 43 %) sloučeniny J jako bílé pevné látky.

Příklad 3

- 15 Konverze indenoxidu na cis-1-amino-2-indanol

Materiály	mol. hmotn.	gramy nebo ml	milimoly
indenoxid	132	1 ml	8,33
acetonitril	41	10 ml	244
voda	18	2,15 ml	119,4
konc. H ₂ SO ₄	98	0,92 ml	16,6
5N KOH	57	3,0 ml	15
Dowex ^R 50x4 (H ⁺)	1,9 mekv./ml	15 ml vlhké pryskyřice	28,5 mekv
methanol	17	50 ml	50

- K jednomu ml indenoxidu (8,83 mmol) rozpuštěnému v 10 ml acetonitrilu se přidá 0,15 ml vody (8,33 mmol). Směs se ochladí na 0 až 5 °C na ledové lázni. Po kapkách se přidá koncentrovaná kyselina sírová za udržování teploty lázně pod 10 °C. Když je přidána všechna kyselina, teplota se nechá stoupat na 20 až 25 °C. Čirý roztok se míchá 30 minut.
- 20

K této směsi se přidají 2 ml vody a roztok se zahřívá 30 minut. Když je všečen methyloxazolin úplně převeden na cis-aminoindol, reakční směs se ochladí na teplotu místnosti.

- 5 Přidá se roztok 5N KOH (3 ml, 15 mmol). Toto množství je 90 % teorie pro kyselinu sírovou. Roztok zbylé kyseliny se měří lakmusem. Stoupá-li pH nad, probíhá 2-re-acylace a výtěžek aminoindanolu je snížen. Bílá pevná látka (K_2SO_4) se odstraní filtrací.

- 10 Za míchání se přidá pryskyřice Dowex^R 15 ml (zvlhčená acetonitrilem). Míchaná pryskyřice se nechá stárnout 15 minut a odebere se vzorek pro LC (zřed. x 50). Jestliže LC pík pro aminoindanol zmizel, pryskyřice se odstraní filtrací, promyje se acetonitrilem a pak methanolem.

- 15 Vlhká pryskyřice se zpracuje s roztokem 50 ml 1N NH_3 v methanolu a kaše se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Pryskyřice se opět oddělí filtrací a methanol/ NH_3 se uloží. Přidá se další vsádka 1N NH_3 /MeOH (20 ml) a pryskyřice se znovu rozmíchá. Po odstranění pryskyřice se spojí roztoky methanolu/ NH_3 aminoindanolu a zahuštěním se odstraní NH_3 . Analýza konečného MeOH roztoku vykazuje 1,0 g (81 % výtěžek) cis-1-amino-2-indanolu připraveného pro štěpící činidlo kyselinu vinnou.

20

Příklad 4

Příprava racemického indenoxidu

- 25 Inden (95 %, 122 ml) se rozpustí v methanolu (812 ml) a acetonitrilu (348 ml), potom se zfiltruje. Filtrát se zředí 0,05M hydrogenfosforečnanem sodným (116 ml) potom se pH upraví na 10,3 1M vodným hydroxidem sodným. Během 3 h se přidává vodný peroxid vodíku (35%, 105 ml) zředěný vodou (33 ml) za udržování teploty na 25 °C a vnitřním pH na 10,5 1M vodným hydroxidem sodným (120 ml celkem).

30

Po 6 h se přidá 1M metabisulfit sodný (26 ml), za udržování pH nad 8,3 přidavkem 1M extrahuje methylenchloridem (580 ml a 300 ml). Spojené organické extrakty, obsahující indenoxid (117 g) se zahustí na objem 600 ml.

35

Příklad 5

Příprava (1S,2R)-indenoxidu

- 40 Substrát, (1S,2R)-indenoxid se připraví podle metody popsané D. J. O'Donnellem a spol., *J. Organic Chemistry*, 43, 4 540 (1978), práce je zde uvedena jako odkaz pro tento účel.

Příklad 6

45

Příprava cis-1-amino-2-indanolu

- 50 Indenoxid (117 g) zředěný na celkový objem 600 ml v methylenchloridu se zředí acetonitrilem (600 ml a ochladí se -20 °C. Potom se přidá kyselina methansulfonová (114 ml). Směs se ohřeje na 25 °C a ponechá stát 2 h. Přidá se voda (600 ml) a směs se zahřívá na 45 °C 5 h. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dále zahřívá pod refluxem 4 h s koncentrací přibližně 200 g/l. Roztok se upraví na pH 12,5 50% vodným hydroxidem sodným a pak se ochladí na 5 °C a filtruje, suší ve vakuu a získá se cis-1-amino-2-indanol.

55

Příklad 7

Příprava 1S-amino-2R-indanolu

- 5 (1S,2R)-indenoxidu (85% s výhradou chyby) (250 g, 0,185 mol) se rozpustí v dichlorbenzenu (300 ml) a heptanech (1 200 ml) a pomalu se přidá k roztoku kyseliny methansulfonové (250 ml, 0,375 mol) v acetonitrilu (1 250 ml) při teplotě menší než asi -10°C . Reakční směs se ohřeje na 22°C a ponechá se stát 1,0 h. ke směsi se přidá voda a zahušťuje se destilací až do dosažení vnitřní teploty 100°C . Reakční směs se zahřívá na 100°C 2 až 3 hodiny a pak se ochladí na
- 10 teplotu místnosti. Přidá se chlorbenzen (1 000 ml), směs se míchá, organická fáze se oddělí. Zbylá vodná fáze, obsahující 1S-amino-2R-indanol (85 % s výhradou chyby, 165 g, 60 %) se upraví na pH 12 50% vodným hydroxidem sodným a produkt se oddělí filtrací a sušením ve vakuu při 45°C se získá 1S-amino-2R-indanol (85 % s výhradou chyby, 160 g).

15

Příklad 8

Příprava 1S-amino-2R-indanolu

- 20 (1S,2R)-indenoxid (85 % s výhradou chyby) (250 g, 0,185 mol) se rozpustí v dichlorbenzenu (300 ml) a heptanech (1200 ml) a pomalu se přidává k roztoku dýmavé kyseliny sírové (21% SO_3 , 184 ml) v acetonitrilu (1 250 ml) při teplotě nižší než asi -10°C . Reakční směs se ohřeje na 22°C a nechá stát 1,0 h. Ke směsi se přidá voda a zahušťuje se destilací až do dosažení vnitřní teploty 100°C . Reakční směs se zahřívá na 100°C po 2 až 3 hodiny, pak se ochladí na
- 25 teplotu místnosti. Přidá se chlorbenzen (1000 ml), směs se míchá, organická fáze se oddělí. Zbylá vodná fáze, obsahující 1S-amino-2R-indanol (85 % s výhradou chyby, 250 g, 74 %) se zředí ve stejném objemu acetonitrilu. pH se upraví na 12,5 50% vodným hydroxidem sodným a organická vrstva se oddělí. Zbylá vodná fáze se extrahuje dalším acetonitrem. Spojené acetonitrilové extrakty se zahustí ve vakuu a získá se 1S-amino-2R-indanol (85 % s výhradou chyby, 205 g).

30

Alternativně se zbylá vodná fáze, obsahující 1S-amino-2R-indanol (85 % s výhradou chyby, 250 g, 74 %) zředí stejným objemem butanolu a pH se upraví na 12,5 50% vodným hydroxidem sodným a organická fáze se oddělí. Organická fáze se promyje chlorbenzenem. Přidá se kyselina L-vinná a voda se odstraní destilací pro krystalizaci vinnanové soli aminoindanolu.

35

Příklad 9

Použití benzonitrilu

40

Indenoxid (5 g) se rozpustí v benzonitrilu (50 ml) při 25°C a přidá se kyselina sírová (98%, 2,25 ml). Směs se zředí 5M roztokem hydroxidu sodného (50 ml) a extrahuje se methylenchloridem. Organická extrakty se zahustí za vakuu a získá se 5,03 g oxazolinu.

45

Příklad 10

Štěpení cis-1-amino-2-indanolu

- 50 cis-1-Amino-2-indanol (100 g) se rozpustí v methanolu (1500 ml) a přidá se roztok kyseliny L-vinné (110 g) v methanolu (1500 ml). Směs se zahřívá na 60°C a ochladí se na 20°C , filtruje a sušením ve vakuu se získá 1S-amino-2R-indanol ve formě soli s L-vinnou kyselinou jako methanolový solvát (88 g).

55

Příklad 11

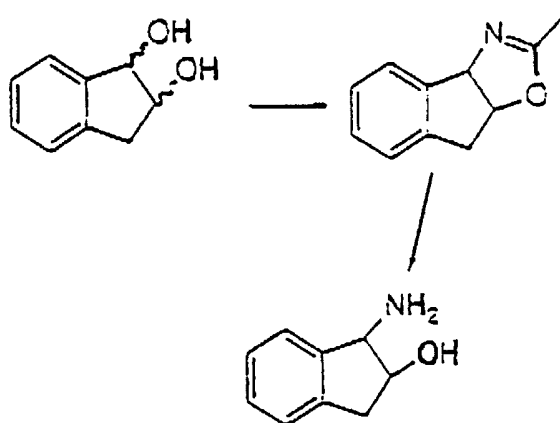
Příprava 1S-amino-2R-indanolu

- 5 Methanolový solvát soli L-vínanové kyseliny a 1S-amino-2R-indanolu (88 g) se rozpustí ve vodě (180 ml) a zahřívá se na 55 až 60 °C. Roztok se vyčechá filtrací a pH se upraví na 12,5 50% vodným hydroxidem sodným. Směs se během 2 hodin ochladí na 0 až 5 °C, pak se ponechá při této teplotě 1 h, promyje se studenou vodou a suší ve vakuu při 40 °C za získání 1S-amino-2R-indanolu (100% s výhradou chyby, 99 % čistota, 37 g).

