

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2661-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 03. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.03.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/212604**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/02830**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/24374**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 213/02
C 07 C 215/42

(71) Přihlášovatel:

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

(72) Původce:

Verhoeven Thomas R., Rahway, NJ, US;

Roberts Edward F., Rahway, NJ, US;

Senanayake Chris H., Rahway, NJ, US;

Ryan Kenneth M., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Regioselektivní způsob výroby cis-1-
amino-2-indanolu**

(57) Anotace:

Regioselektivní způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu ve formě jakéhokoliv enantiometru nebo směsi enantiometrů z 1,2-indanolu nebo 2-halogen-1-indanolu spočívá v tom, že se a) 1 ekvivalent 1,2-indanolu smísí s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylitrilů, b) ke směsi se přidá nejméně 1,5 ekvivalentů kyseliny ze skupiny silných protických kyselin, Lewisových kyselin a organických kyselin a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až +30°C po dobu 0,25 až 6,0 hodin, načež se c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy a směs se míchá 0,5 až 8,0 hodin při teplotě 25 až 80°C za vzniku cis-1-amino-2-indanolu, který je možno použít jako meziprodukt pro syntézu sloučenin, způsobujících inhibici proteázy, pro níž je kodem virus lidské imunodeficiency HIV.

CZ 2661-96 A3

7U 2661-96

1	PŘÍL.	URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	04. XII 96	DOŠLO	U 88877A	8.1.
---	-------	-------------------------------------	------------	-------	----------	------

Regioselektivní způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu

Oblast techniky

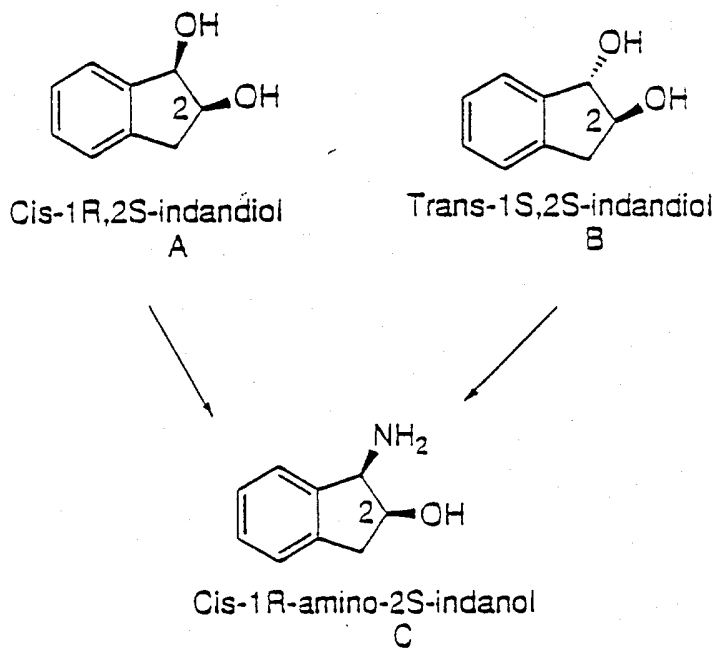
Vynález se týká regioselektivního způsobu výroby cis-1-amino-2-indanolu z diolu nebo halogenhydrinu při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a atomem uhlíku v poloze 2 ve výchozím 1,2-indandiolu.

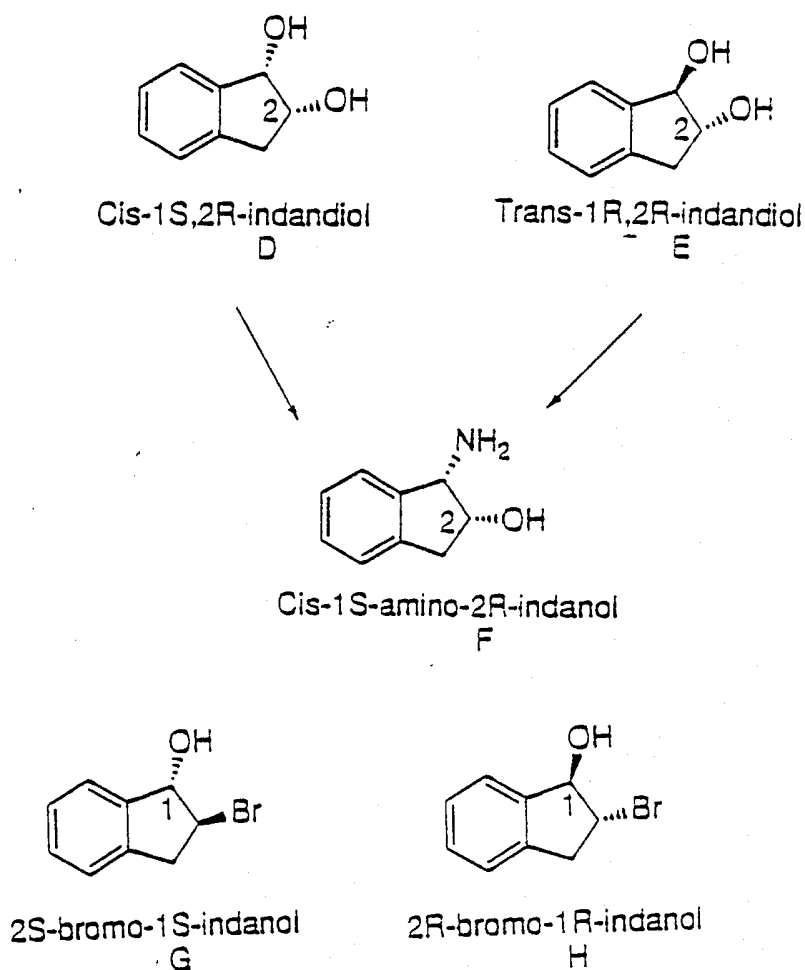
Dosavadní stav techniky

Vynález se zabývá meziprodukty pro syntézu sloučenin, které mohou způsobit inhibici proteázy, pro niž je kédem virus lidské imunodeficiency HIV, zvláště jde o některé oligopeptidové analogy, například o sloučeninu J. Tyto látky jsou použitelné pro prevenci infekce HIV, léčení této infekce a také pro léčení výsledného syndromu získané imunodeficiency AIDS. Sloučeniny jsou vhodné také pro inhibici reninu a dalších proteáz.

Vynález popisuje způsob tvorby cis-1-amino-2-alkanolu, zvláště cis-1-amino-2-indanolu (sloučeniny C a F) z 1,2-diolu jako prekursoru nebo z 2-halogen-1-alkanolu. V případě 1,2-diolu jako prekursoru je zachována stereochemická integrita vazby mezi atomem kyslíku a atomem uhlíku v poloze 2 indanového kruhu, takže dochází v podstatě k úplné přeměně na příslušný produkt, 1-amino-2-indanol. Například z 1R,2S-indandiolu a 1S,2S-indandiolu (sloučeniny A a B) je možno získat 1R-amino-2S-indanol, sloučeninu C. Obdobně z 1R,2R-indandiolu a 1S,2R-indandiolu je možno připravit 1S,2R-indanol. Ze směsí enantiomerních diolů jako prekursorů je možno připravit v podstatě obdobnou směs 1-amino-2-alkanolových enantiomerů.

V případě 2-halogen-1-indanolových precursorů je stereochemie uhlíkového atomu v poloze 2 indanového jádra převrácena, takže dochází v podstatě k úplné přeměně na příslušný produkt, cis-1-amino-2-indanol. Například z 2S-brom-1S-indanolu (sloučenina G) je možno připravit 1S-amino-2R-indanol, sloučeninu F a z 2R-brom-1R-indanolu (sloučenina H) je možno připravit 1R-amino-2S-indanol, sloučeninu C. Ze směsi enantiomerů 2-halogen-1-alkanolových precursorů je možno získat v podstatě stejnou směs 1-amino-2-alkanolových enantiomerů.





Způsob podle vynálezu je ve srovnání se známými postupy výhodnější vzhledem k tomu, že je kratší, produktivnější, poskytuje vyšší výtěžky a má menší nepříznivý vliv na životní prostředí.

Virus lidské imunodeficiencie HIV je původcem komplexního onemocnění, při němž dochází k progresivní destrukci imunitního systému a k degeneraci centrálního a periferního nervového systému. Virus byl dříve označován také LAV, HTLV-III nebo ARV. Společnou vlastností replikace retrovirů je rozsáhlé posttranslační zpracování prekurzorových

polyproteinů proteázou, pro niž je kódem virus za vzniku úplných bílkovin viru, které jsou nezbytné pro konstrukci i funkci viru. Při inhibici tohoto postupu nemůže dojít k produkci normálního infekčního viru, jak bylo popsáno například v publikaci Kohl N. E. a další, Proc. Natl. Acad. Sci., 85, 4686, 1988. Tato publikace uvádí, že při genetické inaktivaci proteázy, pro niž je kódem HIV, dochází k produkci nezralých, neinfekčních částic viru. Výsledky prokazují, že inhibice proteázy HIV by byla vhodným postupem při léčení AIDS a při prevenci nebo léčení infekce HIV.

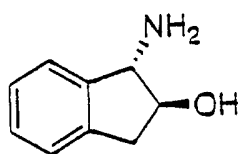
Nukleotidová sekvence HIV obsahuje v jednom z otevřených čtecích rámců gen pol, jak je uvedeno v publikaci Ratner L. a další, Nature, 313, 277, 1985. Homologie řetězce aminokyselin prokazuje, že sekvence genu pol je kódovým řetězcem pro reverzní transkriptázu, endonukleázu a proteázu HIV podle publikací Toh H. a další, EMBO J., 4, 1267, 1985, Power M. D. a další, Science, 231, 1567, 1986 a Pearl L. H. a další, Nature, 329, 351, 1987. Konečné produkty, včetně některých oligopeptidových analogů, které je možno připravit způsobem podle vynálezu z nových meziproductů, jsou inhibitory proteázy HIV a byly uvedeny v EP 541 168 z 12. května 1993 včetně sloučeniny J.

