

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

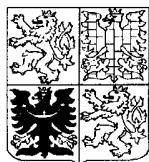
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2128-99

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.12.96, 11.04.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/032980, 97/838838**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**  
**(Věstník č. 11/99)**

(86) PCT číslo: **PCT/US97/22674**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/27073**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 265/18**

(71) Přihlašovatel:

DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY,  
Wilmington, DE, US;

(72) Původce:

Pierce Michael Ernest, Wilmington, DE, US;  
Choudhury Anusuya, Landenberg, PA, US;  
Parsons Rodney Lawrence Jr., Wilmington,  
DE, US;  
Radesca Lilian Alicia, Newark, DE, US;

(74) Zástupce:

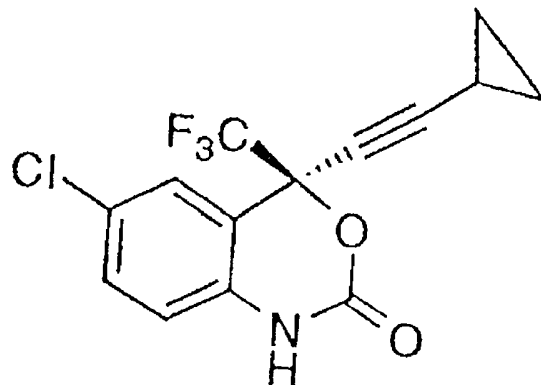
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,  
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Asymetrické syntézy benzoxazinů**

(57) Anotace:

Řešení poskytuje nové způsoby provedení asymetrických syntéz /S/-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu vzorce /VI-i/, který je vhodný jako inhibitor reverzní transkriptasy viru lidské imunodeficiency /HIV/.



CZ 2128-99 A3

## Asymetrické syntézy benzoxazinonů

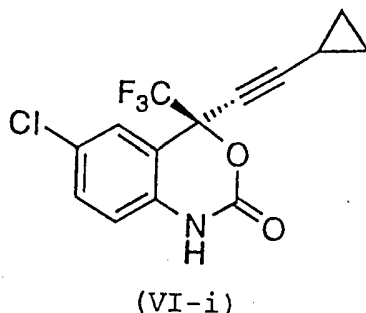
### Oblast techniky

Vynález poskytuje nové způsoby asymetrických syntéz (S)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, který je vhodný jako inhibitor reverzní transkriptasy viru lidské imunodeficiency (HIV).

### Dosavadní stav techniky

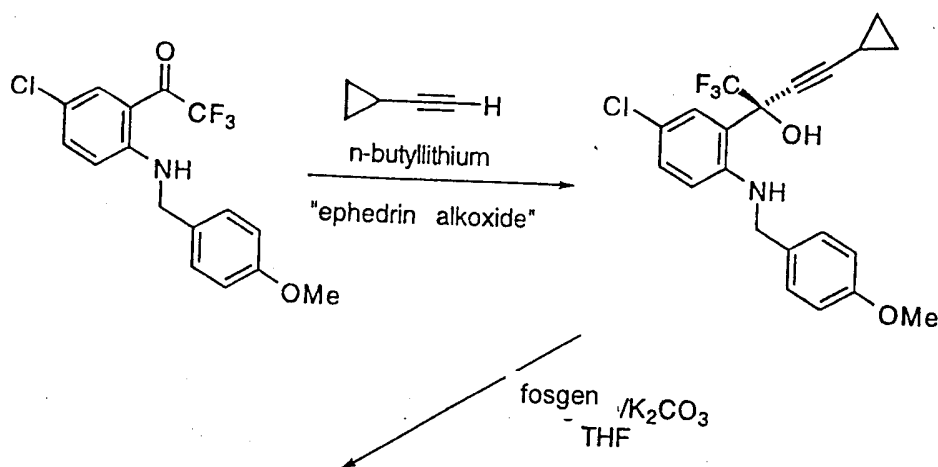
Reverzní transkripce je charakteristická pro replikaci retroviru. Replikace viru vyžaduje virem kódovanou reverzní transkriptasu pro tvorbu DNA kopií virových sekvencí reverzní transkripcí RNA genomu viru. Reverzní transkriptasa je tedy klinicky významný terapeutický cíl pro chemoterapii retrovirálních infekcí, protože inhibice tvorby virem kódované reverzní transkriptasy přerušuje replikaci viru.

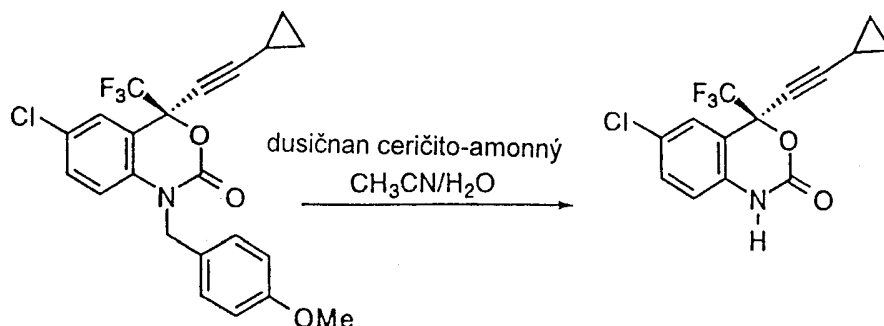
Pro účinnou léčbu onemocnění vyvolaném virem lidské imunodeficiency (HIV), což je retrovirus působící progresivní destrukci lidského imunitního systému s výsledným nástupem onemocnění označovaným AIDS se používá více sloučenin. Účinná léčba na základě inhibice HIV reverzní transkriptasy je známá jak s použitím inhibitorů založených na nukleosidech, tak s použitím inhibitorů založených na nenukleosidových sloučeninách. Z nenukleosidových inhibitorů HIV reverzní transkriptasy se ukázaly být vhodné benzoxazinony. Níže uvedená sloučenina, (S)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on vzorce (VI-i):



je nejen vysoce účinná jako inhibitor reverzní transkriptasy, ale je také účinná vůči rezistenci HIV reverzní transkriptasy. Vzhledem k významu této sloučeniny, (S)-6-chlor-4-cyklopropyléthynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, jako inhibitoru reverzní transkriptasy, je potřebné vyvinout ekonomické a účinné syntetické způsoby její přípravy.

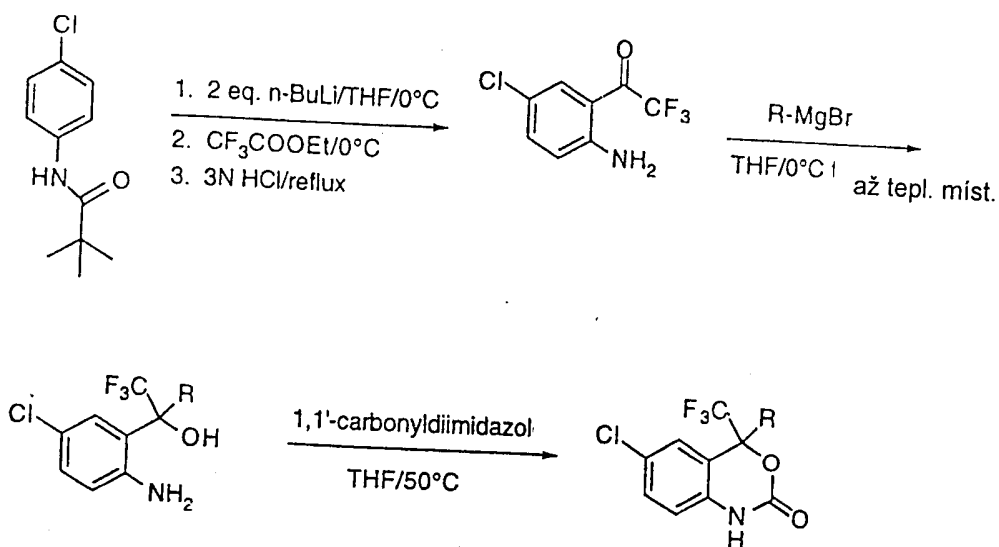
Thompson a sp., Tetrahedron Letters 1995, 36, 937-940, uvádějí asymetrickou syntézu enantiomerního benzoxazinu vysoce enantioselektivní adicí acetylidu s následnou cyklizací s kondenzačním prostředkem při které vzniká benzoxazin, způsobem znázorněným níže.