10

Příklad 12

Konverze 1,2-indanolu na cis-1-amino-2-indanol



15

Materiály	mol. hmotn.	gramy nebo ml	milimoly
1,2-indandiol	150	300 mg	2
acetonitril	41	2,5 ml	47,3
voda	18	0,04 ml	2
kyselina sírová	98	0,22 ml	4
5N KOH	57	1,6 ml	8,0
Dowex ^R 50 x 4 (H ⁺)		10 ml	
methanol (1 m NH ₃)		30 ml	

- Ke 300 mg indanolu rozpuštěného ve 3 ml acetonitrilu, obsahujícího 0,04 ml vody se přikape při 0 až 10 °C objem 0,22 ml koncentrované kyseliny sírové. Po ukončení přidávání se odstraní ledová lázeň a vsádka se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 30 minutách stání se odebere vzorek na Ic zkoušku (zředění x 500). Když je spotřebován všechen glykol, zpracuje se roztok dále s vodou a zahřívá se pod refluxem na parní lázni pro hydrolýzu oxazolinu.

20

Když Ic analýza ukazuje komplexní hydrolýzu, přidá se 1,6 ml 5N KOH pro neutralizaci kyseliny sírové. Síran draselný se z roztoku odfiltruje.

25

- Filtrát se zkouší na cis-aminoindol a obsahuje 196 mg (66 % teorie, což je také 75 % korigováno na nezreagovaný výchozí materiál. Roztok se nechá projít přes 10 ml Dowexu^R 50 x 4 (H⁺). Sloupcové náplně byly hodnoceny pokud jde o produkt. Absorboval se všechen aminoindanol. Po promytí pryskyřice methanolem se produkt eluuje roztokem 1M v NH₃ (suchý). Amoniakální methanol se zahustí pro odstranění NH₃ a konečný roztok amino-indanolu připravený pro
30 resoluci byl hodnocen (175 mg nebo 59 % teorie, není-li korigován na nezreagovaný glykol).

Příklad 13

Příprava indanolových reaktantů

- 5 Sloučeniny ($\pm$)-trans-2-brom-1-indanol byly připraveny způsoby podle S. M. Suttera a spol., J. Am. Chem. Soc., 62, 3 473 (1940); a D. R. Daltona a spol., J. C. S. Chem. Commun., 591 (1966). Sloučeniny (+)-trans-2-brom-1-indanol a cis- a trans-1,2-indandiol byly připraveny metodami podle M. Imuty a spol., J. Org. Chem., 43, 4 540 (1978).

10

Příklad 14

Příprava cis-1-amino-2-indanolu z trans-2-brom-1-indanolu

- 15 Trans-2-brom-1-indanol (10 g, 46,9 mmol zředěný ve 100 ml acetonitrilu, obsahujícího 0,8 ml vody) se ochladí na -5°C a přidá se koncentrovaná kyselina sírová (5,2 ml). Směs se nechá 1 h stát, potom se přidá 5M vodný hydroxid draselný pro úpravu pH na 11. Reakční směs se zfiltruje pro odstranění solí síranu draselného. Vodný acetonitrilový filtrát se upraví na pH nižší než 2 kyselinou sírovou a zahřívá se na 80 až 100 $^{\circ}\text{C}$ pro odstranění acetonitrilu destilací za získání
20 vodného roztoku cis-1-amino-2-indanolu. Roztok se zahustí na objem 20 ml, pak se pH upraví na 12,5 hydroxidem draselným. Vykřystalovaný produkt se odfiltruje a sušením ve vakuu se získá cis-1-amino-2-indanol (4,25 g).

25 Příklad 15

Příprava cis-1S-amino-2R-indanolu z cis(1S,2R)-indanolu

- 30 cis-(1S,2R)-indandiol (1 g) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml), ochladí se na 0°C a přidá se koncentrovaná kyselina sírová (1,0 ml). Směs se nechá stát 40 minut za ohřátí na 20°C . Přidá se voda (0,8 ml) a směs se zahřívá pod refluxem. Pro úpravu pH na hodnotu nad 11 se přidá 5M hydroxid draselný (1,6 ml) a výsledná pevná látka (síran draselný se odstraní filtrací za získání vodného roztoku cis-1S-amino-2R-indanolu (0,79 g, 66% výtěžek).

35

Příklad 16

Příprava cis-1-amino-2-indanolu z trans-1,2-indandiolu

- 40 Trans-1,2-indandiol (1,5 g) se rozpustí v acetonitrilu (25 ml) ochlazeném na 0°C a přidá se koncentrovaná kyselina sírová (1,1 ml). Směs se postupně ohřeje na 20°C a nechá se stát 3 hodiny. Přidá se voda (2 ml) a směs se zahřívá pod refluxem. Pro upravení hodnoty pH na 12 se přidá koncentrovaný vodný hydroxid sodný. Výsledná pevná látka se odstraní filtrací za poskytnutí vodného acetonitrilového roztoku cis-1-amino-2-indanolu (1,02 g, 63% výtěžek).

45

Příklad 17

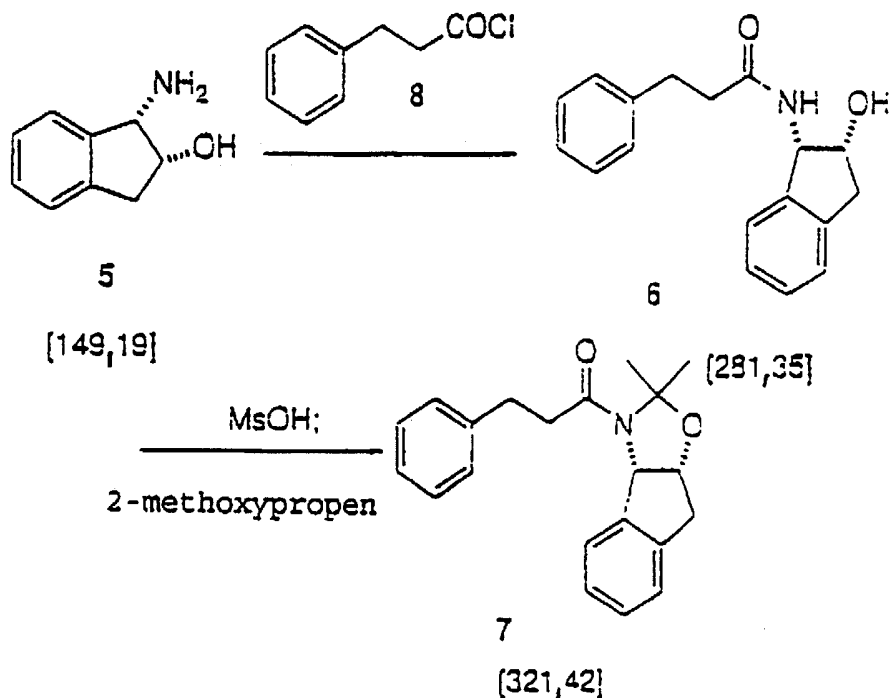
Příprava cis-1-amino-2-indanolu z cis-1,2-indandiolu

- 50 Cis-1,2-indandiol (1,0 g) se rozpustí v acetonitrilu (20 ml), ochladí se na -40°C a přidá se dýmavá kyselina sírová (21 %, SO_3 , 0,8 ml). Směs se nechá 1 hodinu za postupného ohřátí na 0°C . Přidá se voda a směs se zahřívá na 80°C 1 hodinu za získání vodného roztoku cis-1-amino-2-indanolu.

55

Příklad 18

Příprava acetonidu 7



(-)-cis-1-aminoindan-2-ol (5) (99,7 hmotn. %, 99,9 plošných %, 900 g 6,02 mol
>99,5 % s výhradou chyby)

monohydrát uhličitanu sodného 760 g 6,13 mol

diethoxymethan (DEM) 56,3 l

3-fenylpropionylchlorid (8) 1,05 kg 6,23 mol

kyselina methansulfonová (MSA) 18,6 g 0,19 mol

2-methoxypropen (95% podle GC) 1,28 l 13,3 mol

5% vodný NaHCO₃ 10,8 l

voda 26,2 l

5

Kaše, obsahující (-)-cis-1-aminoindan-2-ol (5, 900 g, 6,02 mmol) ve 40 l DEM a vodný roztok uhličitanu sodného (760 g, 6,13 mol, Na₂CO₃·H₂O v 6,4 l vody) ve 100l reaktoru se čtyřmi přívody, opatřeném termočlánkem, mechanickým míchadlem a adaptérem pro přívod dusíku a probublávácem, se zahřívá na 46 až 47 °C a nechá se stát 15 minut. Reakční směs se zahřívá na 46 až 47 °C a nechá se stát 15 minut pro umožnění rozpouštění pevných látek. Vodná fáze má pH 11,5. Přidá se čistý 3-fenylpropionylchlorid 8 (1,05 kg, 6,23 mol) během 2 hodin mezi 47 a 59 °C. Vnitřní teplota během přidávání 8 stoupne ze 47 na 59 °C; hydroxyamid 6 krystaluje z roztoku během přidávání chloridu kyseliny. Po ukončení přidávání se reakční směs ponechá při 59 °C 0,5 hodiny a pak se ohřeje na 72 °C pro umožnění rozpouštění pevných látek. Teplota se zvýší na 72 °C pro rozpuštění hydroxyamidu tak, že může být získán homogenní vzorek pro HPLC zkoušku a pro jednoduché rozdělování fází. Postup reakce se sleduje pomocí HPLC analýzy: 60:40 acetonitril/5,0 mM každého z KH₂PO₄ a K₂HPO₄. Přibližné retenční časy:

15

retenční čas (min)	totožnost
4,1	hydroxyamid 6
6,3	cis-aminoindanol 5
12,5	esteramid vedlejšího produktu

Po ukončení přidávání chloridu kyselina a 0,5 h stání při 72 °C vykazuje HPLC zkouška reakční směsi přibližně 0,6 plošných % 5 esteramidového vedlejšího produktu a 98,7 plošných % hydroxyamidu. hydroxyamid 6 byl neúčinně odmítnut při izolaci acetonidu 7. Vodná fáze byla oddělena a organická fáze byla promyta dvakrát 4,5 litry vody. Promytá organická fáze byla zahuštěna a sušena pomocí atmosférické azeotropní destilace. Počáteční objem asi 40 l byl zahuštěn na 27 l. Celkem 16 l čerstvého DEM bylo vloženo do kotle a vsádka se zahustí při 88 až 89 °C na 40 l.