Sloučenina J a příbuzné látky se až dosud připravují postupem ve 12 stupních. Tento postup je rovněž uveden v EP 541 168. Vzhledem k tomu, že postup obsahuje velké množství stupňů je nákladný na čas a na práci a mimoto vyžaduje použití nákladných výchozích látek a celé řady nákladných reakčních činidel. Bylo by tedy žádoucí navrhnout postup, prováděný jen v několika stupních při použití levnějších reakčních činidel.

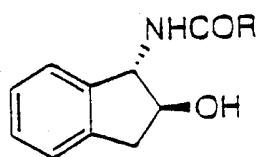
V případě diolových prekursorů popisuje vynález způsob regioselektivní syntézy cis-1-amino-2-indanolu z 1,2-indandiolu při zachování stereochemické integrity uhlíkového atomu v poloze 2. Postupuje se tak, že se na indandiol působí silnou kyselinou a pak se hydrolyzou působením vody získá výsledný produkt. Jde o postup, prováděný v jediném stupni bez izolace jakéhokoliv meziprojektu.

V případě 2-halogen-1-indanolového prekursoru popisuje vynález způsob regioselektivní syntézy cis-1-amino-2-indanolu specifickou inverzí stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2. Postupuje se tak, že se na 2-halogen-1-indanol působí silnou kyselinou za vzniku 1-acetamido-2-halogenovaného meziprojektu a pak se přidá base k získání oxazolínového meziprojektu. Působením slabé vodné kyseliny se pak získá požadovaný produkt.

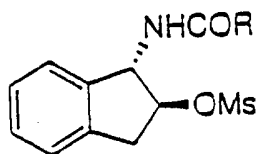
1-amino-2-indanol byl až dosud získáván postupem, prováděným v mnoha stupních. Tento postup zahrnoval zpracování indenoxidu vodným amoniakem k získání trans-1-amino-2-indanolu (sloučenina J)



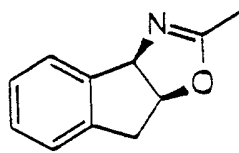
J



K



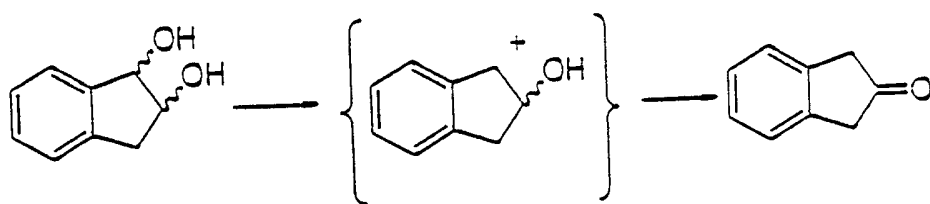
L



M

Na meziproduct J se pak působí acylhalogenidem, čímž se aminoskupina převede na amidovou skupinu meziproductu, sloučeniny K. Hydroxylová skupina hydroxyamidu K se aktivuje přeměnou na mesylát, sloučeninu L, u níž se pak vyvolá cyklizaace za vzniku oxazolinu M. Tento oxazolin se pak čistí a pak se za podmínek, obdobných svrchu popsaným podmínkám převede na výsledný cis-1-amino-1-indanol.

Použití 1,2-diolů v Ritterově reakci je nové (například L. I. Krimen a další, Organic Reactions, sv. 17, John Wiley and Sons, New York, 1969, pokrývá známý stav do roku 1966 a R. Bishop, Comprehensive Organic Synthesis, eds. B. M. Trost a další, Pergamon Press, New York, 1991, sv. 6). Glykoly, v nichž jsou obě alkoholové funkce odděleny více než jedním uhlíkovým atomem, jsou známé. Tyto látky reagují jako jednotlivé alkoholy nebo napomáhají tvorbě většího kruhu. Vzhledem ke známým údajům v literatuře by bylo možno očekávat, že se 1,2-diol působením silné kyseliny převede na pinakol při odštěpení molárního množství vody a pak vytvoří 2-indanon podle následujícího schématu



Způsob podle vynálezu navrhuje postup, prováděný v několika málo stupních za získání cis-1-amino-2-indanolu. Mimoto není zapotřebí v průběhu tohoto postupu izolovat meziproducty. Je také možno použít menší množství organických rozpouštědel a získat vyšší výtěžky než při známých postupech, takže postup je současně šetrnější k životnímu prostředí.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nové postupy pro regioselektivní výrobu (1S,1R)-amino-(2R,2S)-alkanol, zvláště 1S-amino-2R-indanol nebo 1R-amino-2S-indanol. Užívají se dvě různé reakční složky, 1,2-diol a 2-halogen-1-alkanol. Výsledné produkty jsou meziprodukty pro výrobu sloučenin, použitelných jako inhibitory HIV-proteázy, reninu a dalších proteáz.

Při provádění prvního postupu se požadovaný produkt syntetizuje z diolové reakční složky, například 1,2-indandiolu. Tento první postup zahrnuje udržení stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a atomem uhlíku v poloze 2 výchozího 1,2-indandiolu. V průběhu druhého postupu se požadovaný produkt syntetizuje z 2-halogen-1-alkanolu, například z 2-brom-1-indanol. Druhý postup zahrnuje inverzi stereochemického uspořádání na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, a týká se dvou uhlíkových atomů, uložených distálně od fenylové skupiny v kondenzovaném cyklopentylovém kruhu indanového jádra.

A. Diol jako reakční složka

Podstatu vynálezu tvoří regioselektivní způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu ve formě jakéhokoliv enantiomeru nebo směsi enantiomerů z 1,2-indandiolu při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a atomem uhlíku v poloze 2 1,2-indandiolu, postup spočívá v tom, že se

- a) jeden ekvivalent 1,2-indandiolu smísí s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidá nejméně 1,5 ekvivalentu kyseliny ze skupiny silných protických kyselin, Lewisových kyselin a organické kyseliny a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až $+30$ °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin, načež se

- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolyzy a směs se míchá po dobu 0,5 až 8,0 hodin při teplotě v rozmezí 25 až 80 °C za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

Vynález tedy navrhuje způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu z 1,2-indandiolu. Pro toto použití je možno 1,2-indandiol snadno připravit řadou postupů v racemické i opticky čisté formě. Na výchozí látku ve formě jakékoliv směsi enantiomerů včetně racemické směsi a opticky čistých forem se působí silnou protickou kyselinou, například kyselinou sírovou nebo $H_2SO_4-SO_3$ nebo Lewisovou kyselinou, například fluoridem boritým nebo organickou kyselinou, například kyselinou p-toluensulfonovou, methansulfonovou, trifluoroctovou nebo trifluormethansulfonovou. Reakce se provádí v rozpouštědle ze skupiny alkylnitrilů nebo aryl-nitrilů, například v acetonitrilu, propionitrilu nebo benzonitrilu při teplotě v rozmezí -70 až +30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin. Výsledný produkt se izoluje tak, že se reakční směs zpracovává působením vody po dobu 0,5 až 8 hodin při teplotě 25 až 80 °C. Tím dojde k hydrolyze meziproductů a ke vzniku cis-1-amino-2-indanolu. Izolaci výsledného produktu ve formě krystalické volné baze, to znamená aminoindanolu nebo ve formě soli s aminoskupinou, například ve formě soli s kyselinou vinnou, je možno uskutečnit přímo v reakčním prostředí úpravou pH za získání požadované formy aminoindanolového meziproductu.

Jedno z možných provedení spočívá v regioselektivním způsobu pro výrobu 1R-amino-2S-indanol z (1R,2S)-indandiolu nebo z (1S,2S)-indandiolu nebo ze směsi těchto reakčních složek při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a atomem uhlíku v poloze 2 1,2-indandiolu, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1R,2S)-indandiol nebo (1S,2S)-indandiol nebo směs těchto látek s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidají přibližně 2 ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota výsledné směsi se udržuje v rozmezí -70 až +30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy, směs se míchá ještě 0,5 až 8,0 hodin při teplotě 25 až 80 °C, čímž se získá 1R-amino-2S-indanol.

Další možné provedení představuje regioselektivní způsob výroby 1S-amino-2R-indanolu z (1S,2R)-indandiolu nebo z (1R,2R)-indandiolu nebo směsi těchto reakčních složek při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 1,2-indandiolu, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1S,2R)-indandiolu nebo (1R,2R)-indandiolu nebo směs těchto látek s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidají přibližně 2 ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota výsledné směsi se udržuje v rozmezí -70 až +30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy, směs se míchá ještě 0,5 až 8,0 hodin při teplotě 25 až 80 °C, čímž se získá 1S-amino-2R-indanol.