Výchozí složka, p-methoxybenzylanilin, se připraví benzylací anilinového dusíku p-methoxybenzylchloridem. Vzhledem k oxidaci dusičnanem ceričito-amonným v debenzylačním stupni vytváří se v celém procesu v odpadní složce velký podíl odpadu obsahujícího těžký kov.

V Evropské patentové přihlášce 582,455 A1 je uvedena syntéza benzoxazinu třístupňovým způsobem,



který obecně zahrnuje (1) metalaci pivalamidu parachloranilinu pomocí butyllithia s následnou nukleofilní substitucí esteru za tvorby ketonu, (2) syntézu terciárního karbinolu adicí Grignardova činidla na keton, a (3) cyklizaci nechráněného aminu s karbinolem přidávkem velkého přebytku

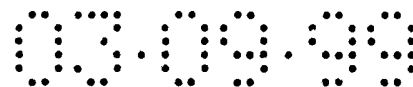


kondenzačního prostředku za tvorby benzoxazinu. Celý postup vyžaduje další přečištění optických isomerů použitím opticky aktivního štěpícího prostředku jako je (-) kyselina kamfanová.

Young a sp., PCT International Patent Application č.WO 9520389 A1 uvádějí uplatnění benzoxazinů při inhibici HIV reverzní transkriptasy, při prevenci nebo léčení infekce vyvolané HIV a při léčení AIDS. V přihlášce WO 9520389 A1 jsou uvedeny způsoby syntézy srovnatelné se způsoby syntézy uvedenými v EP 582,455 A1 uvedenými výše. Kromě toho Young a sp., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995, 39, 2602-2605, v rozboru klinického uplatnění, aktivity in vitro, a farmakokinetické aktivity benzoxazinu (VI) při léčení HIV kde působí jako inhibitor HIV reverzní transkriptasy, uvádějí zkrácenou syntézu benzoxazinu (VI) srovnatelnou se syntézou podle EP 582,455 A1 uvedenou výše, kde terciární karbinol se syntetizuje přidavkem cyklopropylethynyl-lithného činidla s následnou cyklizací nechráněného aminu s karbinolem za přidavku kondenzačního prostředku.

Thompson a sp., PCT International Patent Application č.WO 9622955 A1, uvádějí zlepšenou syntézu cyklopropylacetyleny, vhodného k syntéze (S)-6-chlor-4-cyklopropylethenyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu. V přihlášce WO 9622955A1 jsou dále uvedeny kombinace syntetických způsobů uvedených v publikacích uvedených výše s významnými zlepšeními, v celkové syntéze však postup zůstává i nadále nedostatečně účinný.

Výše uvedené způsoby syntézy benzoxazinů používají kombinaci toxických prostředků, prostředků se kterými se obtížně zachází, jsou poměrně drahé a používají se nedostatečně účinné chromatografické přečišťovací stupně nebo,



obecně, při syntéze se dosahuje nízkých výtěžků (S)-6-chlor-4-cyklopropyl-ethenyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu. Je tedy žádoucí nalézt nové způsoby syntézy benzoxazinů použitelné v provozním měřítku, které nebudou mít uvedená omezení a budou poskytovat vysoké výtěžky požadovaných benzoxazinů.

Vynález tedy poskytuje nový způsob benzylace s použitím kysele katalyzovaných benzylalkoholů místo odpovídajících benzylchloridových analogů které bývají dražší a nestabilní. Optimalizace postupu umožňuje proudové zpracování protože produkt není zapotřebí izolovat.

Vynález umožňuje přípravu (1R,2S)-pyrrolidinyl-norefedrinu v takové čistotě, že tento produkt lze přímo použít ve formě proudu roztoku činidla ve stupni chirální adice cyklopropylacetylidu lithného. Vynález dále umožňuje přípravu cyklopropylacetylenu v takové čistotě, že jej lze rovněž použít ve formě proudu činidla při chirální adici cyklopropylacetylidového aniontu například cyklopropylacetylidu lithného.

Vynález poskytuje zlepšený způsob asymetrických syntéz benzoxazinů. Způsob podle vynálezu eliminuje použití vysoce toxického dusičnanu ceričito-amonného, takže odpad neobsahuje ionty ceru. Vynález také poskytuje účinný nechromatografický čistící proces umožňující výtěžek enantiomerně čistého produktu. Navíc vynález poskytuje meziprodukty ve formě pevných látek které lze přečistit rekrystalizací.

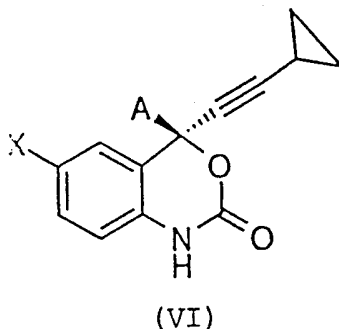
V žádné z výše uvedených citovaných prací nejsou uvedeny způsoby podle vynálezu pro syntézu benzoxazinů vhodných jako

inhibitory HIV reverzní transkriptasy.

### Podstata vynálezu

Vynález se týká nových způsobů přípravy benzoxazinových sloučenin, které jsou vhodné jako inhibitory HIV reverzní transkriptasy. Postupy podle vynálezu poskytují nový způsob benzylace primárních aminů s použitím kyselých katalyzovaných benzylalkoholů. Způsoby podle vynálezu poskytují vysoké výtěžky, lze je provést v kilogramovém měřítku a poskytují stabilní meziprodukty. Pro zlepšení celkového výtěžku vynález dále zahrnuje způsob nechromatografické separace.

Vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (VI):



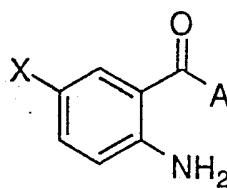
kde

X znamená Cl nebo F, a

A znamená  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$  nebo  $-C_3F_7$ ;

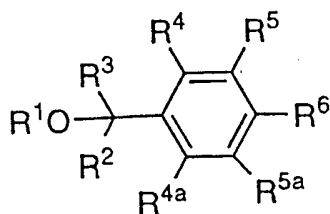
kde uvedený způsob zahrnuje jeden nebo více z následujících stupňů:

(1) (adici), kde sloučenina obecného vzorce (I):

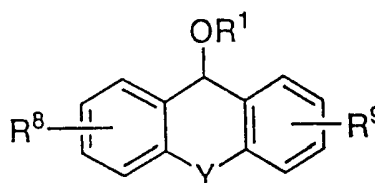


(I)

se uvede do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) nebo se sloučeninou obecného vzorce (VIII):



(VII)



(VIII)

kde

R<sup>1</sup> znamená H nebo C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu,

R<sup>2</sup> znamená H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3 R<sup>12</sup>,

R<sup>3</sup> znamená H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3 R<sup>12</sup>,

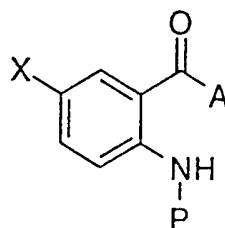
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> a R<sup>9</sup> nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy a C<sub>1-6</sub>alkylthio,

R<sup>12</sup> znamená skupinu zahrnující H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy a C<sub>1-6</sub>alkylthio;

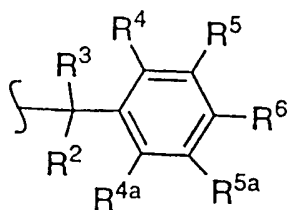
Y znamená  $-(CH_2)_n$  nebo 0, a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

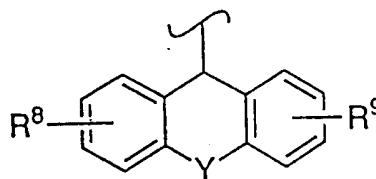
v přítomnosti kyseliny methansulfonové, p-toluensulfonové nebo dalšího vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II):



kde P znamená



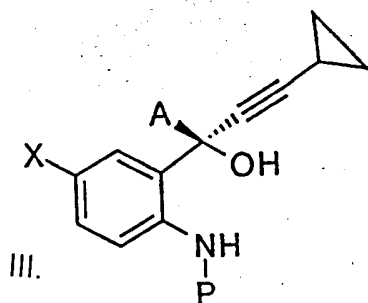
nebo



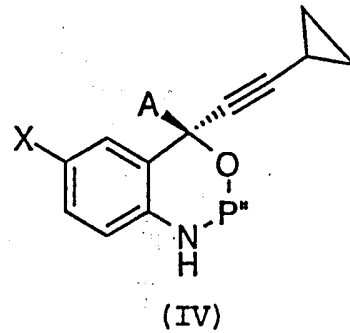
(2) (chirální adici), kde (a) 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrin se uvede do styku s n-hexyllithiem nebo s jiným vhodným alkylolithiem a s cyklopropylacetylenem za vzniku směsi 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrinu a cyklopropylacetylidu lithného,