Sušená DEM kaše hydroxyamidu 6 se zpracuje s 1,28 l 2-methoxypropenu a dále s 18,6 g MSA při 30 °C. Přídavek MSA za nepřítomnosti 2-methoxypropenu vede ke tvorbě aminesteru. Tato sloučenina se znovu na hydroxyamid 6 během základního zpracování a na konci tvorby acetonidu. pH 1,0 Mml vzorku zředěného 1,0 ml vody bylo zjištěno jako 2,8 až 3,0. Výsledná směs se ponechá při 39 až 40 °C 3 h. Tvorba acetonidu se sleduje pomocí HPLC za použití stejných podmínek jak jsou uvedeny výše v tomto příkladu. přibližně retenční časy:

retenční čas (min)	totožnost
4,1	hydroxyamid 6
6,9	methylenkatalová nečistota
9,0	acetonid 7
12,5	esteramidový vedlejší produkt

Směs se ponechá při 38 až 40 °C až 6 je $\leq 0,4$ ploš. %. Typický HPLC plošný % profil je následující: 0,4 ploš. % hydroxyamidu 6, 96,9 ploš. % acetonidu 7, 0,2 ploš. % esteramidového vedlejšího produktu, 1,1 ploš. % methylenketalové nečistoty. Reakční směs se ochladí na 24 °C a rozloží se 10,8 l 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí a organická fáze se dvakrát promyje 10,8 l vody. pH vody z praní je 7,6. Pokud by pH bylo příliš nízké, mohla by acetonidová skupina hydrolyzovat zpětně na hydroxyamid 6. Promytá organická fáze (34,2 l) se zahustí pomocí atmosférické destilace při 78 až 80 °C na konečný objem 3,5 l. Acetonidová koncentrace byla nastavena na přibližně 525 g/l pro minimalizaci ztrát izolací. Horký DEM roztok 7 se nechá vychladnout na 57 °C, naočkuje se 0,5 g 7 a dále se ochladí na 0 °C a ponechá 0,5 hodiny v klidu. Vsádka začne z roztoku krystalovat mezi 53 a 55 °C. Produkt se izoluje filtrací a vlhký koláč se promyje studeným (0 °C) DEM (300 ml). Promyté koláče se suší za vakua (3,5 kPa) při 30 °C za získání 1,74 kg acetonidu 7 (90 %, >99,5 ploš. % podle HPLC).

Příklad 19

Příprava acetonidu 7 z (5. vínanové sole)

(-)-cis-1-aminoindan-2-ol-vínanová sůl	methanolový solvát	100 g	297 mmol
(44,3 % hmotn. volné báze 5)			
monohydrát uhličitanu sodného		63,76 g	514 mmol
diethoxymethan (DEM)		2,83 l	
3-fenylpropionylchlorid (8)		52,7 g	312 mol
kyselina methansulfonová (MSA)		0,95 g	9,86 mmol
2-methoxypropen (95% podle GC)		63 ml	658 mmol
5% vodný NaHCO ₃		520 ml	
voda		1,32 l	

5 Kaše, obsahující methanolový solvát (-)5.vínanové sole (100 g, 44,3 g volné báze, 297 mmol) ve 2,0 l (DEM) a vodný roztok uhličitanu sodného (63,8 g, 514 mmol Na₂CO₃.H₂O ve 316 ml vody) v 5-litrovém reaktoru se čtyřmi přírady, opatřeném termočlánkovou sondou, mechanickým míchadlem a adaptérem pro přívod dusíku a probublávačkou, se zahřívá na 50 °C. Zahříváním reakční směsi na 60 °C se nerozpustily všechny pevné látky. Čistý 3-fenylpropionylchlorid 8 (52,7 g, 312 mmol) se přidá během 30 min při 50 °C a směs se nechá 15 min stát při 50 °C. Postup reakce se sleduje pomocí HPLC analýzy: 60:40 acetonitril/5,0 mM každého z KH₂PO₄ a K₂HPO₄, 1,0 ml/min. Přibližné retenční časy:

retenční čas (min)	totožnost
4,1	hydroxyamid 6
6,3	cis-aminoindanol 5
12,5	esteramidový vedlejší produkt

Po ukončení přidávání chloridu kyseliny a 15 min stání při 50 °C vykazuje zkouška kaše směsí pomocí HPLC asi 0,1 ploš. % 5. V tomto momentě se reakční směs zahřeje na 75 °C.

15 Teplota se zvýší na 75 °C pro rozpuštění hydroxyamidu 6 v DEM a zjednodušení fázového dělení. Vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje dvakrát vodou (250 ml). Vínan sodný se odstraní ve vodné fázi. První oddělená vodná fáze má pH 8,98. pH dvou vodných promývání bylo 9,1 a 8,1. Promytá organická fáze se zahustí a suší se atmosférickou destilací. Oddělí se 20 přibližně 1,0 l destilátu a zpět do destilační nádoby se vloží 750 ml čerstvého DEM. V atmosférické destilaci se pokračuje až do oddělení dalších 350 ml destilátu. Roztok KF byl 93 mg/l. Sušený DEM roztok se ochladí na 30 °C a zpracuje se se 63 ml 2-methoxypropenu a pak 0,95 g MSA. pH 1,0 ml roztoku zředěného 1 ml vody je 3,2. Reakční směs se nechá stát při 35 až 42 °C 2 hodiny. Tvorba acetonidu se sleduje pomocí HPLC analýzy za použití stejných 25 podmínek jak jsou popsány výše v tomto příkladu. Přibližné retenční časy: stejné jako výše. Směs se ponechá stát při 38 až 40 °C až 6 je ≤ 0,7 ploš. %. typický HPLC plošný profil je následující: 0,4 ploš. % hydroxiamidu, 96,9 ploš. % acetonidu 7, 0,2 ploš. % esteramiového vedlejšího produktu, 1,1 ploš. % methylenetalové nečistoty. Reakční směs se ochladí na 20 °C, zfiltruje pro odstranění zákalu a rozloží 520 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu 30 sodného. Vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje 500 ml vody. pH vodného promývání je 7,4. Promytá organická fáze (asi 2,0 l) se zahustí atmosférickou destilací při 78 až 80 °C na konečný objem 1,0 l.

35 Acetonidová koncentrace v izolaci se udržuje na asi 525 g/l pro minimalizaci ztrát izolací. Horký DEM roztok 7 se nechá vychladit na 50 až 52 °C, naočkuje se 100 mg produktu a dále se ochladí

na 5 °C a nechá stát 20 min. Vsádka začne krystalovat z roztoku při 50 °C. Produkt se izoluje filtrací a mokřý koláč se promyje studeným (0 °C) DEM (2 x 40 ml). Vlhký koláč se suší za vakua (3,5 kPa) a získá se 83,8 acetonidu 7 (87,9 %, > 99,5 ploš. % podle HPLC).

5

Příklad 20

Příprava acetonidu 7 (izopropylacetátové rozpouštědlo)

(-)-cis-1-aminoindan-2-ol (5) (98,5 %)	80 g	535 mmol
izopropylacetát (IPAC)	1,2 l	
voda	560 ml	
5N hydroxid sodný	116 ml	580 mmol
3-fenylpropionylchlorid (8)	90,8 g	539 mmol
kyselina methansulfonová (MSA)	1,1 ml	17,0 mmol
2-methoxypropen (95% podle GC)	119 ml	1,24 mol
5% vodný NaHCO ₃	950 ml	
voda	400 ml	
methylcyklohexan	2,25 l	

10

Směs (-)-cis-1-aminoindan-2-olu 5 (80 g, 535 mmol) v 1,2 l IPAC a 560 ml vody se zpracuje s 8 (90,8 g, 539 mmol) při udržování pH mezi 8,0 až 10,5 při 70 až 72 °C s 5N hydroxidem sodným (116 ml, 580 mmol).

15

Postup reakce se sleduje pomocí HPLC analýzy: 60:40 acetonitril/5,0M každého z KH₂PO₄ a K₂HPO₄. Přibližné retenční časy:

retenční čas (min)	totožnost
4,1	hydroxyamid 6
6,3	cis-aminoindanol 5
12,5	esteramidový vedlejší produkt

20

Na konci reakce se vodná fáze oddělí a organická fáze se promyje vodou (400 ml) při 72 až 73 °C. pH vodná fáze a vodného roztoku z promývání bylo 8,1 a 7,9. Vlhká IPAC fáze se suší pomocí atmosférické destilace. Celkem 3,0 l IPAC se vloží pro snížení vsádky KF na < 100 mg/l. Celkový objem je asi 1,60. Výsledná IPAC kaše hydroxyamidu 6 se zpracuje s 2-methoxypropenem (119 ml, 1,24 mol) a pak s MSA (1,1 ml, 3,2 mol %) při 35 až 38 °C po 4,5 h. Tvorba acetonidu se sleduje pomocí HPLC analýzy za použití stejných podmínek, jak jsou popsány výše.