Další provedení popisuje regioselektivní způsob výroby jakéhokoliv enantiomeru nebo směsi enantiomerů cis-1-amino-2-indanolu z 1,2-indandiolu při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 výchozího 1,2-indandiolu, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent 1,2-indandiolu s acetonitrilem,
- b) ke směsi se po kapkách přidají dva ekvivalenty koncentrované kyseliny sírové a teplota se udržuje na -70 až 30 °C po dobu 30 minut až 1 hodina, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy a směs se míchá při teplotě 25 až 80 °C do ukončení hydrolýzy za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

Další provedení popisuje regioselektivní způsob výroby 1R-amino-2S-indanolu z (1R,2S)-indandiolu nebo z (1S,2S)-indandiolu nebo ze směsi těchto reakčních složek při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 výchozího 1,2-indandiolu, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1R,2S)-indandiol nebo (1S,2S)-indandiol nebo směs těchto látek s acetonitrilem,
- b) ke směsi se po kapkách přidají dva ekvivalenty koncentrované kyseliny sírové a teplota se udržuje na -70 až 30 °C po dobu 30 minut až 1 hodina, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy a směs se míchá při teplotě 25 až 80 °C k ukončení hydrolýzy za vzniku 1R-amino-2S-indanolu.

V dalším možném provedení se popisuje regioselektivní způsob výroby 1S-amino-2R-indanolu z (1S,2R)-indandiolu nebo z (1R,2R)-indandiolu nebo ze směsi těchto reakčních složek

při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 výchozího 1,2-indandiolu, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1S,2R)-indandiol nebo (1R,2R)-indandiolu nebo směs těchto látek s acetonitrilem,
- b) ke směsi se po kapkách přidají přibližně 2 ekvivalenty koncentrované kyseliny sírové a teplota se udržuje na -70 až 30 °C po dobu 30 minut až 1 hodina, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolyzy a směs se míchá při teplotě 25 až 80 °C do ukončení hydrolyzy za vzniku 1S-amino-2R-indanolu.

B. 2-halogen-1-indanol jako prekursor

Podstatu vynálezu tvoří také regioselektivní způsob výroby jakéhokoliv enantiomeru cis-1-amino-2-indanolu nebo směsi takových enantiomerů z 2-halogen-1-indanolu, při němž dochází k inverzi stereochemie na atomu uhlíku v poloze 2 indanového jádra, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2-halogen-1-indanolu s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidá nejméně 1,5 ekvivalentů kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až 30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin,
- c) ke směsi se přidává silná base až do úpravy pH na hodnotu vyšší než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí silnou vodnou kyselinou až do snížení pH na hodnotu menší než 3 za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

Vynález tedy navrhuje způsob syntézy cis-1-amino-2-indanolu z 2-halogen-1-indanolu. Výchozí 2-halogen-1-indanol je možno snadno syntetizovat různými postupy v racemické i v opticky čisté formě. Výchozí materiál ve formě jakékoliv směsi enantiomerů včetně racemických a opticky čistých forem se zpracovává působením silné protické kyseliny, například kyseliny sírové nebo $H_2SO_4-SO_3$ nebo Lewi-sovy kyseliny, jako fluoridu boritého nebo organické kyseliny, jako kyseliny p-toluensulfonové, methansulfonové, trifluoroctové nebo trifluormethansulfonové. Reakce se provádí v rozpouštědle ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů, jako je acetonitril, propionitril nebo benzonitril při teplotě -70 až $+30$ °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin.

Ve druhém stupni se roztok alkalizuje přidáním baze. Baze se přidává tak dlouho, až se hodnota pH zvýší na více než 11. Z vhodných silných bazí je možno uvést hydroxid sodný nebo draselný.

Ve třetím stupni se přidává silná vodná kyselina ke snížení pH na hodnotu nižší než 3 k získání požadovaného produktu, cis-1-amino-2-indanolu. Jako příklady vhodných kyselin je možno uvést kyselinu sírovou, chlorovodíkovou nebo methansulfonovou. Produkt je možno izolovat jako krystalickou volnou bazi, aminoindanol, nebo ve formě soli, například s kyselinou vinnou přímo z reakčního prostředí úpravou pH za vzniku požadované formy aminoindanolového meziprojektu.

V jednom z možných provedení se popisuje regioselektivní způsob výroby 1S-amino-2R-indanolu z 2S-brom-1S-indanolu při inverzi stereochemie uhlíkového atomu v poloze 2 indanového jádra, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2S-brom-1S-indanolu v rozpouštědle ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidají přibližně dva ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až 30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin,
- c) ke směsi se přidá silná base do dosažení pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí silnou vodnou kyselinou až do pH nižšího než 3 za vzniku 1S-amino-2R-indanolu.

V dalším možném provedení popisuje vynález regioselektivní způsob výroby 1R-amino-2S-indanolu z 2R-brom-1R-indanolu při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2R-brom-1R-indanolu v rozpouštědle ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidají přibližně dva ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až 30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin,
- c) ke směsi se přidá silná base do dosažení pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí silnou vodnou kyselinou až do dosažení pH nižšího než 3 za vzniku 1R-amino-2S-indanolu.

V dalším možném provedení se popisuje způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu ve formě jakéhokoliv enantiomeru

nebo směsi enantiomerů z 2-halogen-1-indanolu při inverzi stereochemie na atomu uhlíku v poloze 2 indanového jádra, postup spočívá v tom, že se

- a) jeden ekvivalent 2-halogen-1-indanolu smísí s acetonitrilem,
- b) přidají se dva ekvivalenty kyseliny sírové,
- c) ke směsi se přidá vodný hydroxid draselný až do pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí kyselinou sírovou až do pH nižšího než 3 za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

V dalším možném provedení se popisuje regioselektivní způsob výroby 1S-amino-2R-indanolu z 2S-brom-1S-indanolu při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, postup spočívá v tom, že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2S-brom-1S-indanolu s acetonitrilem,
- b) přidají se přibližně 2 ekvivalenty kyseliny sírové,
- c) ke směsi se přidá vodný hydroxid draselný až do pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí kyselinou sírovou až do pH nižšího než 3 za vzniku 1S-amino-2R-indanolu.

V dalším možném provedení se popisuje regioselektivní způsob pro výrobu 1R-amino-2S-indanolu z 2R-brom-1R-indanolu při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, postup spočívá v tom, že se

- a) jeden ekvivalent 2R-brom-1R-indanolu smísí s acetonitrilem,
- b) přidají se dva ekvivalenty kyseliny sírové,

- c) ke směsi se přidá vodný hydroxid draselný až do pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí kyselinou sírovou až do pH nižšího než 3 za vzniku 1R-amino-2S-indanolu.

Způsob podle vynálezu a získané meziprodukty je možno použít k výrobě sloučenin, které jsou inhibitory HIV-proteázy a které je možno podávat při prevenci nebo léčení infekce virem lidské imunodeficiencie HIV a k léčení patologických stavů, které jsou důsledkem této infekce, jako AIDS. Léčení AIDS nebo prevence nebo léčení infekce HIV zahrnuje také léčení široké škály různých stadií této infekce, jako jsou AIDS, ARC, to znamená komplex, příbuzný AIDS, s vyvinutými příznaky i bez příznaků a skutečná nebo potenciální expozice viru HIV. Sloučeniny, které je možno získat při použití meziproduktů, vyrobených způsobem podle vynálezu je například možno použít při předpokládané expozici HIV v minulosti, například v případě krevní transfuze, po transplantaci orgánů, výměně tělních tekutin, po pokousání, náhodném poranění špičkou injekční jehly nebo po styku s krví nemocného v průběhu chirurgického zákroku.

Inhibitory HIV-proteázy, které je možno připravit z meziproduktů, získaných způsobem podle vynálezu je možno využít také k vyhledávání dalších protivirových látek, například k izolaci mutant enzymů, s jejichž pomocí je pak možno nalézt účinnější protivirové látky. Mimoto je možno uvedené inhibitory využít k zjištění místa vazby jiných protivirových látek na proteázu HIV, například pomocí kompetitivní inhibice. Výsledné inhibitory proteázy HIV jsou tedy velmi cennými látkami.

Inhibitory proteázy HIV, které je možno získat z meziproductů, vyrobených způsobem podle vynálezu byly popsány v EP 541 164. Tyto látky je možno nemocným podávat ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují farmaceutický nosič a účinné množství inhibitorů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. V EP 541 164 jsou uvedeny také vhodné formy farmaceutických prostředků, způsoby podání, vhodné typy solí a odpovídající dávkování.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu mohou obsahovat středy asymetrie a mohou se tedy vyskytovat jako racemáty, racemické směsi a také jednotlivé diastereomery nebo enantiomery, všechny uvedené formy spadají do rozsahu vynálezu.

V případě, že se jakákoliv skupina, například arylová skupina vyskytuje v jakékoliv složce více než jednou, je její význam při každém dalším výskytu nezávislý na významu v jakémkoliv výskytu předchozím. Je možno použít také kombinace substituentů a/nebo různých funkčních skupin v případě, že se při využití takové kombinace získají stále sloučeniny.