(b) směs ze stupně (2)(a) se uvede do styku s sloučeninou vzorce (II) za vzniku sloučeniny vzorce (III):

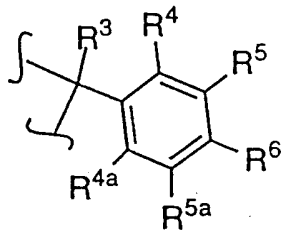
(3) (oxidační cyklizaci), kde sloučenina vzorce (III) se



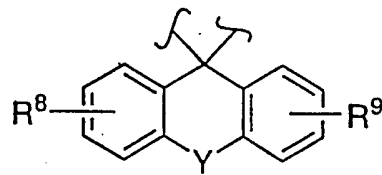
uvede do styku s p-chloranilem nebo s jiným vhodným oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny vzorce (IV):



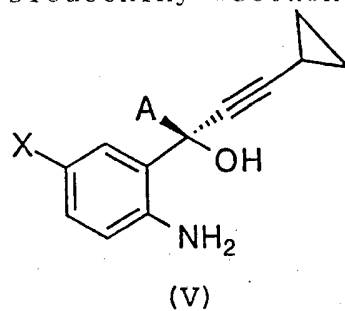
kde P'' znamená



nebo



(4) (debenzylaci), kde sloučenina obecného vzorce (IV) se uvede do styku s hydroxidem draselným, s hydroxydem sodným nebo jiným vhodným štěpicím prostředkem, v přítomnosti tetrahydroboritanu sodného nebo jiného vhodného zachycovacího prostředku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V):

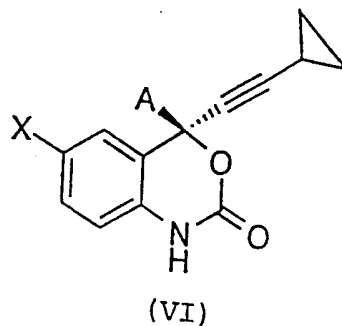


(5) (cyklizaci), kde sloučenina obecného vzorce (V) se uvede do styku s fosgenem nebo jiným vhodným cyklizačním prostředkem a vznikne sloučenina obecného vzorce (VI).

Podrobný popis vynálezu

03.09.99

V prvním provedení vynález poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (VI):



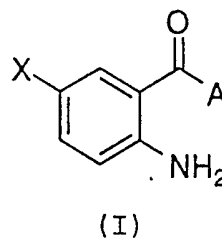
kde

X znamená Cl nebo F, a

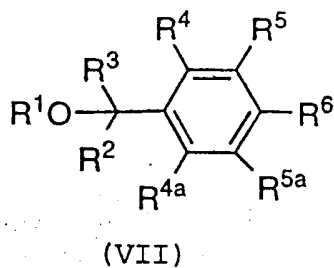
A znamená  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$  nebo  $-C_3F_7$ ;

kde uvedený způsob zahrnuje:

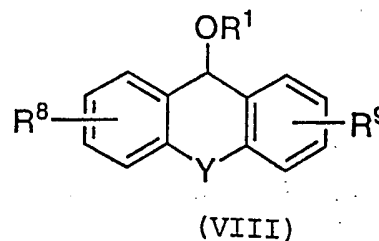
(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I):



do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) nebo se sloučeninou obecného vzorce (VIII):



kde



$R^1$  znamená H, C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu nebo C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylovou skupinu,

$R^2$  znamená H,

$R^3$  znamená H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3 R<sup>12</sup>,

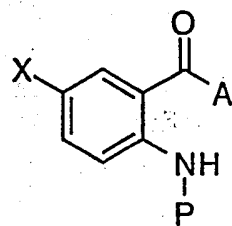
$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  a  $R^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy a C<sub>1-6</sub>alkylthio,

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy a C<sub>1-6</sub>alkylthio;

Y znamená -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> nebo 0, a

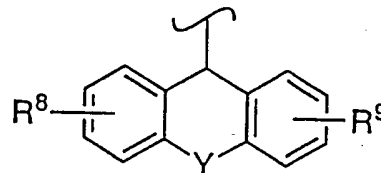
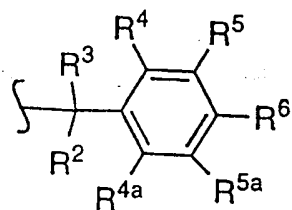
n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II):



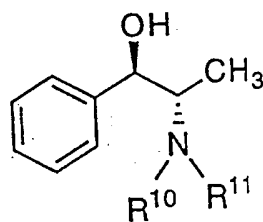
(II)

kde P, skupina chránící aminoskupinu, znamená



nebo ;

(2)(a) uvedení sloučeniny obecného vzorce (IX):

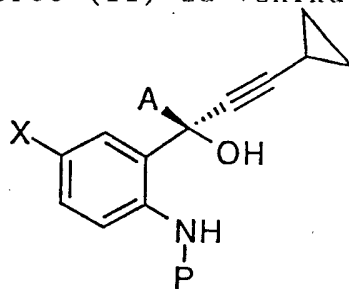


(IX)

kde  $R^{10}$  a  $R^{11}$  nezávisle znamenají  $C_{1-4}$ alkylovou skupinu, nebo  $-NR^{10}R^{11}$  znamená skupinu zahrnující pyrrolidinyl, piperidinyl nebo morfolinyl;

do styku s alkyllithiem a s cyklopropylacetylenem za vzniku směsi sloučeniny (IX) a cyklopropylacetylidu lithného, a

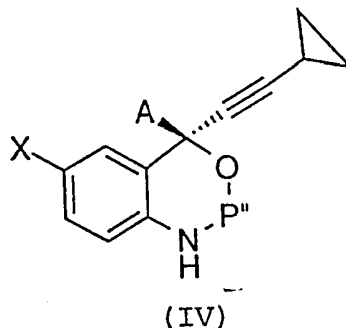
(b) uvedení směsi ze stupně (2)(a) do styku se sloučeninou obecného vzorce (II) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (III):



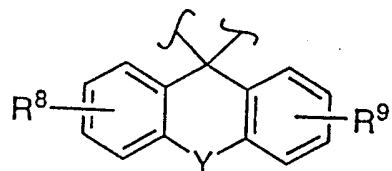
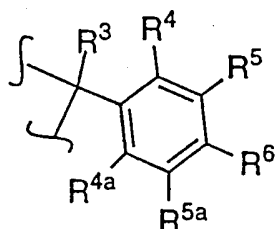
(III)

(3) uvedení sloučeniny vzorce (III) do styku s vhodným

oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (IV):

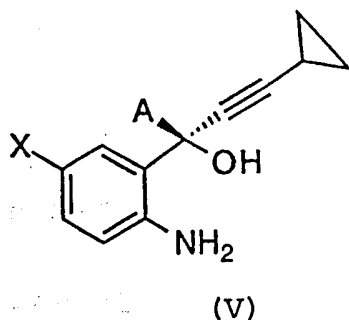


kde P'' znamená



nebo

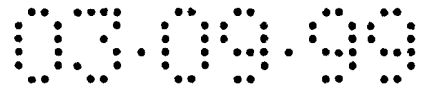
(4) uvedení sloučeniny vzorce (IV) do styku s vhodným štěpícím prostředkem, v přítomnosti vhodného zachycovacího prostředku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V):



; a

(5) uvedení sloučeniny obecného vzorce (V) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VI).