25

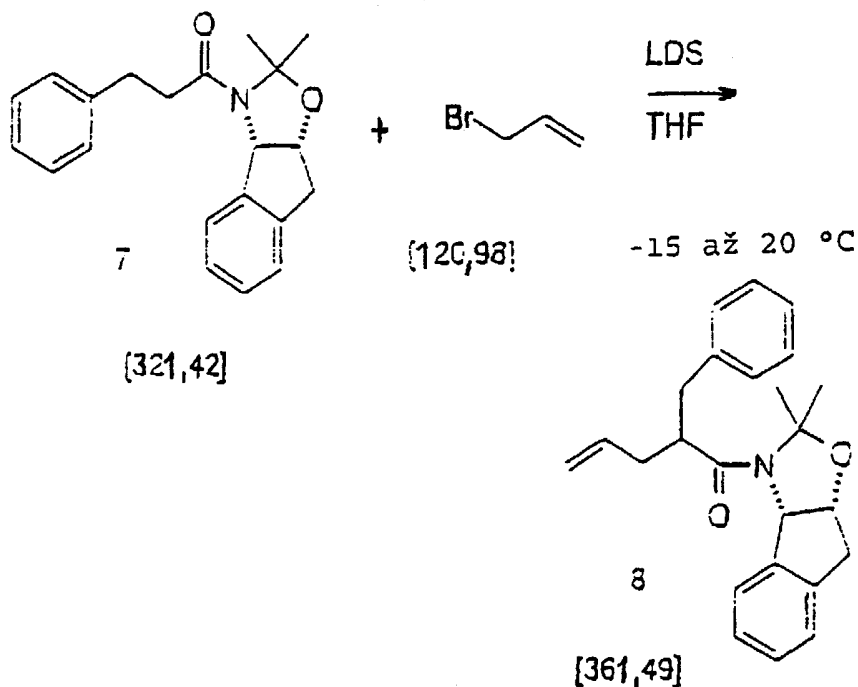
Směs se nechá stát při 38 až 40 °C až 6 je ≤ 0,4 ploš. %. Reakční směs se zfiltruje pro odstranění mlhavé sraženiny a filtráty se nalije do studeného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (950 ml) během 15 min. Vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje vodou (400 ml). Roztok hydrogenuhličitanu sodného se ochladí na 0 až 5 °C. pH vodné fáze a vodného roztoku z praní bylo zjištěno jako 7,5 a 7,9. Provede se atmosférická destilace a rozpouštědlo se zamění za methylcyklohexan místo IPAC. Počáteční objem před atmosférickým zahuštěním je 1,65 l. Přidá se celkem 1,5 l methylcyklohexanu pro nahrazení methylcyklohexanu za IPAC. Teplota vsádky na konci výměny rozpouštědla je 101 °C a celkový objem vsádky je asi 900 ml. Vsádka se

30

zahřívá na 65 až 70 °C do rozpouštění pevných látek, potom se ochladí na 55 °C, naočkuje produktem a ochladí se na 0 °C. Směs se nechá stát při 0 °C 15 min a produkt se izoluje filtrací a promyje se studeným methylecyklohexanem (200 ml). Promytý koláč se suší ve vakuu (3,5 kPa) při 30 °C za získání 151 g acetonidu 7 (87,5 %, > 99,5 ploš. % podle HPLC).

5

Příklad 21



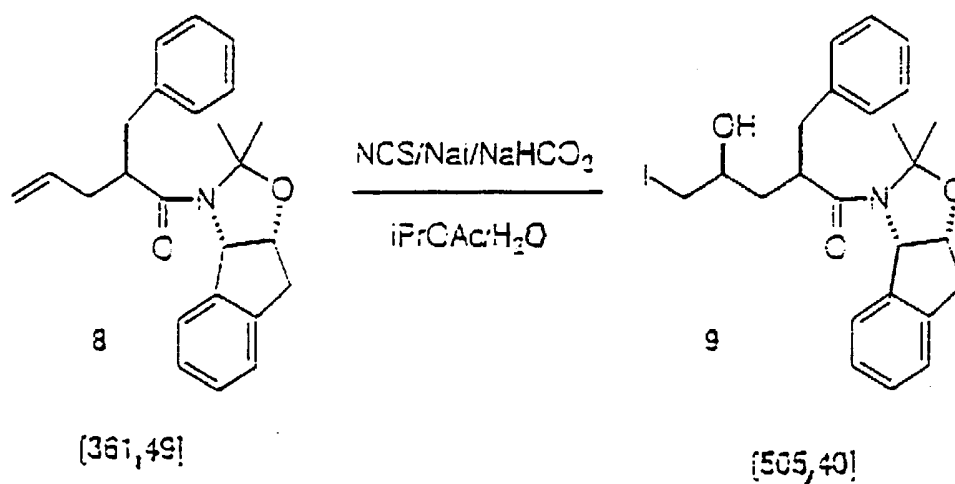
acetonid (7) (99,1 % hmotn.)	[321,42]	200 g		0,617 mol
allylbromid	[120,98]	77,6 g	53,6 ml	0,642 mol
LDS (FMC 9404)	1,32 M v THF		518 ml	0,684 mol
kyselina citronová	[192,1]	35,73 g		0,186 mol
THF sušený sítem		1,43 l		
voda		1,05 l		
0,3M H ₂ SO ₄		1,18 l		
6% NaHCO ₃		1,18 l		
IPAc				

- 10 Krystalický acetonid 7 (200 g, 0,622 mol, 99,1 % hmotn.) se rozpustí v 1,25 l sítem sušeného THF (KF = 11 mg/l) pod atmosférou dusíku při 25 °C za mechanického míchání. Výsledný roztok měl v tomto okamžiku KF 40 mg/l. Roztok se podrobí třem odděleným profukovacím cyklům vakuum/dusík pro pečlivé odplynění roztoku od rozpuštěného kyslíku.
- 15 K THF roztoku se přidá allylbromid. Výsledný KF je 75 mg/l. Typická kompletní konverze (> 99,5 %) se získá s pre-LDS roztokovými KF koncentracemi 200 mg/l s 10% přebytkem báze přítomným v tomto postupu. Roztok se pak ochladí na -20 °C. K allylbromidovému/7 roztoku se pak přidává THF roztok lithiumhexamethyldisilazidu (LDS, 1,32 M) takovou rychlostí, že se reakční teplota udržuje na -20 °C. Přidávání LDS trvá 30 min. Směs se nechá stát při
- 20 -15 až -20 °C a rozloží, když je konverze >99 %. Analýza reakční směsi se provádí pomocí HPLC. Přibližně retenční časy: hydroxyacetonidový vedlejší produkt = 5,3 min, ethylbenzen = 5,6 min, acetonid 7 = 6,6 min; allylacetonid 8 = 11,8 min; epi-8 = 13,3 min. Po 1 hodině byla zjištěna > 99,5% konverze. Reakce byla přerušena přidávkou roztoku kyseliny citronové (35,7 g, 0,186 mol) ve 186 ml THF. Směs se ponechá při 15 °C 30 minut a pak se přidá kyselina

- citronová. Směs se zahustí za sníženého tlaku (3,7 kPa) na asi 30 % počátečního objemu za udržování teploty nádoby 11 až 15 °C a za shromáždění 900 ml destilátu v lapači chlazeném suchým ledem. Rozpouštědlo se pak zamění za použití celkem 2,7 l izopropylacetátu (IPAC) za pokračování destilace za sníženého tlaku. Výměna rozpouštědla se ukončí, když podle ^1H NMR zůstává < 1 mol% THF (viz analytika pro GC metodu). Maximální teplota během destilace by neměla přestoupit 35 °C. Surová směs v IPAC se promyje 1,05 l destilované vody, 1,18 l 0,3M kyseliny sírové a 1,18 l 6% vodného hydrogenuhličitanu sodného. Objem organické fáze po promytí je 1,86 l.
- pH směsi po třech promýváních vodou je 6,5, 1,3 a 8,5. HPLC analýza směsi v tomto bodě ukazuje 93 až 94 % výsledku analýzy 8. Poměr požadovaného 8:epi-8 je 96:4 podle HPLC (stejně podmínky jako výše). GC analýza v tomto bodě ukazuje, že hexamethyldisilazanový vedlejší produkt je úplně ze zpracování odstraněn.

15

Příklad 22



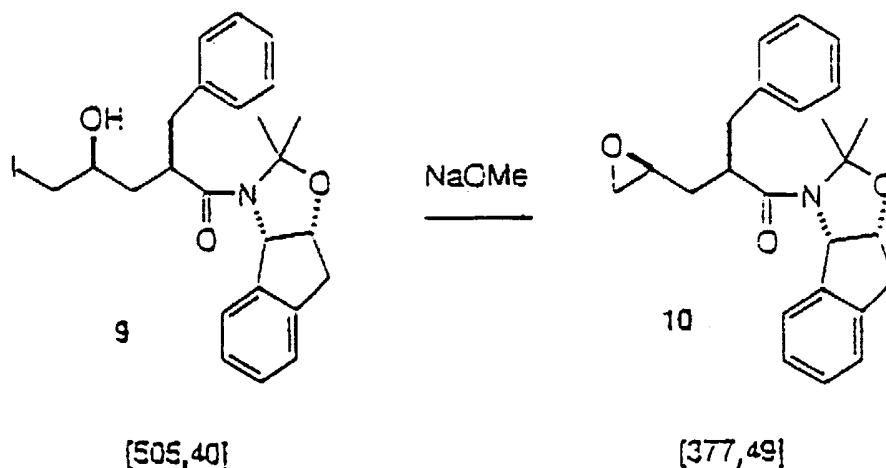
	NCS	[133,5]	141,2 g	1,06 mol
20	NaHCO ₃	[84,01]	36,6 g	0,434 mol
	NaI	[149,9]	158,6 g	1,06 mol
	Na ₂ SO ₃	[126,0]	80 g	
25	voda		1,55 l	

- K allylamidovému roztoku 8 v IPAC z předchozího stupně při 25 °C se přidá roztok 36,6 g hydrogenuhličitanu sodného v 1,03 l destilované vody a dvojfázová směs se ochladí na 5 °C. Přidá se pevný N.chlorsukcinimid (141,2 g, 1,06 mol). Po přidavku NCS nedochází k exotermní reakci. K této směsi se přidá vodný roztok jodidu sodného (158,6 g, 1,06 mol) při udržování reakční směsi na 6 až 11 °C. Přidávání trvá 30 min a směs se stane tmavou. Směs se zahřeje na 25 °C a ponechá stát za intenzivního míchání. Postup reakce se sleduje pomocí HPLC: stejný systém jako výše, přibližné retenční časy: jodhydrony 9, epi-9, bis-epi-9= 8,1 min; allylamid 8 = 11,8 min. Analýza směsi podle HPLC po 2,25 h ukazuje > 99,5% konverzi. Přibližný diastereomerní poměr 9:epi:bis-epi-9 v surové směsi je zhruba 94:2:4 v tomto bodě, kdy je možno dosáhnout resoluce tohoto systému. Míchání se přeruší a vrstvy se oddělí. K organické fázi se přidá během 10 až 15 min vodný roztok siřičitanu sodného (80 g, 0,635 mol ve 400 ml). Teplota směsi stoupne ze 26 – 29 °C po přidavku siřičitanu sodného. Směs se míchá 40 min při

25 °C. Roztok se po promytí sířičitanu podstatně odbarví. Vrstvy se oddělí; KF organické fáze v tomto bodě byl 25 g/l. Objem organické fáze je 1,97 l. Kvantitativní analýza směsi podle HPLC (stejný systém jako výše) indikuje 86 % celkového výtěžku iodhydrinu 9 v tomto bodě (korigováno na koeluci diastereomerů).