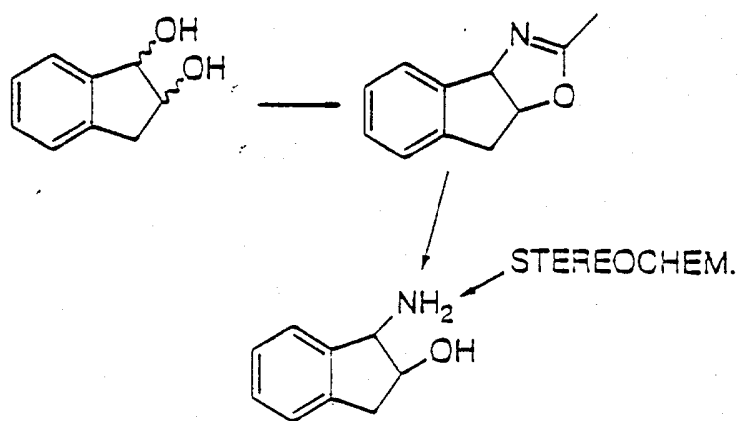
Pod pojmem "alkyl" se rozumí nasycené alifatické uhlíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem a s uvedeným počtem uhlíkových atomů, není-li výslovně uvedeno jinak. Me = methyl, Et = ethyl, Pr = propyl, Bu = butyl a t-Bu = terc.butyl. Pod pojmem "aryl" se v průběhu přihlášky rozumí fenyl (Ph) nebo naftyl.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nemají sloužit k omezení nového způsobu, který je předmětem vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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



Materiály	mol hmot.	množství	mmol
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 50 x 4(H+)		10 ml	
v methanolu (1 m NH ₃)		30 ml	

Ke 300 mg indandiolu, rozpuštěného ve 3 ml acetonitri-
lu s obsahem 0,04 ml vody se při teplotě 0 až 10 °C po
kapkách přidá 0,22 ml koncentrované kyseliny sírové. Po
skončeném přidávání se ledová lázeň odstraní a směs se

zahřeje na teplotu místnosti. Po 30 minutách stání se z čirého roztoku odebere vzorek na zkoušku na Ic a zředí se 500x. Po spotřebování veškerého glykolu se k roztoku přidá voda a roztok se zahřeje na parní lázni na teplotu varu pod zpětným chladičem k hydrolýze oxazolinu.

V případě, že analýza prokáže úplnou hydrolýzu, přidá se 1,6 ml 5N roztoku KOH k neutralizaci kyseliny sírové. Síran draselný se z roztoku odfiltruje.

Filtrát se zkouší na přítomnost cis-aminoindanolu a je možno prokázat, že ve výtěžku 66 % teoretického množství obsahuje 196 mg této látky, výtěžek je rovněž možno vyjádřit jako 75 % po opravě na nezreagovanou výchozí látku. Roztok se nechá projít přes 10 ml pryskyřice Dowex 50 x 4(H+). Eluát se zkouší na přítomnost produktu. Je možno prokázat, že veškerý aminoindanol byl adsorbován. Po promytí pryskyřice methanolem se produkt vymývá bezvodým roztokem 1M NH₃. Roztok amoniaku v methanolu se pak odpařuje k odstranění amoniaku a výsledný roztok aminoindanolu, připravený k dělení se podrobí zkouškám. Získá se 175 mg, výtěžek je 59 % po opravě na nezreagovaný glykol.

Příklad 2

Příprava indanolových reakčních složek

(±)-trans-2-brom-1-indanol byl připraven podle publikací S. M. Sutter a další, J. Am. Chem. Soc., 62, 3473, 1940 a D. R. Dalton a další, J. C. S. Chem. Commun., 591, 1966. (+)-trans-2-brom-1-indanol a cis- a trans-1,2-indandioly je možno připravit podle publikace M. Imuta a další, J. Org. Chem., 43, 4540, 1978.

Příklad 3

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

10 g, 46,9 mmol trans-2-brom-1-indanolu v roztoku ve 100 ml acetonitrilu s obsahem 0,8 ml vody se zchladí na $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se 5,2 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs se nechá 1 hodinu stát a pak se přidá 5M vodný roztok hydroxidu draselného k úpravě pH na hodnotu 11. Reakční směs se zfiltruje k odstranění síranu draselného. Filtrát vodného acetonitrilu se upraví na pH nižší než 2 kyselinou sírovou a pak se zahřívá na teplotu 80 až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, acetonitril se odstraní destilací, čímž se získá vodný roztok cis-1-amino-indanolu. Tento roztok se odpaří na objem 20 ml a pak se upraví na pH 12,5 přidáním hydroxidu draselného. Produkt, který vykrytalizuje se oddělí filtrací a suší ve vakuu, čímž se získá 4,25 g cis-1-amino-2-indanolu.

Příklad 4

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

1 g cis-(1S,2R)-indandiolu se rozpustí v 10 ml acetonitrilu, zchlazeného na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se 1,0 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs se nechá 40 minut stát za současného zahřátí na $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se přidá 0,8 ml vody a směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se přidá 1,6 ml 5M vodného roztoku hydroxidu draselného k úpravě pH na hodnotu vyšší než 11 a výsledný pevný síran draselný se odfiltruje, čímž se ve výtěžku 66 % získá vodný roztok, obsahující 0,79 g cis-1S-amino-2R-indanolu.

Příklad 5

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

1,5 g trans-1,2-indandiolu se rozpustí ve 25 ml acetonitrilu, zchlazeného na 0 °C a přidá se 1,1 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs se postupně zahřeje na 20 °C a nechá se 3 hodiny stát. Přidají se 2 ml vody a směs se vaří pod zpětným chladičem. Pak se přidá koncentrovaný vodný roztok hydroxidu sodného k úpravě pH na 12. Výsledný pevný podíl se odfiltruje, čímž se ve výtěžku 63 % získá vodný roztok acetonitrilu s obsahem 1,02 g cis-1-amino-2-indanolu.

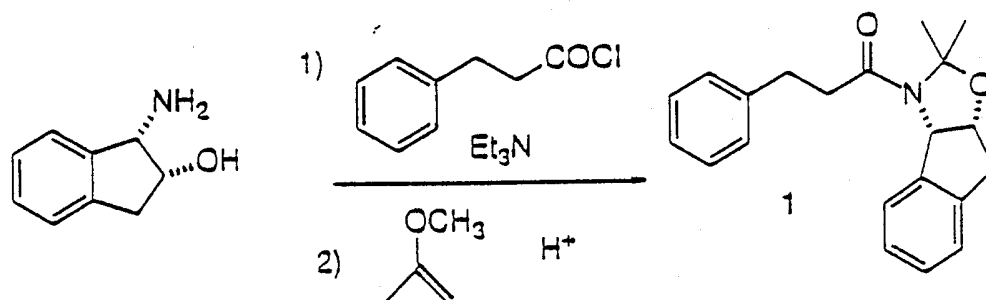
Příklad 6

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

1,0 g cis-1,2-indandiolu se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu, zchlazeného na -40 °C a přidá se 0,8 ml dýmavé kyseliny sírové s obsahem 21 % SO₃. Směs se nechá 1 hodinu stát při postupném zahřátí na 0 °C. Přidá se voda a směs se 1 hodinu zahřívá na 80 °C, čímž se získá vodný roztok cis-1-amino-2-indanolu.

Příklad 7

Příprava amidu vzorce 1



Roztok 884 g, 5,93 mol (-)-cis-1-aminoindan-2-olu v 17,8 l bezvodého THF (KF = 55 mg/ml, KF je Karl Fisherova titrace na vodu) a 868 ml, 6,22 mol triethylaminu v nádobě s okrouhlým dnem s objemem 50 l, opatřené termočlánkem, mechanickým míchadlem, přívodem pro dusík a probublávacím zařízením se zchladí na 15 °C. Pak se v průběhu 75 minut přidá 1000 g, 5,93 mol 3-fenylpropionylchloridu, přičemž vnitřní teplota směsi se pomocí chladicí lázně s vodou a ledem udržuje v rozmezí 14 až 24 °C. Po skončeném přidávání se směs nechá 30 minut stát při teplotě 18 až 20 °C a pak se pomocí HPLC sleduje vymizení (-)-cis-1-aminoindan-2-olu.

Průběh reakce se sleduje vysokotlakou kapalinovou chromatografií HPLC při použití sloupce Dupont C8-RX s délkou 25 cm, jako eluční činidlo se užije acetonitril/10 mM ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$) v poměru 60 : 40, průtok 1,0 ml/min, vstříkovaný objem 20 ml, detekce při 200 nm, vzorek se ředí 500x. Dále jsou uvedeny přibližné doby retence:

doba retence (min)	sloučenina
6,3	cis-aminoindanol

K reakční směsi se přidá 241 g, 0,96 mol, 0,16 ekvivalentu pyridinium-p-toluensulfonátu a směs se 10 minut míchá, pH směsi po zředění vzorku s objemem 1 ml stejným objemem vody je v rozmezí 4,3 až 4,6. Pak se přidá ještě 1,27 l, 13,24 mol, 2,2 ekvivalentu 2-methoxypropenu a reakční směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu 38 až 40 °C. Pak se reakční směs zchladí na 20 °C a dělí se mezi 12 l ethylacetátu a 10 l 5% vodného hydrogenuhličitanu sodného. Pak se směs promíchá a vrstvy se oddělí. Ethylacetátový extrakt se promyje 10 l 5% vodného hydrogenuhličitanu sodného a 4 l vody. Ethylacetátový extrakt se vysuší destilací za atmosférického tlaku

a rozpouštědlo se nahradí přibližně 30 l cyklohexanu. Na konci destilace a po zahuštění na 20 % původního extrakčního objemu ethylacetátu se horký cyklohexanový roztok nechá pomalu chladnout na 25 °C ke krystalizaci produktu. Vzniklá suspenze se dále chladí až na 10 °C a při této teplotě se nechá 1 hodinu stát. Produkt se izoluje filtrací, vlhký filtrační koláč se promyje 2 x 800 ml cyklohexanu s teplotou 10 °C. Promytý filtrační koláč se suší při teplotě 40 °C a tlaku 3 kPa, čímž se ve výtěžku 86,4 % získá 1,65 kg acetonidu vzorce I, plocha pod křivkou při HPLC je 98 %.

$^1\text{H-NMR}$ (300,13 MHz, CDCl_3 , hlavní rotamer): 7,36 - 7,14 (m, 9H), 5,03 (d, $J = 4,4$, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (br s, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , hlavní rotamer): 168,8, 140,9, 140,8, 140,6, 128,6, 128,5, 128,4, 127,1, 126,3, 125,8, 124,1, 96,5, 78,6, 65,9, 38,4, 36,2, 31,9, 26,5, 24,1.