Výhodné provedení způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce (VI)



kde

X znamená Cl, a

A znamená  $-CF_3$ ;

zahrnuje:

(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I) do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) kde:

$R^1$  znamená H,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu nebo  $C_{1-6}$ alkylkarbonylovou skupinu,

$R^2$  znamená H,

$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a  $C_{1-6}$ alkylthio, a

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a  $C_{1-6}$ alkylthio;

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II);

(2) (a) uvedení 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrinu do styku s n-hexyllithiem a cyklopropylacetylenem za tvorby směsi 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrinu a cyklopropylacetylidu



lithného, a

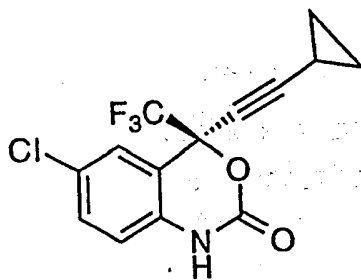
(b) uvedení do styku směsi ze stupně (2)(a) se sloučeninou obecného vzorce (II) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (III);

(3) uvedení sloučeniny obecného vzorce (III) do styku s vhodným oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (IV);

(4) uvedení sloučeniny obecného vzorce (IV) do styku s vhodným štěpícím prostředkem, v přítomnosti vhodného zachycovacího prostředku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V); a

(5) uvedení sloučeniny obecného vzorce (V) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VI).

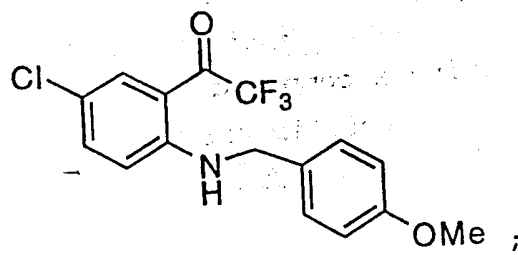
Výhodnější provedení způsobu přípravy sloučeniny vzorce (VI-i)



(VI-i)

zahrnuje:

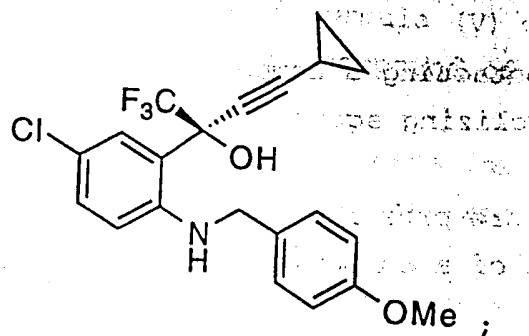
(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I), kde X znamená Cl a A znamená trifluormethylovou skupinu do styku s p-methoxybenzylalkoholem v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny vzorce (II-i):



(II-i)

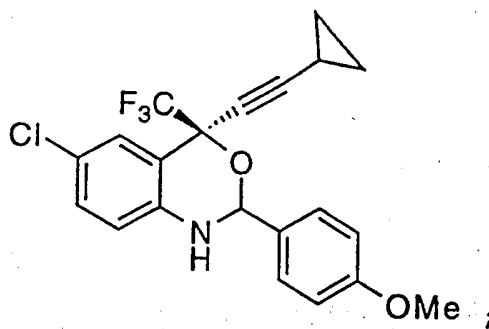
(2)(a) uvedení 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrinu do styku s n-hexyllithiem a cyklopropylacetylenem za tvorby směsi 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrinu a cyklopropylacetylidu lithného, a

(b) uvedení směsi ze stupně (2)(a) do styku se sloučeninou vzorce (II-i) za vzniku sloučeniny vzorce (III-i);



(III-i)

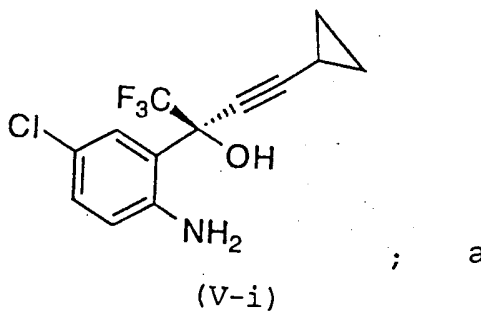
(3) uvedení sloučeniny vzorce (III-i) do styku s vhodným oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny vzorce (IV-i):



(IV-i)



(4) uvedení sloučeniny vzorce (IV-i) do styku s vhodným štěpicím prostředkem, v přítomnosti vhodného zachycovacího prostředku, za vzniku sloučeniny vzorce (V-i):



(5) uvedení sloučeniny vzorce (V-i) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny vzorce (VI-i).

V ještě výhodnějším provedení způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce (VI):

se vhodný kyselý katalyzátor zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu trichloroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou,

vhodný oxidační prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující: MnO<sub>2</sub>, 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon, p-tetrachlorbenzochinon, o-tetrachlorbenzochinon a jodosobenzen-diacetat,

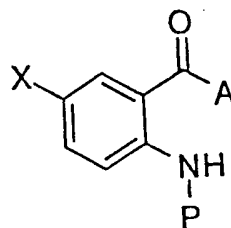
vhodný štěpicí prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující: C<sub>1-4</sub>alkoxid sodný, C<sub>1-4</sub>alkoxid lithný, C<sub>1-4</sub>alkoxid draselný, NaOH, LiOH, KOH a Ca(OH)<sub>2</sub>,

vhodný zachycovací prostředek je NaBH<sub>4</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, hydroxylamin, tosylhydrazid nebo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a

vhodný cyklizační prostředek je fosgen.

Podle dalšího výhodnějšího provedení způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce (VI), se sloučeniny stupně (2)(a) a (b) připraví samostatně a smísí spojením obou proudů roztoků.

V druhém provedení vynález poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (II):



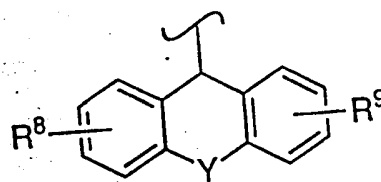
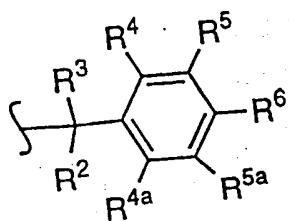
(II)

kde

X znamená Cl nebo F,

A znamená  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$  nebo  $-C_3F_7$ ;

P znamená



nebo

$R^2$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  a  $R^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy a C<sub>1-6</sub>alkylthio,

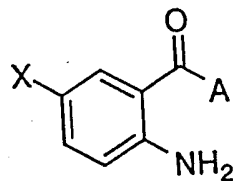
$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylthio, C<sub>1-6</sub>alkoxy;

Y znamená  $-(CH_2)_n$  nebo 0, a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

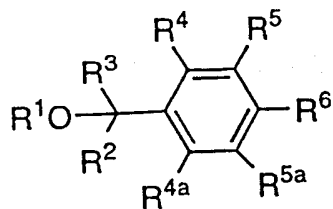
kde uvedený způsob zahrnuje:

(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I):

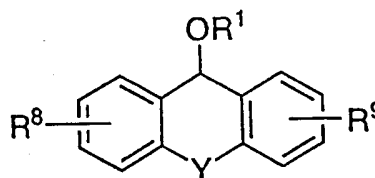


(I)

do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) nebo se sloučeninou obecného vzorce (VIII):



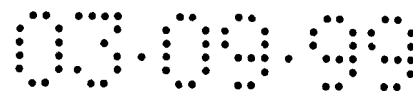
(VII)



(VIII)

kde

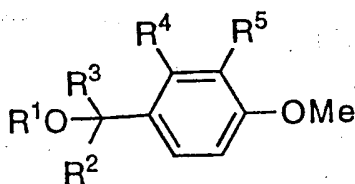
$R^1$  znamená H, C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu nebo



C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylovou skupinu,

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II).

Ve výhodném provedení má sloučenina (VII) obecný vzorec



kde

R<sup>1</sup> znamená methylovou skupinu,

R<sup>2</sup> znamená H nebo fenylovou skupinu substituovanou H nebo methoxyskupinou,

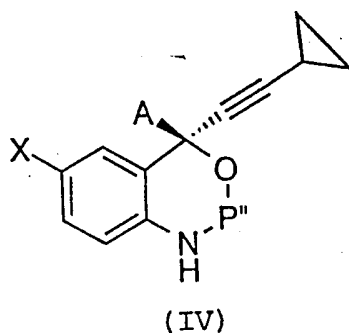
R<sup>3</sup> znamená H nebo fenylovou skupinu substituovanou H nebo methoxyskupinou,

R<sup>4</sup> znamená H nebo methoxyskupinu, a

R<sup>5</sup> znamená H nebo methoxyskupinu.

Podle dalšího výhodného provedení se vhodný kyselý katalyzátor vybere ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu trichloroctovou, kyselinu trifluoroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou.