5

Příklad 23



NaOMe [52,02] d = 25 % hmotn. v MeOH 172 g
 0,796 mol 0,945

3% vodný Na₂SO₄ 1,5 l
 n-PrOH

- 10 Roztok iodhydrinu 9 se zahustí ve vakuu (948,2 milibar, 26'' Hg) na azeotropicky suchou vsádku. Oddělí se celkem 700 ml destilátu při udržování teploty vsádky 22 až 28 °C. Destilát se nahradí 500 ml IPAc (KF = 275 mg/l).

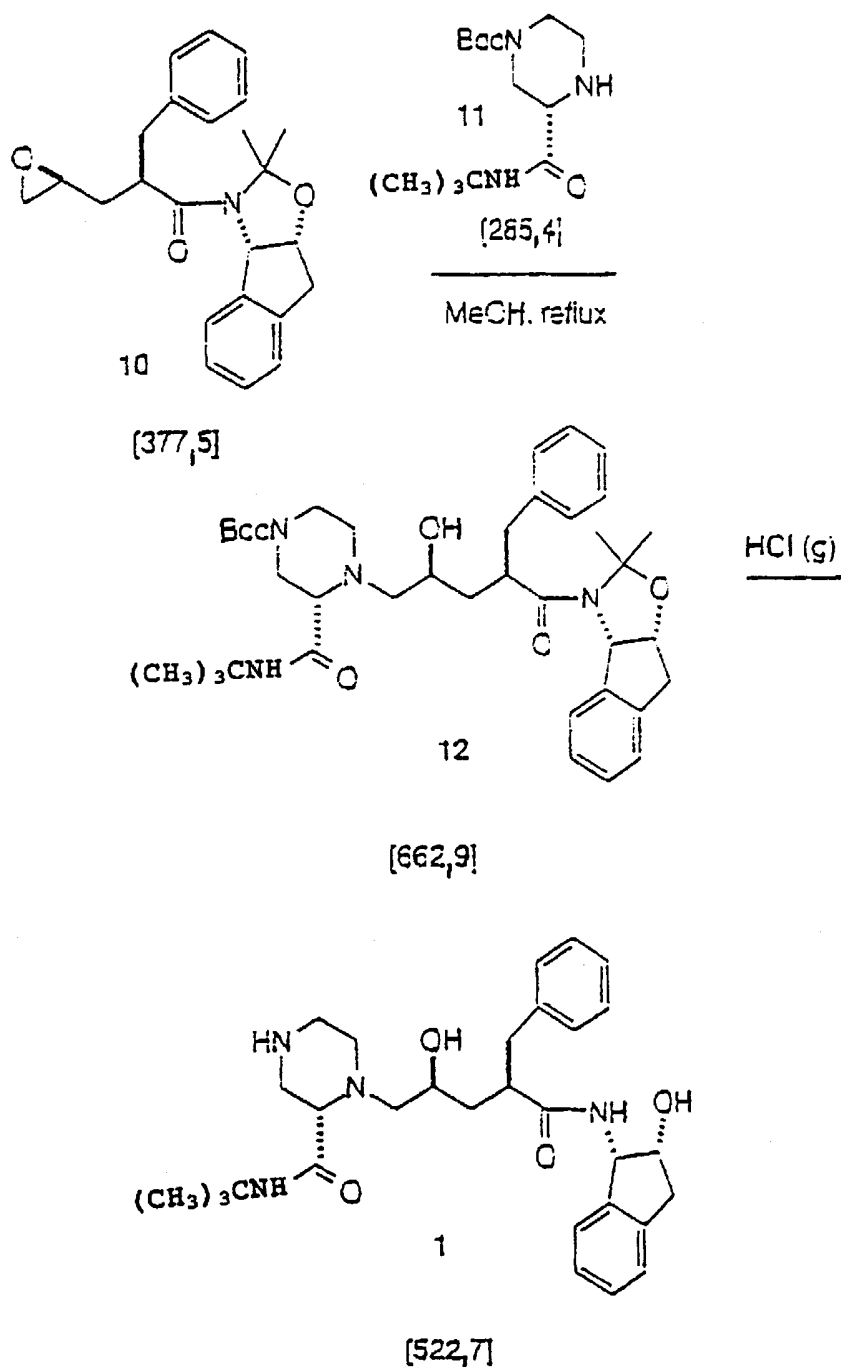
- Roztok se ochladí na 26 °C a během 10 min se přidá 25% NaOMe/MeOH roztok (168,1 g).
 15 Teplota klesne na 24 °C po přidavku methoxidu sodného. Směs ztmavne a rychle se vytvoří gumovitá pevná látka, která se znovu rozpustí. Směs se nechá 1 h při 25 °C. Analýza reakční směsi se provede pomocí HPLC (stejně podmínky jako výše), přibližné retenční časy: epoxid epi-10 = 6,5 min, epoxid 10, bis-epi-10 = 7,1 min; iodhydrin 9 = 8,1 min. Analýza HPLC ukazuje 99% konverzi iodhydrinu na epoxid. Po dalších 40 min se přidají 4,1 g roztoku methoxidu sodného/methanol. Po 20 min ukazuje HPLC analýza 99,5% konverzi. Reakce se
 20 přeruší přidavkem 366 ml vody při 25 °C, krátce (10 min) se pak zamíchá a vrstvy se oddělí. Následně bylo zjištěno, že prodloužení reakce a vodného promývání míchání/usazování poskytne v podstatě zpětnou reakci na iodhydrin za stejných podmínek v hlavní nádobě. Tento problém je zvláště akutní při promýváních vodou. Pro odstranění tohoto problému se reakce provádí při
 25 15 °C. Po té, co bylo dosaženo > 99% konverze (1 h po přidavku NaOMe), se směs zředí IPAc (40 % objemu vsádky) a nejprve se promyje zvýšeným objemem vody (732 ml) při 20 °C. Nižší teploty a koncentrovanější směsi mohou vést k předčasnému srážení 10 během promývání. Doby míchání/usazování se udržují na minimu (10 min/30 min). Tímto způsobem by mohla být omezena zpětná reakce na ≤ 1 %. Surové směsi, obsahující (97:3) epoxid 10/jodhydrin 9 byly
 30 podrobeny izolaci pro získání epoxidového produktu, obsahujícího 0,6 % jodhydrinu. Epoxidový produkt, obsahující tuto koncentraci jodhydrinu byl použit dále bez obtíží. Organická fáze se promyje 3% vodným síranem sodným (2 x 750 ml). Objem organické fáze je 1,98 l po promývání. Hodnota pH vod ze tří promývání je 10,7, 9,4 a 8,6. HPLC analýza indikuje 86% celkový výtěžek epoxidu 10 v tomto bodě (korigováno o 4 % koeluce bis-epi-10). IPAc
 35 roztok epoxidu 10 se zahustí za sníženého tlaku (3,7 kPa) na objem asi 600 ml při udržování

vsádky na 15 až 22 °C. Rozpouštědlo se zamění za n-PrOH přidavkem 750 ml n-PrOH při vakuovém zahušťování na objem nádoby asi 500 ml při udržování vsádky < 30 °C. Teploty > 35 °C během přeměny zahuštění/rozpouštědlo mohou poskytnout n-propylether jako vedlejší produkt degradace získaný z epoxidu 10. Analýza složení rozpouštědla podle ¹H NMR ukazuje < 1 mol % zbývajících IPAc. Hustá kaše se ochladí na -10 °C na hodinu a ponechá se 45 min. pevné látky se odfiltrují a promyjí 125 ml studeného nPrOH. Produkt se suší ve vakuové sušárně při 25 °C a získá se 188,5 g epoxidu 10 (98,9 % ploš. %, 97,6 hmotn. %, 0,8 hmotn. % epi-10, 79,3 % výtěžku ze 7 celkem). Normální fáze HPLC (viz analytický výzkum mimo postup) udává, že není v izolovaných pevných látkách přítomen žádný bis-epi-10.

10

Příklad 24

Příprava předposledního meziproduktu 1



15

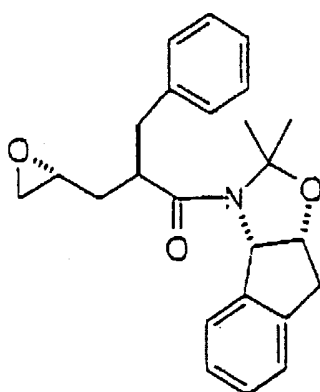
2(S)-terc.butylkarboxamid-4-N-Boc-piperazin 11 (09,8 % hmotn., 99,6 % s výhradou chyby)	159 g	557 mmol
epoxid 10 (97,6 % hmotn. 1,0 % epi-10)	200 g	530 mmol
methanol	1,06 l	
HCl (plynný)	194 g	5,32 mol
23% NaOH	740 ml	
izopropylacetát	4,0 l	
voda	700 ml	

* korigováno na hmotn. % čistoty

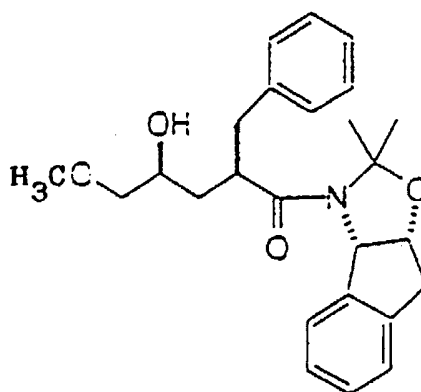
- 5 pevný 2(S)-terc.butylkarboxamid-4-terc.butoxykarbonylpiperazin 11 (159 g, 557 mmol) a epoxid 10 (200 g, 530 mmol) se vloží do 3hrdlé baňky opatřené mechanickým míchadlem, zpětným chladičem, topným pláštěm, teflonem potaženým termočlánkem a vstupem dusíku. přidá se methanol (756 ml) a výsledná kaše se zahřívá na teplotu refluxu. Po 40 min se získá homogenní roztok. Vnitřní teplota během refluxu je 64 až 65 °C. Postup reakce se sleduje HPLC
- 10 analýzou: 60:40 acetonitril/10 mM (KH₂PO₄/K₂HPO₄). přibližné retenční časy:

retenční čas (min)	totožnost
4,8	piperazin 11
6,6	methylether 13
8,2	epoxid epi-10
8,9	epoxid 10
15,2	kondenzovaný produkt 12