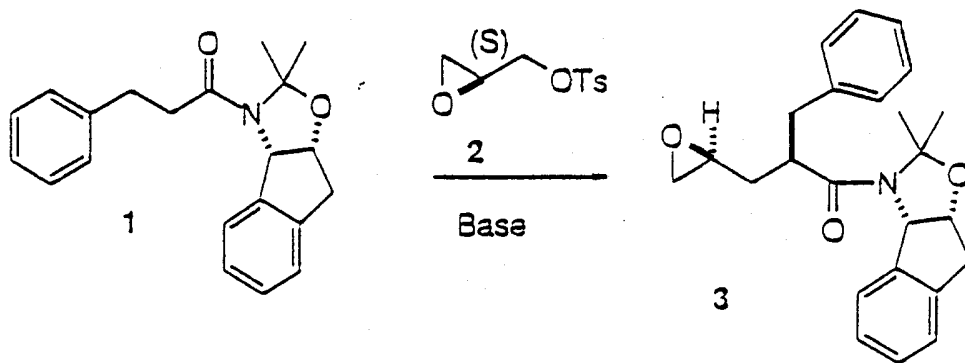
Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

vypočteno C 78,47, H 7,21, N 4,36 %

nalezeno C 78,65, H 7,24, N 4,40 %.

Příklad 8

Příprava epoxidu vzorce 3 při použití tosylátu



Roztok 1000 g, 3,11 mol acetonidu vzorce 1 a 853 g, 3,74 mol, 1,2 ekvivalentu 2(S)-glycidyltosylátu vzorce 2 v 15,6 l THF (KF = 22 mg/ml) v nádobě s okrouhlým dnem s objemem 50 l a se čtyřmi hrdly, opatřené termočlánkem, mechanickým míchadlem, přidávací nálevkou a přívodem pro dusík se 3x zbavuje plynu promytím dusíkem za podtlaku a pak se zchladí na $-56\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se v průběhu 2 hodin přidá 2,6 l, 1,38 mol, 1,15 ekvivalentu lithiumhexamethyldisilazidu, $\text{LiN}(\text{CH}_3)_3\text{Si}/_2$, přičemž vnitřní teplota směsi se udržuje v rozmezí -50 až $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se reakční směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě -45 až $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež se v průběhu 1 hodiny nechá zteplat na $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se směs míchá ještě další 4 hodiny při teplotě -25 až $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo tak dlouho, až je obsah acetonidu 3,0 % plochy pod křivkou.

Průběh reakce se sleduje pomocí HPLC při použití sloupce Zorbax Silica 25 cm x 4,6 ml při použití 20% ethylacetátu v hexanu, průtok 2,0 ml/min, vstřikovaný objem 20 ml, detekce při 254 nm, vzorek se ředí 100x. Dále budou uvedeny přibližné doby retence:

Doba retence (min)	sloučenina
5,5	amid 1
6,5	glycidyltosylát 2
13,5	epoxid 3

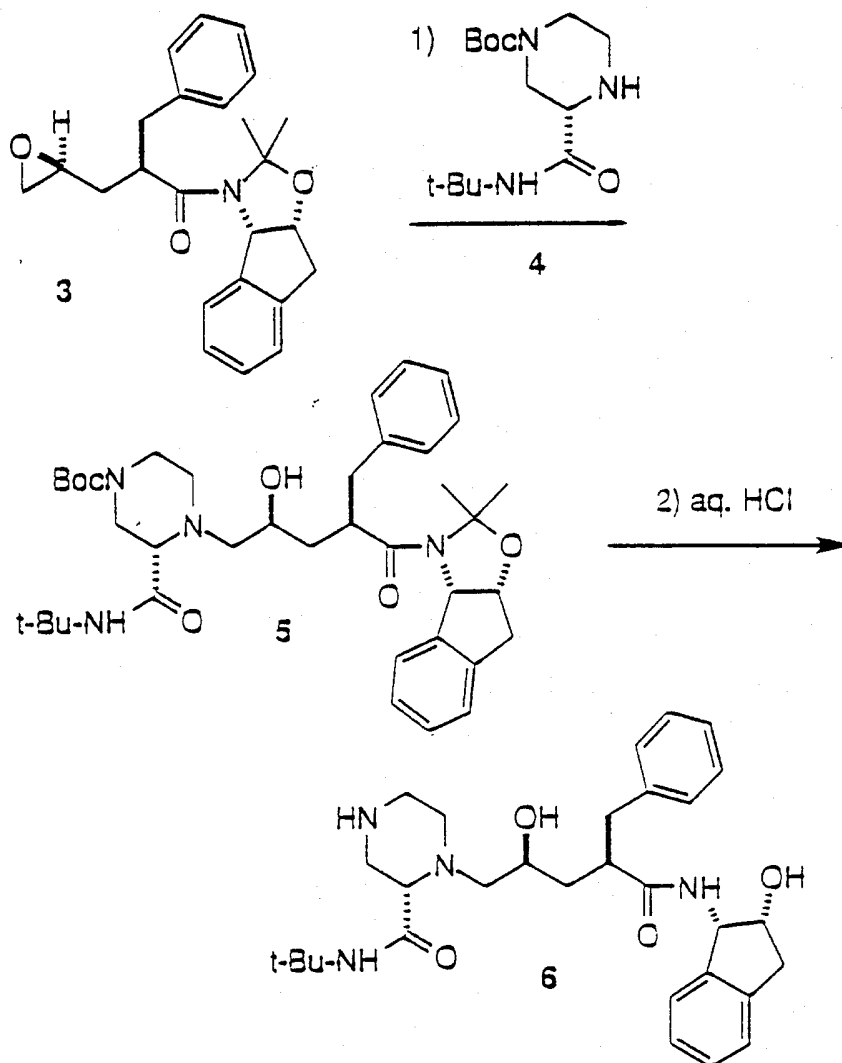
K reakční směsi se přidá 6,7 l deionizované vody při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se směs dělí mezi tuto vodu a 10 l ethylacetátu. Směs se promíchá a vrstvy se oddělí. Ethylacetátový extrakt se promyje směsí 5 l 1% hydrogenuhličitanu sodného a 0,5 l nasyceného roztoku chloridu sodného.

28,3 l ethylacetátového extraktu se zahustí destilací při tlaku 3,5 kPa a pak se přidá další ethylacetát k výměně rozpouštědla za ethylacetát, konečný objem roztoku je 11,7 litrů. Ethylacetátový koncentrát se dále zpracovává tak, že se rozpouštědlo nahradí methanolem ke krystalizaci produktu a roztok se zahustí na konečný objem 3,2 l. Zbývající ethylacetát se odstraní tak, že se přidá ještě 10 litrů methanolu a odebere se 10 l destilátu. Výsledná suspenze se míchá 1 hodinu při teplotě 22 °C, pak se zchladí na 5 °C a při této teplotě se nechá 0,5 hodiny stát. Produkt se odfiltruje a vlhký filtrační koláč se promyje 2 x 250 ml chladného methanolu. Pak se filtrační koláč suší při tlaku 3 kPa a teplotě 25 °C, čímž se ve výtěžku 61,2 % získá 727 g epoxidu vzorce 3, plocha pod křivkou pro hlavní rotamer při HPLC je 98,7 %.

^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3): 171,1, 140,6, 140,5, 139,6, 129,6, 128,8, 128,2, 127,2, 126,8, 125,6, 124,1, 96,8, 79,2, 65,8, 50,0, 48,0, 44,8, 39,2, 37,4, 36,2, 26,6, 24,1.

Příklad 9

Příprava konečného produktu 6



Suspenze 1950 g, 6,83 mol 2(S)-terc.butylkarboxamid-4-N-Boc-piperazinu vzorce 4 s ee 99,5 % (ee = přebytek enantiomeru) a 2456 g, 6,51 mol epoxidu vzorce 3 ve formě směsi forem 4S/R v poměru 97,5 : 2,5 v 18,6 l 2-propanolu v nádobě s okrouhlým dnem s objemem 72 l se čtyřmi hrdly, opatřené mechanickým míchadlem, zpětným chladičem, parní lázní, termočlánkem s teflonovým povlakem a přívodem pro dusík se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, vnitřní teplota směsi je 84 až 85 °C. Po 40 minutách se vytvoří homogenní roztok, který se vaří pod zpětným chladičem 28 hodin.

Vnitřní teplota směsi v průběhu varu pod zpětným chladičem je 84 až 85 °C. Průběh reakce se sleduje pomocí HPLC při použití sloupce Dupont C8-RX s délkou 25 cm při použití acetonitrilu /10 mM (KH₂PO₄/K₂HPO₄) 60 : 40, průtok 1,0 ml/min, detekce při 220 nm, objem vzorku 2 mikrolitry, vzorek se ředí na 1 ml acetonitrilem. Dále jsou uvedeny přibližné doby retence.

Doba retence (min)	sloučenina
4,8	piperazin 4
8,9	epoxid 3
15,2	produkt 5

Po 28 hodinách byla při provádění HPLC plocha pod křivkou 1,5 % pro epoxid 3 a 91 až 93 % pro produkt 5. Směs se zchladí na 0 až 5 °C a přidá se 20,9 l 6N HCl, přičemž teplota se udržuje pod 15 °C. Po skončeném přidávání se směs zahřeje na 22 °C. V tomto okamžiku je možno pozorovat vývoj plynného isobutylenu. Směs se nechá stát ještě 6 hodin při teplotě 20 až 22 °C.