V třetím provedení vynález poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (IV):

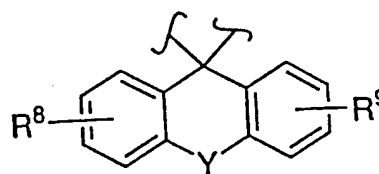
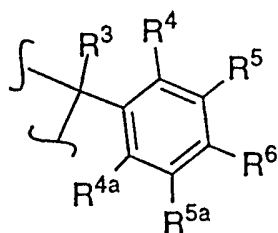


kde

X znamená Cl nebo F,

A znamená  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{F}_5$  nebo  $-\text{C}_3\text{F}_7$ ;

$\text{P}''$  znamená



nebo

$\text{R}^3$  znamená H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $\text{R}^{12}$ ,

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$  a  $\text{R}^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $\text{C}_1$ -6alkyl,  $\text{C}_1$ -6alkoxy a  $\text{C}_1$ -6alkylthio,

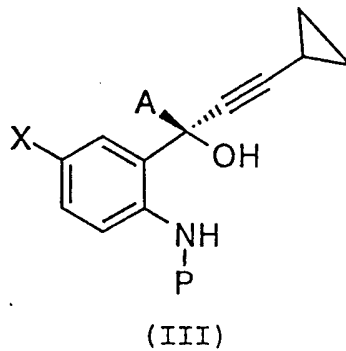
$\text{R}^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $\text{C}_1$ -6alkyl,  $\text{C}_1$ -6alkylthio,  $\text{C}_1$ -6alkoxy;

Y znamená  $-(\text{CH}_2)_n$  nebo 0, a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

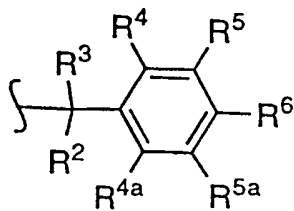
kde uvedený způsob zahrnuje:

uvedení sloučeniny obecného vzorce (III):

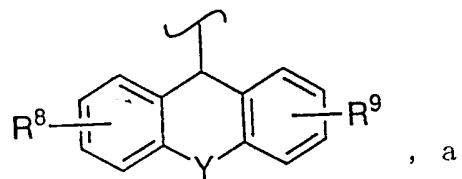


kde

P znamená



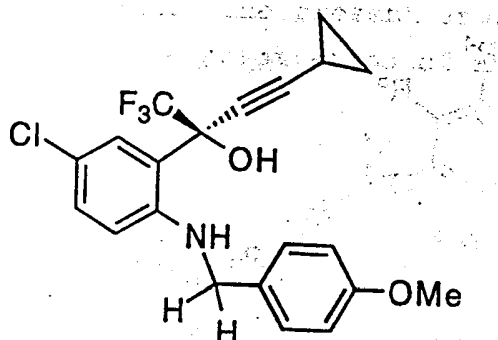
nebo



R<sup>2</sup> znamená H

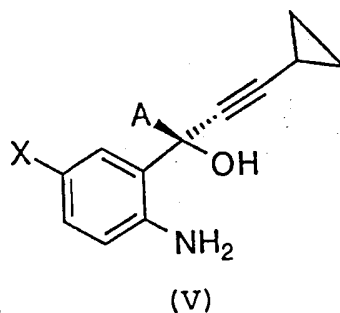
do styku s vhodným oxidačním prostředkem v nevodném rozpouštědle za tvorby sloučeniny obecného vzorce (IV).

Ve výhodném provedení sloučeninou vzorce (III) je:



Ve více výhodném provedení se vhodný oxidační prostředek vybere ze skupiny zahrnující MnO<sub>2</sub>, 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon, p-tetrachlorbenzochinon, o-tetrachlorbenzochinon a jodosobenzen-diacetat.

Ve čtvrtém provedení vynález poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (V):



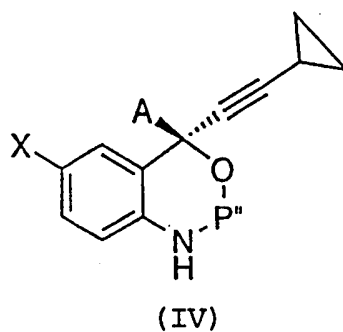
kde

X znamená Cl nebo F,

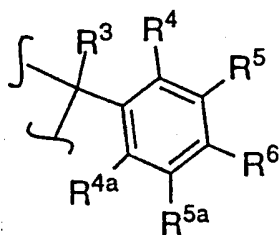
A znamená -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> nebo -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>;

kde uvedený způsob zahrnuje:

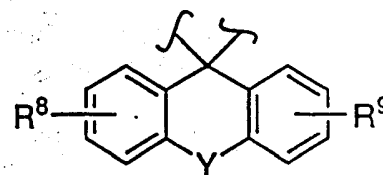
uvedení sloučeniny obecného vzorce (IV):



kde P'' znamená



nebo



$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  a  $R^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a  $C_{1-6}$ alkylthio,

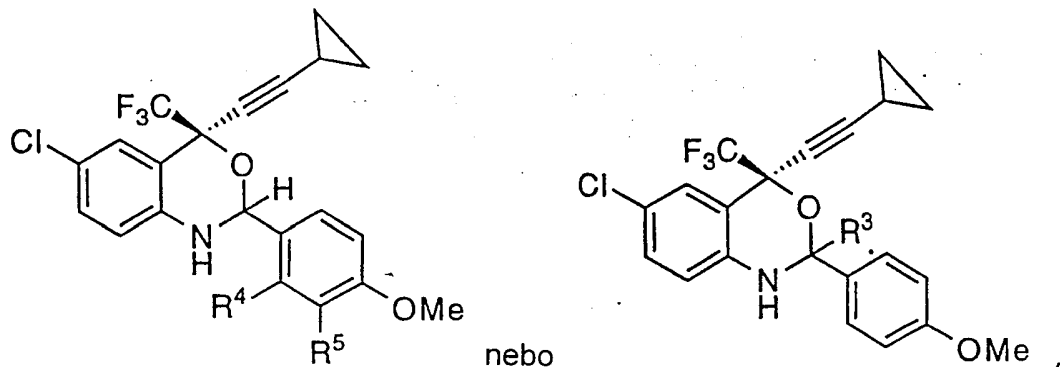
$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylthio, a  $C_{1-6}$ alkoxy;

Y znamená  $-(CH_2)_n$  nebo 0, a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

s vhodným štěpicím prostředkem v přítomnosti zachycovacího prostředku za tvorby sloučeniny obecného vzorce (V).

Ve výhodném provedení sloučeninou obecného vzorce (IV) je:



kde

$R^3$  znamená fenylovou skupinu substituovanou H nebo methoxyskupinou,

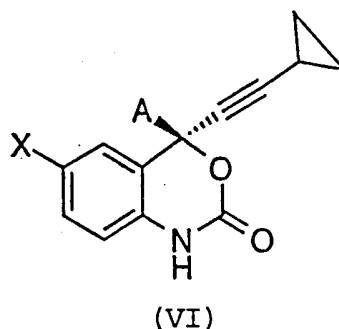
R<sup>4</sup> znamená H nebo methoxyskupinu, a

R<sup>5</sup> znamená H nebo methoxyskupinu.