- Směs se udržuje pod refluxem, dokud epoxid 10 nečiní mezi 1,2 až 1,5 % plošnými podle HPLC analýzy. Kondenzační produkt v tomto bodě činil asi 94 až 95 % ploš. Methylester 13 byl
- 15 přítomen v množství 1,0 až 1,5 ploš. % celkem. Typická doba pro dosažení této konverze je 24 až 26 h při refluxu.



epi-10

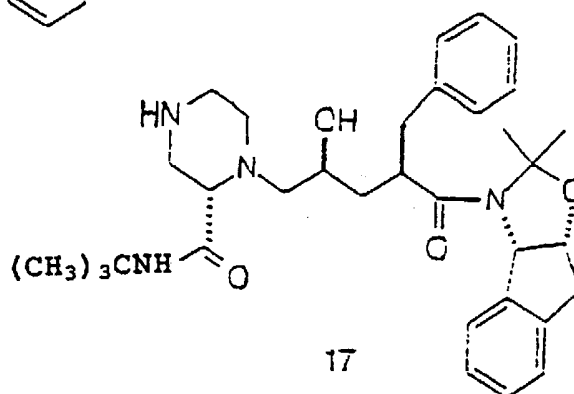
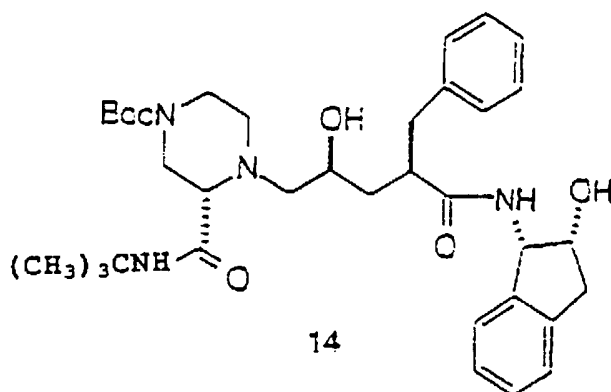


13

Směs se ochladí na -5 °C a přímo do methanolového roztoku se probublává bezvodý plynný HCl (194 g, 5,32 mol, asi 10 ekv.) pod atmosférou dusíku při udržování teploty mezi 5 až 8 °C po 2 až

3 hodiny. Po ukončení přidávání se směs ponechá stát 1 až 3 h při 5 až 8 °C. V tomto bodě je pozorován vývoj plynu (oxid uhličitý a izobutylen). Postup reakce se sleduje HPLC analýzou: stejné podmínky jako výše. přibližné retenční časy:

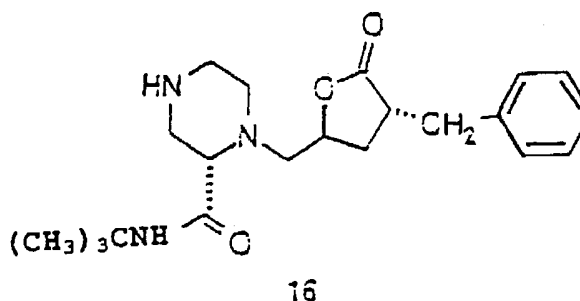
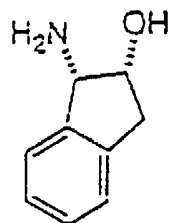
retenční čas (min)	totožnost
6,0	Boc meziprodukt 14
7,0	cis-aminoindanol 15
11,9	poslední meziprodukt 1
16,5	kondenzovaný produkt 12
25,0	acetonidový meziprodukt 17



5

Směs se nechá stát při 5 až 8 °C dokud Boc meziprodukt 14 nečiní < 0,5 ploš.% podle HPLC analýzy. V tomto bodě činí poslední meziprodukt 1 asi 92 až 93 % ploš. 15 je < 1,0 % ploš. a 16 0,6 % ploš. podle HPLC analýzy. odstranění chránicí skupiny je úplné po 4 h při 5 °C. Ochlazení a rozložení reakční směsi ihned po té, co proběhla úplně, omezuje rozklad 1 na 15 a 16 za podmínek hydrolyzy.

10



Směs se ochladí na -10 až -15 °C. Směs se pak pomalu přidává do 5litrové baňky opatřené mechanickým míchadlem, obsahující studený, míchaný roztok DI vody (700 ml) a methanolu (300 ml) při 0 až 2 °C; pH rozložené směsi se udržuje mezi 8,5 a 9,0 přidavkem 23% hmotn.

vodného NaOH roztoku (poskytuje vysoce exotermní reakci) za udržování teploty mezi 10 až 20 °C. konečné pH vsádky je 9,0 až 9,5.

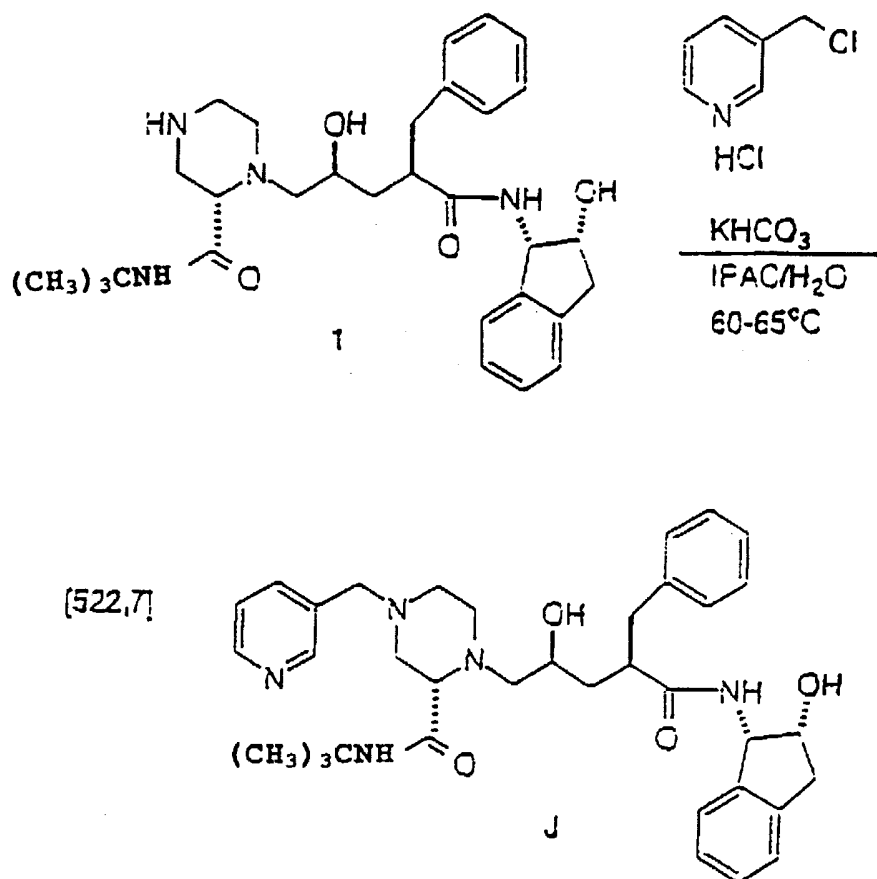
- 5 Směs se extrahuje izopropylacetátem (3,0 l). Směs se míchá a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se reextrahuje izopropylacetátem (1,0 l) HPLC analýza udává, že 1 v izopropylacetátu v tomto bodě činí 94 %.

- 10 Spojené organické fáze (asi 5,0 l) se zahustí za sníženého tlaku (3,2 až 3,3 kPa) na objem asi 1,12 l při teplotě vsádky 30 až 40 °C. teplota v nádobě během výměny rozpouštědla může stoupnout na 40 °C, aniž by došlo k poklesu výtěžku nebo k degradaci. Roztok surového 1 se pak použije přímo v následujícím stupni pro získání sloučeniny J.

Příklad 25

15

Příprava monohydrátu



poslední produkt 1	261 g	499 mmol
hydrogenuhlíčan draselný	152 g	1,52 mol
voda	6,1 l	
pikolylochlorid	93,3 g	569 mmol
izopropylacetát	3,17 l	

- 20 Izopropylacetátový roztok předposledního meziproduktu (4,96 l, 52,5 g/l předposledního meziproduktu) se zahustí za sníženého tlaku na objem 1,18 l (260 g, 499 mmol). Teplota vsádky se udržuje mezi 35 °C až 44 °C při udržování vakuového tlaku 3,3 kPa. Obsah methanolu je menší než asi < 1,0 obj. %.

Výsledná kaše se zpracuje s vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (152 g v 630 ml vody, 1,59 mol, asi 3,0 ekv.) a zahřívá se na 60 °C. Potom se během 4 hodin přidá vodný roztok pikolychloridu (93,8 g v 94 ml vody; 572 mmol, 1,14 ekv.). Vsádka se naočkuje monohydrátem sloučeniny J po vložení 75 % vsádky pikolychloridu. Vsádková teplota je mezi 60 až 65 °C.

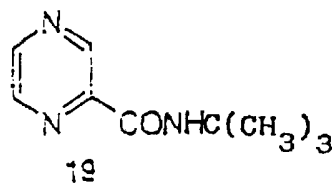
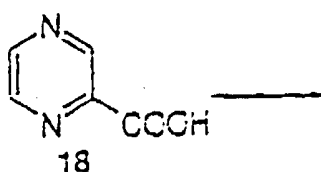
Na konci přidávání se ponechá směs stát 20 hodin při teplotě 60 a 65 °C. Reakce je kompletní, když předposlední meziprodukt činí < 1,0 % ploš. podle HPLC analýzy. Koncentrace pikolychloridu je mezi 0,5 až 0,8 % ploš.

Vsádka se pak zředí 2,5 l izopropylacetátu a 1,34 l vody a zahřívá se na 78 °C. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje horkou vodou (3 x 1,34 l) při 78 °C. Promytí horkou vodou se odstraní bis-alkylovaná sloučenina J a koncentrace se sníží na < 0,1 % ploš. podle HPLC analýzy.