Průběh reakce se sleduje pomocí HPLC stejně jako svrchu. Přibližné doby retence jsou

Doba retence (min)	sloučenina
7,0	cis-aminoindanol
11,9	konečný produkt 6
15,1	produkt 5

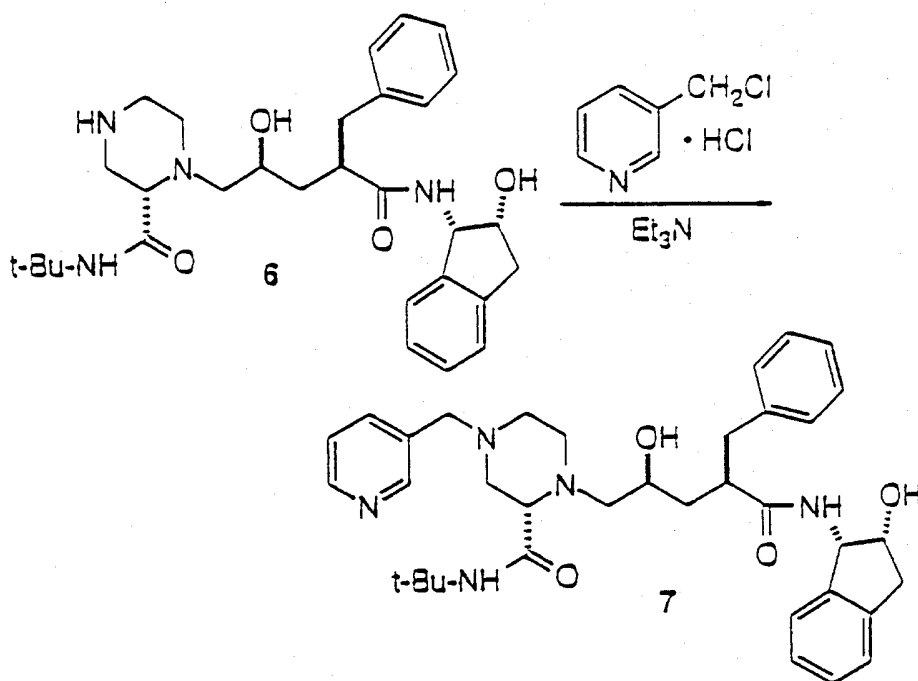
Směs se zchladí na 0 °C a pomalu se přidá 7,5 l 50% NaOH k úpravě pH na 11,6, přičemž teplota se v průběhu přidávání udržuje pod 25 °C. Pak se směs dělí mezi 40 litrů

ethylacetátu a 3 l vody. Směs se promíchá a vrstvy se od-
dělí. 60 l organické fáze se zahustí při tlaku 3,5 kPa,
rozpuštědlo se nahradí DMF a roztok se zahustí na koneč-
ný objem 10,5 l (KF = 1,8 mg/ml). Při HPLC je výtěžek ko-
nečného produktu 6 v ethylacetátu 86,5 %. Konečný produkt
6 v DMF se přímo užije v následujícím stupni bez dalšího
čištění. Analýza NMR je uvedena pro izolovaný produkt 6.

^{13}C -NMR (75,4 MHz, CDCl_3): 175,2, 170,5, 140,8, 140,5, 139,9,
129,1, 128,5, 127,9, 126,8, 126,5, 125,2, 124,2, 73,0, 66,0,
64,8, 62,2, 57,5, 49,5, 47,9, 46,4, 45,3, 39,6, 39,3, 38,2,
28,9.

Příklad 10

Příprava monohydrátu sloučeniny J



Sloučenina J

Roztok konečného produktu vzorce 6 z předchozího stupně v 10,5 l DMF (KF = 10 mg/ml) se vloží do 8 litrů DMF, vysušeného molekulovým sítem (KF je nižší než 30 mg/l) a směs se zahřívá na parní lázni při tlaku 3,5 kPa k oddestilování většiny zbývající vody a/nebo jakéhokoliv zbytku isopropanolu nebo ethylacetátu. Konečný objem koncentrátu je 13,5 l (KF = 1,8 mg/ml). Pak se k roztoku při teplotě 25 °C přidá 2,86 l, 20,5l mol triethylaminu a pak ještě 1287 g, 7,84 mol 96% 3-pikolylochloridhydrochloridu a výsledná suspenze se zahřeje na 68 °C.

Průběh reakce se sleduje pomocí HPLC za stejných podmínek jako v předchozím stupni. Dále budou uvedeny přibližné doby retence.

Doba retence (min)	sloučenina
2,7	DMF
4,2	3-pikolylochlorid
4,8	sloučenina J
9,1	konečný produkt 6

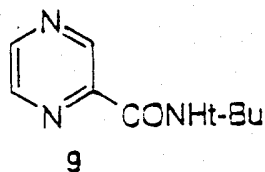
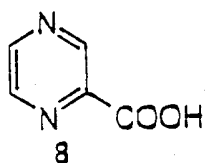
Směs se nechá stát při teplotě 68 °C tak dlouho, až při HPLC je zbytek konečného produktu 6 menší, než odpovídá 0,3 % plochy pod křivkou při HPLC.

Směs se míchá ještě 4 hodiny při teplotě 68 °C, pak se zchladí na 25 °C a dělí mezi 80 l ethylacetátu a směs 24 l nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného a 14 l destilované vody. Směs se míchá při teplotě 55 °C a vrstvy se oddělí. Ethylacetátová vrstva se třikrát promyje 20 l vody při teplotě 55 °C. Po promytí se ethylacetátová vrstva zahustí za atmosférického tlaku na konečný objem 30 litrů.

Na konci zahuštění za atmosférického tlaku se k horkému roztoku přidá 560 ml vody a směs se zchladí na 55 °C a naočkuje monohydrátem sloučeniny J. Pak se směs zchladí na 4 °C a zfiltruje k izolaci produktu. Produkt se promyje 2 x 3 l chladného ethylacetátu a suší při teplotě 25 °C při použití vodní vývěvy, čímž se ve výtěžku 70,7 % získá 2905 g monohydrátu sloučeniny J jako bílé pevné látky.

Příklad 11

Pyrazin-2-terc.butylkarboxamid vzorce 9



2-pyrazinkarboxylová kyselina 8	3,35 kg, 27 mol
oxalylchlorid	3,46 kg, 27,2 mol
terc.butylamin (KF=460,ug/ml)	9,36 l, 89 mol
ethylacetát (KF=56,ug/ml)	27 l
DMF	120 ml
1-propanol	30 l.

Karboxylová kyselina vzorce 8 se uvede do suspenze ve 27 l ethylacetátu a 120 ml DMF v nádobě se třemi hrdly s objemem 72 l, opatřené mechanickým míchadlem v atmosféře dusíku a suspenze se zchladí na 2 °C. Přidá se oxalylchlorid, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 5 až 8 °C.

Přidávání je ukončeno v průběhu 5 hodin. V průběhu exothermního přidávání se vyvíjí oxid uhličitý a oxid uhelnatý. Vytvořený chlorovodík převážně zůstává v roztoku. Tvorí se určité množství sraženiny, jde pravděpodobně o hydrochlorid chloridu pyrazinové kyseliny. Zkouška na tvorbu chloridu kyseliny se provádí smísením bezvodého vzorku reakční směsi s terc.butylaminem. Po ukončení reakce zůstává méně než 0,7 % kyseliny vzorce 8.

Zkouška na úplnost tvorby chloridu kyseliny je důležitá vzhledem k tomu, že v případě neúplné reakce dochází ke tvorbě bis-terc.butyloxamidu jako nečistoty.

Reakci je možno sledovat při použití HPLC a sloupce Dupont Zorbax RXC8 s délkou 25 cm, průtok 1 ml/min, detekce při 250 nm, lineární gradient 98 %, 0,1% vodné kyseliny fosforečné a 2 % methylycyanidu až 50 % vodné kyseliny fosforečné a 50 % methylycyanidu v průběhu 30 minut. Doba retence je 10,7 minut pro kyselinu vzorce 8 a 28,1 minuta pro amid 9.

Reakční směs se nechá ještě 1 hodinu stát při teplotě 5 °C. Výsledná suspenze se zchladí na 0 °C a pak se přidává terc.butylamin takovou rychlostí, aby vnitřní teplota směsi byla udržována pod 20 °C.

Přidávání trvá 6 hodin vzhledem k tomu, že reakce je velmi exothermní. Malý podíl vytvořeného terc.butylaminiumhydrochloridu se z reakční směsi vyloučí jako vločkovitá pevná látka.

Směs se nechá ještě 30 minut stát při teplotě 18 °C. Vysrážené amonné soli se odfiltrují. Filtrační koláč se promyje 12 l ethylacetátu. Organické fáze se spojí, promyjí se 6 l 3% hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 2 l nasyceného

vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se smísí s 200 g aktivního uhlí Darco G60 a zfiltruje přes vrstvu Solka Flok a filtrační koláč se promyje 4 l ethylacetátu.

Působením aktivního uhlí je možno účinně odstranit purpurové zabarvení produktu.

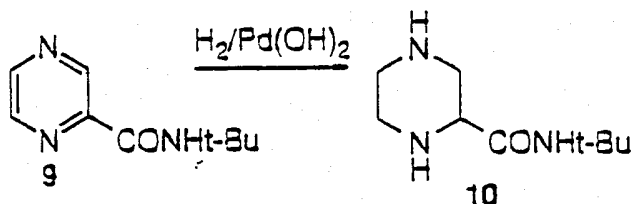
Ethylacetátový roztok produktu 9 se odpaří při tlaku 1 kPa na 25 % původního objemu. Přidá se 30 l 1-propanolu a destilace se provádí až do konečného objemu 20 l.