Ve více výhodném provedení je štěpící prostředek zvolen ze skupiny zahrnující: C<sub>1-4</sub>alkoxid sodný, C<sub>1-4</sub>alkoxid lithný, C<sub>1-4</sub>alkoxid draselný, NaOH, LiOH, KOH a Ca(OH)<sub>2</sub>, a

vhodný zachycovací prostředek je zvolen ze skupiny zahrnující: NaBH<sub>4</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, hydroxylamin, tosylhydrazid a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

V pátém provedení vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (VI):



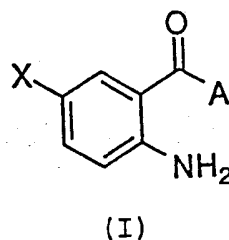
kde

X znamená Cl nebo F, a

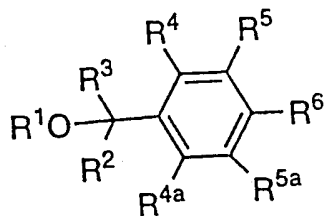
A znamená -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> nebo -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>;

kde uvedený způsob zahrnuje:

(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I):



do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) :



kde

$R^1$  znamená H,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu nebo  $C_{1-6}$ alkylkarbonylovou skupinu,

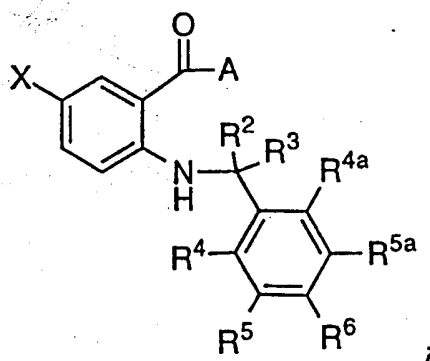
$R^2$  znamená  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^3$  znamená  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

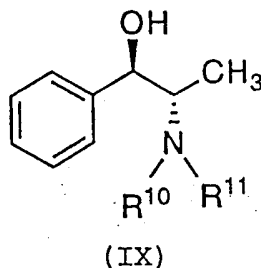
$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a  $C_{1-6}$ alkylthio,

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a  $C_{1-6}$ alkylthio;

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II):



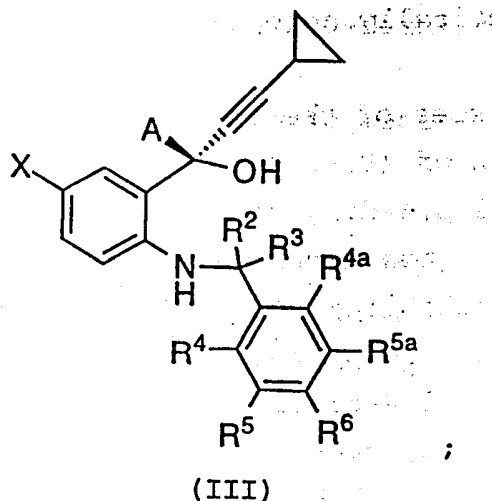
(2) (a) uvedení sloučeniny obecného vzorce (IX):



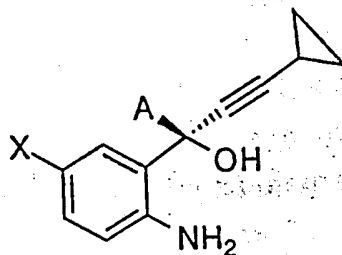
kde  $R^{10}$  a  $R^{11}$  nezávisle znamenají  $C_{1-4}$ alkylovou skupinu, nebo  $-NR^{10}R^{11}$  znamená skupinu zahrnující pyrrolidinyl, piperidinyl nebo morfolinyl;

do styku s alkyllithiem a s cyklopropylacetylenem za vzniku směsi sloučeniny (IX) a cyklopropylacetylidu lithného, a

(b) uvedení směsi ze stupně (2)(a) do styku se sloučeninou obecného vzorce (II) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (III):



(3) uvedení sloučeniny obecného vzorce (III) do styku s vhodným prostředkem pro sejmutí chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce (V):

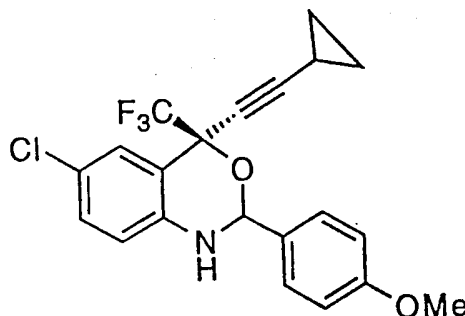


(V)

; a

(4) uvedení sloučeniny obecného vzorce (V) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VI).

V sedmém provedení vynález poskytuje novou sloučeninu vzorce (IV-i):



(IV-i)

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Způsoby podle vynálezu jsou vhodné pro přípravu (S)-6-chlor-4-cyklopropylethenyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, sloučeniny působící jako inhibitor reverzní transkriptasy viru lidské imunodeficiency (HIV) a sloučenin, které jsou použitelné jako meziprodukty při syntéze (S)-6-chlor-4-cyklopropylethenyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu. Takovéto inhibitory reverzní transkriptasy HIV jsou vhodné k inhibici HIV a léčení infekcí působených HIV. Tyto inhibitory reverzní transkriptasy HIV



jsou také vhodné pro inhibici HIV ve vzorcích ex vivo obsahujících HIV nebo tam kde je předpoklad vystavení expozici HIV. Tyto inhibitory reverzní transkriptasy HIV lze tedy použít k inhibici HIV přítomného ve vzorku tělesných tekutin (například ve vzorku tělesné tekutiny nebo vzorku semene), tam kde lze předpokládat že tento vzorek ho obsahuje nebo byl vystaven účinkům HIV. Tyto inhibitory reverzní transkriptasy HIV jsou také vhodné jako standardy nebo referenční sloučeniny v testech nebo ve stanoveních určení schopnosti zkoumaného prostředku inhibovat replikaci viru a/nebo HIV reverzní transkriptasy, například v programu farmaceutického výzkumu. Tyto inhibitory reverzní transkriptasy HIV lze tedy použít jako kontrolní nebo referenční sloučeniny v uvedených stanoveních a jako standardy pro účely kontroly kvality.

V textu použité výrazy a zkratky mají následující význam.  
Zkratka:

"THF" použitá v tomto textu znamená tetrahydrofuran,  
"DMSO" použitá v tomto textu znamená dimethylsulfoxid,  
"DMAC" použitá v tomto textu znamená dimethylacetamid,  
"MTBE" použitá v tomto textu znamená methyl-terc.butyl-  
ether,

"BuLi" použitá v tomto textu znamená butyllithium,  
"NaH" použitá v tomto textu znamená hydrid sodný,  
"LDA" použitá v tomto textu znamená diisopropylamid  
lithný,

"TsOH" použitá v tomto textu znamená kyselinu  
p-toluensulfonovou,

"TMEDA" použitá v tomto textu znamená N,N,N',N'-  
-tetramethylethylendiamin, a

"DDQ" použitá v tomto textu znamená 2,3-dichlor-4,5-  
-dikyan-benzochinon.



Reakce ve způsobech syntézy v popise a v patentových nárocích se provádějí ve vhodných rozpouštědlech, která pracovník v oboru organických syntéz snadno zvolí, kde obecně mezi vhodná rozpouštědla patří kterékoli rozpouštědlo, které v podstatě nereaguje s výchozími složkami (složkami vstupujícími do reakce), meziprodukty, nebo produkty, při teplotách při kterých reakce probíhají, t.j. při teplotách které mohou být v rozmezí od teplot tuhnutí do teplot varu těchto rozpouštědel. Příslušnou reakci lze provést v jednom rozpouštědle nebo ve směsi tvořené více než jedním rozpouštědlem. Vhodná rozpouštědla pro jednotlivý reakční stupeň lze vybírat v závislosti na tomto reakčním stupni.

Vhodná halogenovaná rozpouštědla zahrnují chlorbenzen, fluorbenzen nebo dichlormethan.

Vhodná etherová rozpouštědla zahrnují: tetrahydrofuran, diethylether, ethylenglykoldimethylether, ethylenglykol-diethylether, diethylenglykoldimethylether, diethylenglykol-diethylether, triethylenglykoldimethylether, nebo terc.butylmethylether.

Vhodná protická rozpouštědla mohou například zahrnovat, ale nejsou omezena jen na ně, vodu, methanol, ethanol, 2-nitroethanol, 2-fluorethanol, 2,2,2-trifluorethanol, ethylenglykol, 1-propanol, 2-propanol, 2-methoxyethanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutylalkohol, terc.butylalkohol, 2-ethoxyethanol, diethylenglykol, 1-, 2-, nebo 3-pentanol, neopentylalkohol, terc.pentylalkohol, diethylenglykolmonomethylether, diethylenglykolmonoethylether, cyklohexanol, benzylalkohol, fenol, nebo glycerol.

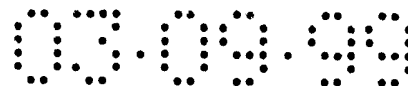


Vhodná aprotická rozpouštědla mohou například zahrnovat, ale nejsou omezena jen na ně, tetrahydrofuran (THF), dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid (DMAC), 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon (DMI), N-methylpyrrolidinon (NMP), formamid, N-methylacetamid, N-methylformamid, acetonitril, dimethylsulfoxid, propionitril, ethylformiat, methylacetat, hexachloraceton, aceton, ethylmethylketon, ethylacetat, sulfolan, N,N-dimethylpropionamid, tetramethylmočovinu, nitromethan, nitrobenzen, nebo hexamethylfosforamid.