Organická fáze se pak pomalu ochladí na 75 °C a naočkuje se sloučeninou J monohydrátem (8,0 g) a pak se dále chladí na 4 °C po 2 h. Směs se zfiltruje pro shromáždění produktu a vlhký koláč se promyje studeným izopropylacetátem (2 335 ml). Vlhký koláč se suší ve vakuu (3,7 kPa, 22 °C) za získání 273 g monohydrátu sloučeniny J v 79% výtěžku izolovaném z epoxidu.

Příklad 26

Pyrazin-2-terc.butylkarboxamid 19



kyselina 2-pyrazinkarboxylová (18)	3,35 kg	(27 mol)
oxalylchlorid	3,46 kg	(27,2 mol)
terc.butylamin (KF = 460 µg/ml)	9,36 l	(89 mol)
EtOAc (KF = 56 µg/ml)	27 l	
DMF	120 ml	
1-propanol	30 l	

Kyselina karboxylová 18 se suspenduje ve 27 l EtOAc a 120 ml DMF v 72-litrové tříhrdlé baňce s mechanickým mícháním pod N₂ a suspenze se ochladí na 2 °C. Přidá se oxalylchlorid a teplota se udržuje mezi 5 a 8 °C.

Přídavek je ukončen za 5 h. Během exotermní reakce se vyvíjí CO a CO₂. HCl, který se vytvoří zůstává většinou v roztoku. Je přítomna sraženina, která je pravděpodobně HCl sůl chloridu pyrazinové kyseliny. Zkouška tvorby chloridu kyseliny se provádí rozložením bezvodého vzorku reakční směsi s terc.butylaminem. Na konci zbývá > 0,7 % kyseliny 18.

Zkouška na kompletní tvorbu chloridu kyseliny je důležitá, protože neúplná reakce vede ke tvorbě bis-terc.butylloxamidové nečistoty.

Reakce může být sledována pomocí HPLC: 25 cm Dupont Zorbax[®]RXC8 sloupec s průtokem 1 ml/min a detekcí při 250 nm; lineární gradient od 98 % do 0,1 % vodné H₃PO₄ a 2% CH₃CN do 50% vodné H₃PO₄ a 50% CH₃CN během 30 min. Retenční časy: kyselina 18 = 10,7 min, amid 19 = 28,1 min.

Reakční směs se ponechá při 5 °C 1 h. Výsledná kaše se ochladí na 0 °C a přidá se terc.butylamin takovou rychlostí, že se udržuje vnitřní teplota pod 20 °C.

- 5 Přídavek vyžaduje 6 h, protože reakce je velmi exotermní. Malý podíl vytvořeného terc.butylamoniumhydrochloridu se vyloučí z reakce jako chmýřovitá pevná bílá látka.

- Směs se ponechá při 18 °C dalších 30 min. Vysrážená amoniová sůl se odstraní filtrací. Filtrační koláč se promyje 12 l EtOAc. Spojené organické fáze se promyjí 6 l 3% NaHCO₃ a 2 x 2 l nasyceného vodného NaCl. Organická fáze se zpracuje s 200 g Darco^R G60 uhlí a zfiltruje se přes Solka Floc^R a koláč se promyje 4 l EtOAc.

Zpracování s uhlím účinně odstraní určité červené zabarvení produktu.

- 15 EtOAc roztok 19 se zahustí při 1 kPa na 25 % původního obsahu. Pak se přidá 30 l 1-propanonu a pokračuje se v destilaci až do objemu 20 l.

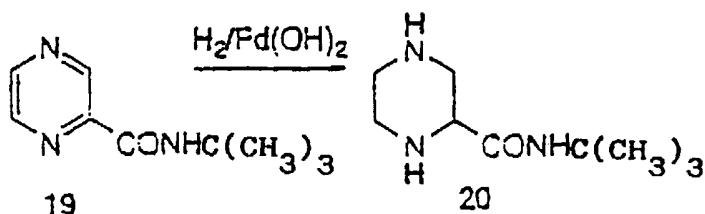
- V tom okamžiku je EtOAc pod limitem detekce v ¹H NMR (<1 %). Vnitřní teplota rozpouštědla se změní na < 30 °C. Roztok sloučeniny 3 v rozpouštědle 1-propanol/EtOAc se stabilizuje několik dní zahříváním pod refluxem za normálního atmosférického tlaku.

Odpaření rozpouštědla poskytne tmavě zabarvenou pevnou látku s teplotou tání 87–88 °C. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm) 161,8, 146,8, 145,0, 143,8, 142,1, 51,0, 28,5.

25

Příklad 27

rac-2-terc.Butyl-karboxamid-piperazin 20



30 Materiály

Pyrazin-2-terc.butylkarboxamid 19 2,4 kg (13,4 mol) v 1-propanolovém 12 l roztoku 20% Pd-(OH)₂/C 16 % hmotn. vody 144 g.

- 35 Pyrazin-2-terc.butylkarboxamid 19 –propanolový roztok se umístí do 18 l (5 gal) autoklávu. Přidá se katalyzátor a směs se hydrogenuje při 65 °C při 0,3 MPa H₂.

- Po 24 hodinách reakce spotřebovala teoretické množství vodíku a GC indikuje < 1 % 19. Smě se ochladí, profoukne se dusíkem a katalyzátor se odstraní filtrací přes Solka Floc^R. Katalyzátor se promyje 2l teplého 1-propanolu.

Bylo zjištěno, že použití teplého 1-propanolu během promývání filtračního koláče zlepšuje filtraci a snižuje ztráty produktu na filtračním koláči.

- 45 Reakce se sleduje GC: 30 m Megabore kolona od 100 do 160 °C při 10 °C/min, udržuje 5 min, pak při 10 °C/min na 250 °C, retenční časy: 19 = 7,0 min, 20 9,4 min. Reakci je také možno

sledovat s pomocí TLC s EtOAc/MeOH (50:50) jako rozpouštědlem a ninhydrinem jako vyvíjecí činidlem.

- 5 Odpaření vzorku naznačuje, že výtěžek amidace a hydrogenace je 88 % a že koncentrace 20 je 133 g/l.

Odpaření vzorku poskytne 20 jako bílou pevnou látku, t.t. 150 až 151 °C, ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O , ppm) 173,5, 59,8, 52,0, 48,7, 45,0, 44,8, 28,7.

10

Příklad 28

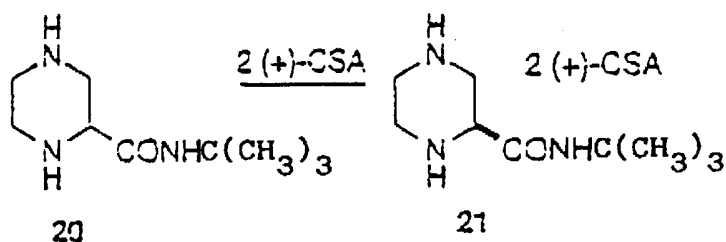
Sůl kyseliny bis(S)-kafrsulfonové a (S)-2-terc. Butyl-karboxamid-piperazinu

- 15 Materiály

rac-2-terc.butyl-karboxamid-piperazin 20 4,10 kg (22,12 mol) v 1-propanolovém roztoku ve 25,5 kg rozpouštědla

- | | | |
|----|---|--------------------|
| 20 | kyselina (S)-(+)-10-kafrsulfonová (CSA) | 10,0 kg (43,2 mol) |
| | 1-propanol | 12 l |
| | acetonitril | 39 l |
| | voda | 2,4 l |

- 25 Roztok aminu 20 v 1-propanolu se vloží do 100-litrové baňky s připojeným zahušťovačem. Roztok se zahustí při 1 kPa a teplotě < 25 °C na objem asi 12 l.



V tomto bodě se z roztoku vysráží produkt, ale přejde zpět do roztoku při zahřívání směsi na 50 °C.

30

Analýza homogenního vzorku naznačuje, že koncentrace 20 je 341 g/l. Koncentrace se stanoví pomocí HPLC: 25 cm Dupont Zorbax^R RXC8 kolona s průtokem 1,5 ml/min a detekcí při 210 nm, isokratický (98/2) $\text{CH}_3\text{CH}/0,1\%$ vodná H_3PO_4 . Retenční časy 20: 2,5 min.

- 35 Pro získání čirého, slabě hnědého roztoku se přidá acetonitril (39 l) a voda (2,4 l).

Stanovení obsahu vody KF titrací a poměr $\text{CH}_3\text{CN}/1$ -propanol podle ^1H NMR integrace ukazuje, že poměr $\text{CH}_3\text{CN}/1$ -propanol/ H_2O byl 26/8/1,6. Koncentrace v roztoku je 72,2 g/l.

- 40 Kyselina (S)-10-kafrsulfonová se vloží během 30 min ve 4 podílech při 20 °C. teplota po přidavku CSA stoupne na 40 °C. Po několika málo minutách se vytvoří hustá bílá sraženina. Bílá sraženina se zahřívá na 76 °C pro rozpuštění všech pevných látek, slabě hnědý roztok se pak nechá vychladnout na 21 °C během 8 h.

- 45 Produkt se vysráží při 62 °C. produkt se odfiltruje bez stárnutí při 21 °C a filtrační koláč se promyje 5 l směsí rozpouštědel $\text{CH}_3\text{CN}/1$ -propanol/ H_2O 26/8/1,6. Suší se při 35 °C ve vakuové

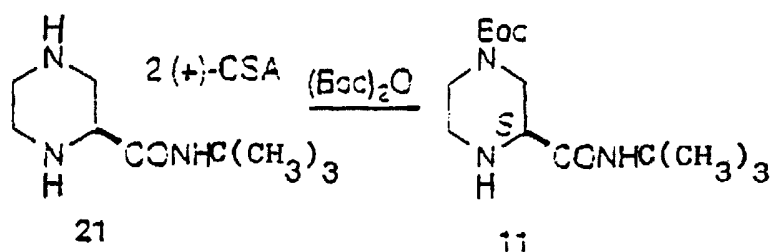
sušárně pod dusíkem a získá se 5,6 kg (39 %) 21 jako bílé krystalické pevné látky, t.t. 288 až 290 °C (za rozkl.) $[\alpha]_D^{25}=18,9^\circ$ ($c=0,37$, H_2O). ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O , ppm) 222,0, 164,0, 59,3, 54,9, 53,3, 49,0, 48,1, 43,6, 43,5, 43,1, 40,6, 40,4, 28,5, 27,2, 25,4, 19,9, 19,8.