Po této době je ethylacetát při $^1\text{H-NMR}$ již pod hranicí detekce, to znamená v množství menším než 1 %. Vnitřní teplota směsi při výměně rozpouštědla je nižší než $30\text{ }^\circ\text{C}$. Roztok sloučeniny vzorce 3 ve směsi 1-propanolu a ethylacetátu je stálý za varu pod zpětným chladičem za atmosférického tlaku po dobu několika dní. Odpařením podílu tohoto roztoku se získá špinavě bílá pevná látka s teplotou tání $87\text{ až }88\text{ }^\circ\text{C}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 161,8, 146,8, 145,0, 143,8, 142,1, 51,0, 28,5.

Příklad 12

Racemický 2-terc.butylkarboxamidpiperazin vzorce 10



Materiály

2,4 kg, 13,4 mol pyrazin-2-terc.butylkarboxamidu vzorce 9 ve 12 l propanolu se 16 % hmotnostními 20% hydroxidu paladnatého na aktivním uhlí, 144 g vody.

Roztok pyrazin-2-terc.butylkarboxamidu vzorce 9 v 1-propanolu se vloží do autoklávu s objemem 20 l. Přidá se katalyzátor a směs se hydrogenuje při teplotě 65 °C a tlaku vodíku 0,3 MPa.

Po 24 hodinách se spotřebuje teoretické množství vodíku a při plynové chromatografii je možno prokázat méně než 1 % sloučeniny vzorce 9. Směs se zchladí, propláchne dusíkem a katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu Solka Flok a promyje se 2 l teplého 1-propanolu.

Bylo prokázáno, že použití teplého 1-propanolu při promytí filtračního koláče zlepší filtraci a sníží ztráty produktu ve filtračním koláči.

Průběh reakce je možno sledovat plynovou chromatografií při použití sloupce Megabore 30 m, při teplotě 100 až 160 °C se teplota zvyšuje rychlostí 10 °C za minutu, na této teplotě se udržuje 5 minut a pak se teplota znovu zvyšuje rychlostí 10 °C za minutu až na 250 °C. Doba retence je 7,0 minut pro sloučeninu vzorce 9 a 9,4 minuty pro sloučeninu vzorce 10. Průběh reakce je možno sledovat také pomocí PLC při použití směsi ethylacetátu a methanolu 50 : 50 jako rozpouštědlo a ninhydrinu jako vyvíjecího činidla.

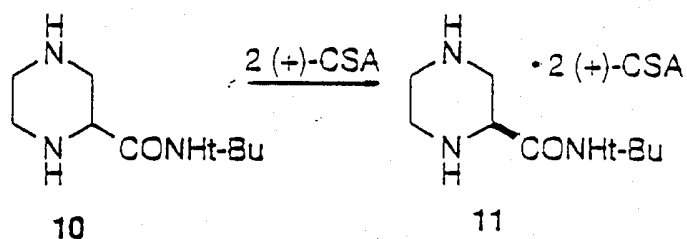
Odpařením vzorku je možno prokázat, že výtěžek amidace a hydrogenace je 88 % a obsah produktu vzorce 10 ve směsi je 133 g/l.

Odpařením podílu reakční směsi se získá produkt vzorce 10 jako bílá pevná látka s teplotou tání 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.

Příklad 13

Sůl (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu se 2 molekulami kyseliny (S)-kafrosulfonové, sloučenina vzorce 11



Materiály

racemický 2-terc.butylkarboxamid-piperazin vzorce 10	4,10 kg, 22,12 mol
1-propanol jako rozpouštědlo	25,5 kg
kyselina (S)-(+)-10-kafrosulfonová	10,0 kg, 43,2 mol
1-propanol	12 l
acetonitril	39 l
voda	2,4 l

Roztok aminu vzorce 10 v 1-propanolu se uloží do nádoby s objemem 100 l, opatřené koncentračním zařízením. Roztok se zahustí při tlaku 1 kPa a teplotě nižší než 25 °C na objem přibližně 12 l.

Při uvedené teplotě dojde k vysrážení produktu z roztoku, produkt se však znovu rozpustí po zahřátí směsi na teplotu 50 °C.

Analýzou homogenního vzorku je možno prokázat, že obsah sloučeniny vzorce 10 je 341 g/l. Koncentraci je možno stanovit při koncentraci HPLC a sloupce Dupont Zorbax RXC8 s délkou 25 cm, průtok 1,5 ml/min, detekce při 210 nm a rozpouštědlem je isokratická směs methylycyanidu a 1% vodné kyseliny fosforečné 98 : 2. Doba retence sloučeniny vzorce 10 je 2,5 minut.

Ke směsi se přidá 39 l acetonitrilu a 2,4 l vody, čímž se získá čirý hnědavý roztok.

Stanovení vody titrací K^F a poměru methylycyanidu a 1-propanolu pomocí ¹H-NMR prokazuje, že poměr methylycyanidu, 1-propanolu a vody je 26 : 8 : 1,6. Obsah produktu v roztoku je 72,2 g/l.

Kyselina (S)-10-kafrosulfonová se přidá v průběhu 30 minut při teplotě 20 °C ve čtyřech podílech. Po přidání kyseliny stoupne teplota směsi na 40 °C a po několika minutách se vytvoří masivní bílá sraženina. Bílá suspenze se zahřívá na 76 °C k rozpuštění veškerého pevného podílu a hnědavý roztok se pak nechá v průběhu 8 hodin zchladnout až na 21 °C.

Produkt se počne srážet při teplotě 62 °C. Po dosažení teploty 21 °C se produkt ihned odfiltruje a filtrační koláč se promyje 5 l směsi methylycyanidu, 1-propanolu a vody v poměru 26 : 8 : 1,6. Pak se produkt suší při teplotě 35 °C ve vakuu pod dusíkem, čímž se ve výtěžku 39 % získá 5,6 kg produktu vzorce 11 ve formě bílé krystalické pevné látky s teplotou tání 288 až 290 °C za rozkladu.

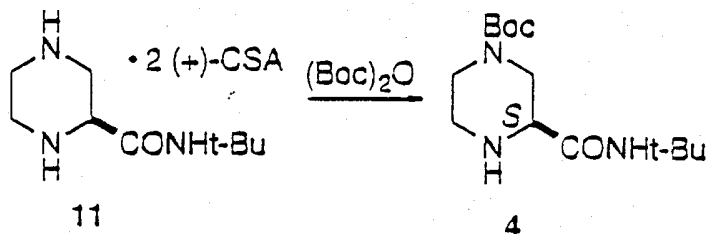
$[\alpha]_D^{25} = 18,9^\circ$, ($c = 0,37$, voda).

^{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.

Materiál má ee 95 % podle chirální HPLC, která se provádí tak, že se podíl 33 mg produktu vzorce 11 uvede do suspenze ve směsi 4 ml ethanolu a 1 ml triethylaminu. Přidá se 11 mg Boc_2O a reakční směs se nechá 1 hodinu stát. Rozpouštědlo se úplně odstraní ve vakuu, odparek se rozpustí v přibližně 1 ml ethylacetátu a roztok se zfiltruje přes Pasteurovu pipetu s náplní oxidu křemičitého při použití ethylacetátu jako elučního činidla. Odpařené frakce s obsahem produktu se znovu rozpustí v hexanech při obsahu pevné látky přibližně 1 mg/ml. Enantiomery se oddělí na sloupci Daicel Chiracell AS při použití směsi hexanu a IPA 97 : 3 při průtoku 1 ml/min, detekce při 228 nm. Doba retence je 7,4 minuty pro S-antipod a 9,7 minut pro R-antipod.

Příklad 14

Příprava (S)-2-terc.butylkarboxamid-4-tercbutoxykarbonyl-piperazin vzorce 4 ze soli vzorce 11



Materiály

sůl (S)-2-terc.butylkarboxamid-
piperazinu se 2 molekulami

(S)-(+)-CSA 11, 95 % ee	5,54 kg, 8,53 mol
di-terc.butyldikarbonát	1,86 kg, 8,53 mol
triethylamin	5,95 l, 42,6 mol
ethanol, přesně 200 proof	55 l
ethylacetát	2 l

K soli vzorce 11 v nádobě s objemem 100 l se třemi hrdly s přidávací nálevkou se pod dusíkem přidá ethanol a pak triethylamin při 25 °C. Po přidání triethylaminu se pevný podíl rychle rozpustí. Boc₂O se rozpustí v ethylacetátu, uloží se do přidávací nálevky a pak se přidává ke směsi takovou rychlostí, aby teplota směsi zůstávala pod 25 °C. Přidávání trvá 3 hodiny. Po skončeném přidávání roztoku Boc₂O se reakční směs nechá ještě 1 hodinu stát.

Průběh reakce je možno sledovat pomocí HPLC při použití sloupce Dupont Zorbax RXC8 s délkou 25 cm, průtok 1 ml/min, detekce při 228 nm, jako rozpouštědlo se užije isokratická směs methylkyanidu a 0,1 M dihydrogenfosforečnanu draselného 50 : 50 po úpravě pH na 6,8 přidáním hydroxidu sodného. Doba retence pro produkt vzorce 4 je 7,2 minut. Chirální zkouška se provádí při použití téhož systému jako v předchozím stupni. Reakci je rovněž možno sledovat pomocí TLC při použití 100% ethylacetátu jako rozpouštědla, R_f = 0,7.