Vhodná bazická rozpouštědla zahrnují: 2-, 3-, nebo 4-pikolin, pyrrol, pyrrolidin, morfolin, pyridin, nebo piperidin.

Vhodná uhlovodíková rozpouštědla zahrnují: benzen, cyklohexan, pentan, hexan, toluen, cyklopentan, methylcyklohexan, heptan, ethylbenzen, m-, o-, nebo p-xylen, oktan, indan, nonan nebo naftalen.

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" použitý v tomto textu znamená jakoukoli v oboru známou skupinu pro chránění aminových skupin. Skupiny chránící aminoskupinu zahrnují skupiny uvedené v práci Greene a Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York (1991), která je do tohoto textu včleněna odkazem. Příklady skupin chránících aminoskupinu zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, skupiny alkylového typu jako je benzyl,  $\alpha$ -methylbenzyl, difenylmethyl (benzhydryl), dimethoxybenzhydryl, trifenylmethyl (trityl), 9-fluorenyl, fenylfluorenyl, dihydroanthracenyl, monomethoxytrityl, , p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, 3,4,5-trimethoxybenzyl.

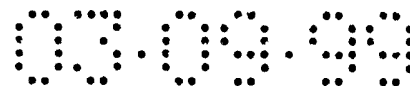


Výraz "prostředek pro chirální indukci" nebo "chirální indukční prostředek" použitý v tomto textu, znamená nereaktivní chirální prostředek, který selektivně indukuje tvorbu chirálního centra v enantiomerním přebytku při přidavku nechirálního substrátu na prochirálním centru. Příklady prostředků pro chirální indukci zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, 1R,2S-N-substituované norefedrin jako je 1R,2S-N-methylefedrin, 1R,2S-N-pyrrolidinylnorefedrin, 1R,2S-N-piperidinylnorefedrin a 1R,2S-morfolinylnorefedrin.

Výraz "kyselý katalyzátor" použitý v tomto textu znamená jakýkoli kyselý prostředek katalyzující adici derivátu alkoholu alkylového typu skupiny chránící aminoskupinu jako je benzylalkohol, benzhydrol nebo tritylalkohol, na volnou bazickou formu nebazického aminu, jako je sloučenina (I). Příklady kyselých katalyzátorů zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, HCl, HBr, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu toluensulfonovou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu fosforečnou a kyselinu polyfosforečnou.

Výraz "oxidační prostředek" použitý v tomto textu znamená každý prostředek oxidující "benzylicky" chráněný amin na odpovídající imin, a tak formující intramolekulární cyklizací sloučeninu (IV) ze sloučeniny (III). Příklady oxidačních prostředků zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, oxid manganičitý,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_5$ ,  $\text{KHSO}_5$ , DDQ, p-chloranil, o-chloranil a jodosobenzen-diacetat.

Výraz "prostředek pro sejmutí chránící skupiny" použitý v tomto textu znamená jakýkoli kyselý prostředek umožňující odstranění chránící skupiny alkylového typu jako je benzylyl,



benzhydryl nebo trityl, za uvolnění aminu jako volné baze, jakou je sloučenina (IV). Příklady prostředků pro sejmutí chránící skupiny zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, HCl, HBr, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu trichloroctovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu fosforečnou a kyselinu p-toluensulfonovou.

Výraz "štěpící prostředek" použitý v tomto textu znamená každý prostředek umožňující tvorbu sloučeniny (V) odstraněním nebo debenzylací P' z hemiaminalu vzorce (IV). Tyto štěpící prostředky jsou silné baze, a zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, například hydroxidy kovů a alkoxidy kovů: NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, NaOCH<sub>3</sub>, NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NaOC<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, NaOC<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, KOCH<sub>3</sub>, KOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> a KOC<sub>4</sub>H<sub>10</sub>.

Výraz "zachycovací prostředek" použitý v tomto textu zahrnuje jakýkoli prostředek umožňující konverzi vedlejšího produktu na složku nereagující s požadovaným produktem, sloučeninou (V), kde tento vedlejší produkt je v závislosti na charakteru P' aromatický aldehyd nebo keton vznikající při odstraňování nebo debenzylací P' z hemiaminalu sloučeniny vzorce (IV). Odlučovací prostředky, běžně používané pracovníky v oboru, jsou standardní redukční prostředky, derivatizační prostředky nebo oxidační prostředky; všechny se používají pro selektivní reakce jednoho typu sloučenin v roztoku obsahujícím druhý typ sloučenin. Příklady odlučovacích prostředků které redukují aromatický aldehyd nebo keton na aldehyd zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, tetrahydroboritan sodný, tetrahydroboritan lithný, tetrahydroboritan draselný, hydrogensířičitan sodný a hydrotrimethoxoboritan sodný; výhodný prostředek je tetrahydroboritan sodný. Příklady derivatizačních odlučovacích prostředků, které derivatizují aromatický aldehyd nebo keton na oxim nebo hydrazon zahrnují,



ale nejsou omezeny jen na ně, hydrazin, dimethylhydrazin, hydroxylamin, a tosylhydrazid. Příklady zachycovacího prostředku oxidujícího aromatický aldehyd na aromatickou karboxylovou kyselinu zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, peroxid vodíku, terc.butylhydrogenperoxid,  $K_2SO_5$  a  $KHSO_5$ .

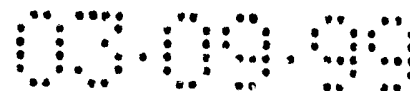
Výraz "cyklizační prostředek" použitý v tomto textu znamená jakýkoli prostředek umožňující tvorbu benzoxazinonu z aminokarbinolové sloučeniny vzorce (V). Příklady cyklizačních prostředků zahrnují, ale nejsou omezeny jen na ně, fosgen, 1,1-karbonyldiimidazol, methylchlorformiat, dimethylkarbonat.

Výraz "prostředek pro lithiaci" nebo "alkyllithium" znamená organolithný prostředek který umožňuje kvantitativní konverzi alkinu na alkinyllithium. Příklady prostředků pro lithiaci zahrnují, ale nejsou omezeny pouze na ně, hexyllithium, oktyllithium, butyllithium, terc.butyllithium, sek.butyllithium, isobutyllithium, diisopropylamid lithný, fenyllithium a trifenylmethyllithium.

Výraz "halo" nebo "halogen" použitý v tomto textu znamená fluor, chlor a brom.

Výraz "alkyl" použitý v tomto textu znamená nasycené uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem o jednom až dvanácti atomech uhlíku. Výraz "alkoxy" použitý v tomto textu znamená alkylovou skupinu o vyznačeném počtu atomů uhlíku připojenou přes kyslíkový můstek; výraz "alkylthio" znamená alkylovou skupinu o vyznačeném počtu atomů uhlíku připojenou přes můstek tvořený atomem síry.

Sloučeniny uvedené v tomto popise mohou mít asymetrická centra. Všechny chirální, diastereomerní a racemické formy



předložený vynález zahrnuje. Je nutné si uvědomit, že určité sloučeniny podle vynálezu obsahují asymetricky substituovaný atom uhlíku, a je možné je izolovat v opticky aktivních a nebo racemických formách. Způsob přípravy opticky aktivních forem, jako je štěpení racemických forem a nebo syntéza z opticky aktivních výchozích složek je v oboru dobře známý. Pokud není specifikována konkrétní stereochemická nebo isomerní forma, tak se předpokládají všechny možné chirální, diastereomerní a racemické formy a všechny formy geometrických isomerů.

Přípustné jsou pouze takové kombinace substituentů a/nebo proměnných, které vedou k stabilním sloučeninám. Stabilní sloučeninou nebo strukturou se rozumí, že sloučenina je dostatečně robustní k tomu, aby ji bylo možné izolovat ve vhodném stupni čistoty z reakční směsi.