- 5 čistota materiálu (s možností chyby) byla 95 % podle následující chirální HPLC zkoušky: vzorek 21 (33 mg) se suspenduje ve 4 ml EtOH a 1 ml Et_3N . Přidá se Boc_2O (11 mg) a reakční směs se nechá stát 1 h. Rozpouštědlo se úplně odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 1 ml EtOAc a zfiltruje se přes Pasteurovu pipetu s SiO_2 za použití EtOAc jako elučního činidla. Odpařené frakce produktu se znovu rozpustí v hexanech na asi 1 mg/ml. Enantiomery se oddělí na Daicel Chiracell^R AS koloně s rozpouštědlovým systémem hexan/IPA (97:3) při průtokové rychlosti 1 ml/min a detekci při 228 nm. Retenční časy: S antipod = 7,4 min, R = 9,7 min.

Příklad 29

15

(S)-2-terc. Butylkarboxamid-4-terc.butoxykarbonyl-piperazin 11 ze soli 21



Materiály

- 20 (S)-2-terc.butyl-karboxamid-piperazin

bis(S)-(+)-CSA sůl 21, 95% s možn. chyby	5,54 kg	(8,53 mol)
di-terc.butylidikarbonát	1,86 kg	(8,53 mol)
Et_3N	5,95 l	(42,6 mol)
25 EtOH Punctilious 200 proof	55 l	
EtOAc	2 l	

- 30 K (S)-CSA soli 21 ve 100-litrové 3-hrdlé baňce s přidávací nálevkou pod dusíkem se přidá EtOH a pak triethylamin při 25 °C. Pevné látky se snadno rozpustí přidávkem Et_3N . Boc_2O se rozpustí v EtOAc a vloží se do přidávací nálevky. Roztok Boc_2O v EtOAc se přidává takovou rychlostí, že se teplota udržuje pod 25 °C. Přidávání trvá 3 h. Reakční směs se ponechá 1 h stát po ukončení přidávku roztoku Boc_2O .

- 35 Reakci je možno sledovat pomocí HPLC: 25 cm Dupont Zorbax^R RXC8 kolony s průtokem 1 ml/min a s detekcí při 228 nm, isokraticky (50/50) $CH_3CN/0,1$ M KH_2PO_4 upraveno na pH=6,8 pomocí NaOH. Retenční čas 11 = 7,2 min. Chirální zkouška se provede za použití stejného systému jako v předchozím stupni. Reakce by mohla být také sledována pomocí TLC se 100% EtOAc jako rozpouštědlem. ($R_f=0,7$).

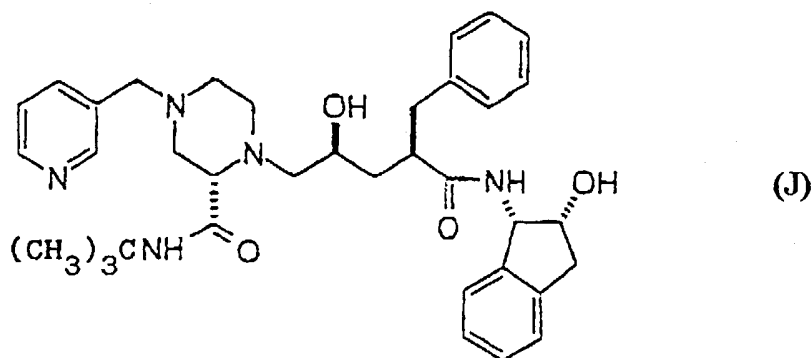
- 40 Roztok se pak zahustí na asi 10 l při vnitřní teplotě < 20 °C v zahušťovači vsádkového typu pod vakuem 1 kPa. Výměna rozpouštědla se dokončí převrstvením ve 20 l EtOAc a znovu zahuštěním na asi 10 l. Reakční směs se promyje do extraktoru 60 l EtOAc. Organická fáze se promyje 16 l 5% vodného roztoku Na_2CO_3 , 2 x 10 l di vody a 2 x 6 l nasyceného vodného chloridu sodného. Spojené roztoky vodného promývání se zpětně extrahují 20 l EtOAc a organická fáze se promyje 2 x 3 l vody a 2 x 4 l nasyceného vodného chloridu sodného. Spojené EtOAc extrakty se zahustí za vakua 1 kPa se vnitřní teplotou < 20 °C ve 100-litrovém

zahušťovači vsádkového typu na asi 8 l. Výměny rozpouštědla za cyklohexan se dosáhne pomalým převrstvením v asi 20 l cyklohexanu a znovu zahuštěním na asi 8 l. Ke kaši se přidá 5 l cyklohexan a 280 ml EtOAc a směs se zahřívá pod refluxem při navracení všech látek do roztoku. Roztok se ochladí a naočkuje (10 g) při 58 °C. Kaše se ochladí na 22 °C na 4 h a produkt se izoluje filtrací po 1 hodině stání při 22 °C. Filtrační koláč se promyje 1,8 l cyklohexanu a suší ve vakuové sušárně při 35 °C pod dusíkem za získání 1,87 kg (77 %, > 99,9 % ploš. podle HPLC, R-izomer pod hranicí detekce) 11 jako slabě rezavého prášku. $[\alpha]_D^{25}=22,0^\circ$ (c = 0,20, MeOH), t.t. 107 °C; ^{13}C NMR (75 Mhz, CDCl_3 , ppm) 170,1, 154,5, 79,8, 58,7, 50,6, 46,6, 43,6, 43,4, 28,6, 28,3.

Předchozí popis uvádí zásady předloženého vynálezu a příklady jsou poskytnuty pro ilustraci, v praxi je třeba chápat, že v jeho rozsahu jsou zahrnuty všechny možné variace, adaptace a modifikace, které jsou možné v rozsahu následujících nároků a jejich ekvivalenty.

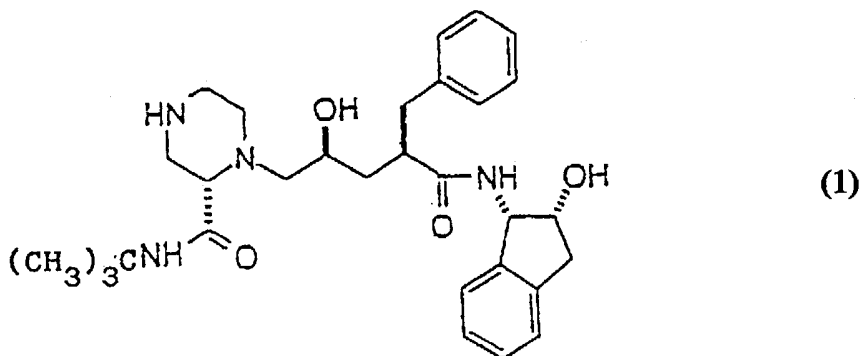
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob syntézy N-(2-(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2-(R)-fenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'-(terc.butylkarboxamido)-piperazin)pentanamidu vzorce J



nebo hydrátu, vyznačující se tím, že se

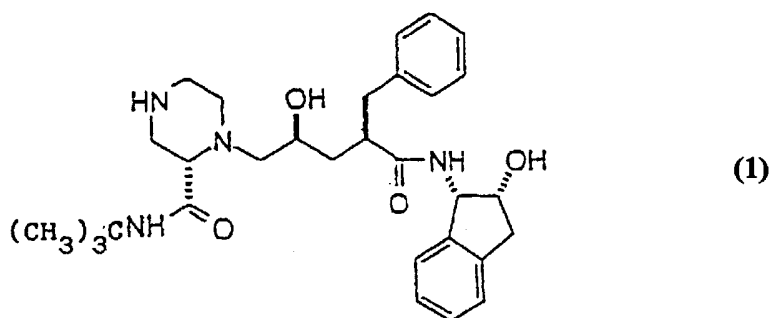
- (a) alespoň 5 minut ve vhodném rozpouštědle nechá reagovat jeden ekvivalent sloučeniny vzorce I



s přebytkem 3-pyridinkarboxaldehydu za přítomnosti přebytku redukčního činidla, při teplotním rozmezí mezi asi -78 a asi 90 °C;

- (b) izoluje se sloučenina J nebo její hydrát.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakční směs ve stupni (a) získá smísením sloučeniny vzorce 1



s přebytkem 3-pyridinkarboxaldehydu v rozpouštědle, pak se přidá přebytek redukčního činidla.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodné rozpouštědlo je vybráno z esteru, etheru, alkoholu, formamidu, uhlovodíku a 1,2-dichlorethanu a jakýchkoliv směsí těchto rozpouštědel.

4. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodné rozpouštědlo je vybráno z esteru nebo alkoholu nebo jejich směsí.

5. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodné rozpouštědlo je vybráno z izopropylacetátu a ethylacetátu.

6. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že redukční činidlo obsahuje katalytické hydrogenační činidlo.

7. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že redukční činidlo, je vybráno z NaBH , NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$, Zn/HCl , $\text{Fe}(\text{CO})_5/\text{KOH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, kyseliny mravenčí a selenofenolu.

8. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že redukční činidlo vybrané z NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ a kyseliny mravenčí.

9. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodné redukční činidlo je vybráno z $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ a kyseliny mravenčí.

10. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že teplotní rozmezí reakce ve stupni (a) v nároku 1 je mezi -40 a 70°C .

11. Způsob podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že teplotní rozmezí reakce ve stupni (a) v nároku 1 je mezi 20 a 60°C .

12. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpouštědlem je izopropylacetát nebo ethylacetát, užijí se jeden až dva ekvivalenty 3-pyridinkarboxaldehydu, redukčním činidlem je $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ nebo kyselina mravenčí a teplota je v rozmezí mezi 20 až 60°C .

13. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpouštědlem je izopropylacetát nebo ethylacetát, užijí se jeden ekvivalent nebo dva ekvivalenty 3-pyridinkarboxaldehydu, redukční činidlo se volí z $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ a kyseliny mravenčí a udržuje se teplota v rozmezí mezi 20 až 60°C .

Konec dokumentu