Rožtok se pak zahustí na objem přibližně 10 l při vnitřní teplotě nižší než 20 °C v koncentračním zařízení při tlaku 1 kPa. Výměna rozpouštědla se dovrší tak, že se

směs pomalu vlije do 20 l ethylacetátu a pak se znovu zahustí na objem přibližně 10 l. Pak se reakční směs promyje v extrakčním zařízení 60 l ethylacetátu. Organická fáze se promyje 16 l 5% vodného roztoku uhličitanu sodného, 2 x 10 l destilované vody a 2 x 6 l nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Vodné extrakty se spojí, zpětně se extrahují 20 l ethylacetátu a organická fáze se pak promyje 2 x 3 l vody a 2 x 4 l nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Ethylacetátové extrakty se zahustí při tlaku 1 kPa a při vnitřní teplotě nižší než 20 °C v koncentračním zařízení s objemem 100 l na objem přibližně 8 l. Výměna rozpouštědla za cyklohexan se uskuteční tak, že se směs pomalu vlije do přibližně 20 l cyklohexanu a pak se znovu zahustí na objem přibližně 8 l. K vzniklé suspenzi se přidá 5 l cyklohexanu a 280 ml ethylacetátu a směs se vaří pod zpětným chladičem, čímž se veškerý pevný podíl rozpustí. Roztok se pak zchladí a při teplotě 58 °C se pak přidá 10 g očkovacího materiálu. Pak se suspenze v průběhu 4 hodin zchladí až na 22 °C, směs se nechá při této teplotě 1 hodinu stát a pak se produkt odfiltruje. Filtrační koláč se promyje 1,8 l cyklohexanu a pak se suší ve vakuu při teplotě 35 °C pod dusíkem, čímž se ve výtěžku 77 % získá 1,87 kg produktu vzorce 4 ve formě špinavěbílého prášku s teplotou tání 107 °C, plocha pod křivkou při HPLC je 99,9 %, obsah R-isomeru je pod hranicí možné detekce.

$[\alpha]_D^{25} = 22,0^\circ$, (c = 0,20, methanol).

$^{13}\text{C-NMR}$ (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.

V úvodní části přihlášky byly uvedeny principy způsobu podle vynálezu a v příkladové části byla uvedena výhodná provedení, je však zřejmé, že by bylo možno navrhnout ještě řadu běžných úprav, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Regioselektivní způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu ve formě jakéhokoli enantiomeru nebo směsi enantiomerů z 1,2-indandiolu při zachování stereochemické integrity vazby mezi kyslíkem a atomem uhlíku 1,2-indandiolu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) jeden ekvivalent 1,2-indandiolu smísí s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidá nejméně 1,5 ekvivalentu kyseliny ze skupiny silných protických kyselin, Lewisových kyselin a organické kyseliny a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až $+30$ °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy a směs se míchá po dobu 0,5 až 8,0 hodin při teplotě v rozmezí 25 až 80 °C za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

2. Regioselektivní způsob podle nároku 1 pro výrobu 1R-amino-2S-indanolu z (1R,2S)-indandiolu nebo (1S,2S)-indandiolu nebo ze směsi těchto reakčních složek při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 1,2-indandiolu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1R,2S)-indandiol nebo (1S,2S)-indandiol nebo směs těchto látek s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,

- b) ke směsi se přidají přibližně 2 ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota výsledné směsi se udržuje v rozmezí -70 až $+30$ °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy, směs se míchá ještě 0,5 až 8,0 hodin při teplotě 25 až 80 °C, čímž se získá 1R-amino-2S-indanol.

3. Regioselektivní způsob podle nároku 1 pro výrobu 1S-amino-2R-indanolu z (1S,2R)-indandiolu nebo (1R,2R)-indandiolu nebo ze směsi těchto reakčních složek při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 1,2-indandiolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1S,2R)-indandiolu nebo (1R,2R)-indandiolu nebo směs těchto látek s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidají přibližně 2 ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota výsledné směsi se udržuje v rozmezí -70 až $+30$ °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy, směs se míchá ještě 0,5 až 8,0 hodin při teplotě 25 až 80 °C, čímž se získá 1S-amino-2R-indanol.

4. Regioselektivní způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu ve formě jakéhokoliv enantiomeru nebo směsi enantiomerů z 1,2-indandiolu při zachování stereochemické integrity

vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 1,2-indandiolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

- a) smísí jeden ekvivalent 1,2-indandiolu s acetonitrilem,
- b) ke směsi se po kapkách přidají dva ekvivalenty koncentrované kyseliny sírové a teplota se udržuje na -70 až 30 °C po dobu 30 minut až 1 hodina, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy a směs se míchá při teplotě 25 až 80 °C do ukončení hydrolýzy za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

5. Regioselektivní způsob podle nároku 4 pro výrobu 1R-amino-2S-indanolu z (1R,2S)-indandiolu nebo (1S,2S)-indandiolu nebo ze směsi těchto reakčních složek při zachování integrity stereochemické vazby mezi atomem kyslíku a uhlíkovým atomem v poloze 2 výchozího 1,2-indandiolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1R,2S)-indandiol nebo (1S,2S)-indandiol nebo směs těchto látek s acetonitrilem,
- b) ke směsi se po kapkách přidají dva ekvivalenty koncentrované kyseliny sírové a teplota se udržuje na -70 až 30 °C po dobu 30 minut až 1 hodina, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy a směs se míchá při teplotě 25 až 80 °C k ukončení hydrolýzy za vzniku 1R-amino-2S-indanolu.

6. Regioselektivní způsob podle nároku 4 pro výrobu 1S-amino-2R-indanolu z (1S,2R)-indandiolu nebo (1R,2R)-indandiolu nebo ze směsi těchto reakčních složek při zachování stereochemické integrity vazby mezi atomem kyslíku

a uhlíkovým atomem v poloze 2 výchozího 1,2-indandiolu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) smísí jeden ekvivalent reakční složky ze skupiny (1S,2R)-indandiol nebo (1R,2R)-indandiolu nebo směs těchto látek s acetonitrilem,
- b) ke směsi se po kapkách přidají přibližně 2 ekvivalenty koncentrované kyseliny sírové a teplota se udržuje na -70 až 30 °C po dobu 30 minut až 1 hodina, načež se
- c) přidá přebytek vody k uskutečnění hydrolýzy a směs se míchá při teplotě 25 až 80 °C do ukončení hydrolýzy za vzniku 1S-amino-2R-indanolu.

7. Regioselektivní způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu ve formě jakéhokoliv enantiomeru nebo směsi enantiomerů z 2-halogen-1-indanolu při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2-halogen-1-indanolu s rozpouštědlem ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidá nejméně 1,5 ekvivalentů kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až 30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin,
- c) ke směsi se přidává silná base až do úpravy pH na hodnotu vyšší než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí silnou vodnou kyselinou až do snížení pH na hodnotu menší než 3 za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

8. Regioselektivní způsob podle nároku 7 pro výrobu 1S-amino-2R-indanolu z 2S-brom-1S-indanolu při inverzi

stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2S-brom-1S-indanolu v rozpouštědle ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidají přibližně dva ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až 30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin,
- c) ke směsi se přidá silná base do dosažení pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí silnou vodnou kyselinou až do pH nižšího než 3 za vzniku 1S-amino-2R-indanolu.

9. Regioselektivní způsob podle nároku 7 pro výrobu 1R-amino-2S-indanolu z 2R-brom-1R-indanolu, při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2R-brom-1R-indanolu v rozpouštědle ze skupiny alkylnitrilů nebo arylnitrilů,
- b) ke směsi se přidají přibližně dva ekvivalenty kyseliny ze skupiny silných protických kyselin nebo Lewisových kyselin nebo organických kyselin a teplota směsi se udržuje v rozmezí -70 až 30 °C po dobu 0,25 až 6,0 hodin,
- c) ke směsi se přidá silná base do dosažení pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí silnou vodnou kyselinou až do dosažení pH nižšího než 3 za vzniku 1R-amino-2S-indanolu.

10. Regioselektivní způsob výroby cis-1-amino-2-indanolu ve formě jakéhokoliv enantiomeru nebo směsi enantiomerů z 2-halogen-1-indanolu při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se

- a) jeden ekvivalent 2-halogen-1-indanolu smísí s acetonitrilem,
- b) přidají se dva ekvivalenty kyseliny sírové,
- c) ke směsi se přidá vodný hydroxid draselný až do pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí kyselinou sírovou až do pH nižšího než 3 za vzniku cis-1-amino-2-indanolu.

11. Regioselektivní způsob podle nároku 10 pro výrobu 1S-amino-2R-indanolu z 2S-brom-1S-indanolu při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

- a) smísí jeden ekvivalent 2S-brom-1S-indanolu s acetonitrilem,
- b) přidají se přibližně 2 ekvivalenty kyseliny sírové,
- c) ke směsi se přidá vodný hydroxid draselný až do pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí kyselinou sírovou až do pH nižšího než 3 za vzniku 1S-amino-2R-indanolu.

12. Regioselektivní způsob podle nároku 10 pro výrobu 1R-amino-2S-indanolu z 2R-brom-1R-indanolu při inverzi stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 2 indanového jádra, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

- a) jeden ekvivalent 2R-brom-1R-indanolu smísí s acetonitrilem,
- b) přidají se dva ekvivalenty kyseliny sírové,
- c) ke směsi se přidá vodný hydroxid draselný až do pH vyššího než 11, načež se
- d) na produkt ze stupně c) působí kyselinou sírovou až do pH nižšího než 3 za vzniku 1R-amino-2S-indanolu.

~~Zastupuje.~~