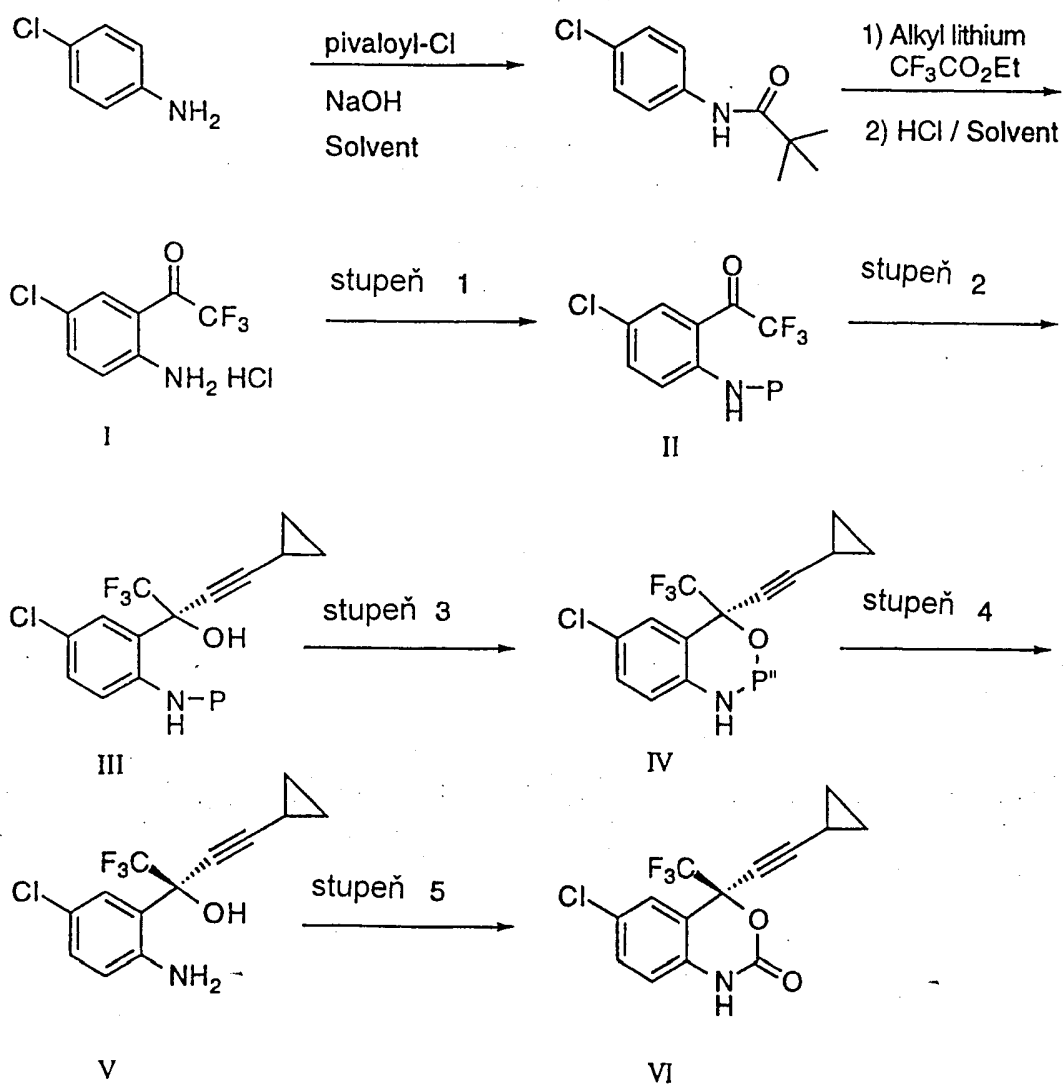
Aplikace způsobu podle vynálezu v praxi se předpokládá alespoň v multigramovém měřítku, v kilogramovém měřítku, v multikilogramovém měřítku, nebo v průmyslovém měřítku. Multigramovým měřítkem se v tomto textu rozumí měřítko, při kterém se použije nejméně jedné vstupní suroviny v množství 10 g nebo více, výhodněji nejméně 50 g nebo více, a ještě výhodněji nejméně 100 g nebo více. Multikilogramovým měřítkem se v tomto textu rozumí, že se použije nejméně jedné vstupní suroviny v množství větším než 1 kg. Průmyslovým měřítkem se rozumí měřítko odlišné od měřítka laboratorního, a v tomto měřítku výroba produkuje množství produktu které je dostatečné buď pro klinické zkoušky nebo pro distribuci ke spotřebitelům.

K dalšímu porozumění způsobů podle vynálezu je dále uvedeno schema 1, které nutné pokládat za formu příkladu, a nijak vynález neomezuje. Na schematu 1 je podrobně znázorněn obecný způsob pro asymetrické syntézy sloučenin vzorců (I) až

(VI) ve kterých X znamená Cl a A znamená trifluormethylovou skupinu.

Je nutné si uvědomit, že pracovník v oboru organické syntézy bude na základě způsobů uvedených v popisu nebo v příkladech schopný připravit homology sloučenin vzorce (I) až (VI), ve kterých X znamená Cl nebo F a A znamená skupinu zahrnující trifluormethyl, pentafluormethyl, a heptafluormethyl vhodným výběrem a kombinací p-chloranilinu nebo p-fluoranilinu s  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$  nebo s  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$  při přípravě sloučenin vzorce (I).

Schema 1





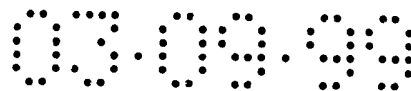
Cílem tohoto vynálezu je poskytnout zlepšený způsob asymetrických syntéz benzoxazinonů, vhodných jako inhibitory reverzní transkriptasy HIV.

Stupeň 1. Adice. Příprava sloučeniny vzorce (II)

Tento stupeň se provede reakcí sloučeniny vzorce (I) po její konverzi na volnou bazi ve vhodném rozpouštědle a při vhodné teplotě s derivátem benzylalkoholu, benzyletheru, s benzhydrylalkoholem nebo s benzhydryletherem, v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny vzorce (II). Obecně vzato, se sloučenina (I) ve vodném/organickém rozpouštědle při teplotě v okolí teploty místnosti může zneutralizovat bazi na asi pH 7, uvede se do styku s jedním molárním ekvivalentem derivátu benzylalkoholu, benzyletheru, benzhydrylalkoholu nebo benzhydryletheru, a navíc s asi 0,1 až asi 5,0 molárními procenty vhodného kyselého katalyzátoru, a zahřívá se za teploty dostatečné k tvorbě sloučeniny (II). Sloučeninu (II) lze separovat z reakční směsi ve formě stabilní pevné hmoty standardními způsoby zpracování. Příklad standardního způsobu zpracování je uveden v příkladu 3. Případně lze sloučeninu (II) dále použít při syntéze sloučenin vzorce (III).

P znamená benzylickou nebo benzhydrylovou skupinu odvozenou příslušně ze sloučeniny vzorce (VII) nebo (VIII), a výhodně znamená skupinu zahrnující p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, nebo 4,4'-dimethoxybenzhydryl. Výhodnější skupina P je p-methoxybenzylová skupina.

Výhodné kyselé katalyzátory ve stupni (1) zahrnují HCl,



kyselinu methansulfonovou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu trichloroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou. Mezi výhodnější kyselé katalyzátory patří kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová.

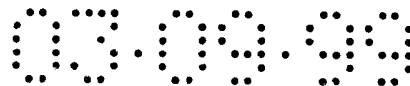
Výhodná rozpouštědla a směsi rozpouštědel pro stupeň (1) jsou toluen, dioxan, ethylacetat, cyklohexan, dimethoxyethan, methylcyklohexan, 2-propanol a kyselina octová. Mezi výhodnější rozpouštědla patří toluen.

Výhodné teplotní rozmezí pro stupeň (1) zahrnuje teploty od asi teploty místnosti do asi 120 °C. Jestliže P znamená p-methoxybenzylovou skupinu tak je výhodnější teplotní rozmezí od asi 60 do asi 90 °C.

Je nutné si uvědomit, že pracovník v oboru stanoví výhodnou dobu reakce ve stupni (1) v závislosti na teplotě, kyselém katalyzátoru a skupině P. Obecně je doba reakce od 0,5 do 12 hodin.

Stupeň 2. Chirální indukce. Příprava sloučeniny vzorce (III).

Stupeň chirální indukce zahrnuje alkylaci achirálního ketonického karbonylu sloučeniny vzorce (II) v přítomnosti prostředku pro chirální indukci vzorce (IX), ve vhodném rozpouštědle, výhodně s nejméně asi dvěma ekvivalenty cyklopropylethinyllithia, kde uvedené cyklopropylethinyllithium se generuje in situ pro připojení cyklopropylethinylového substituentu ke sloučenině (II) tak, že cyklopropylacetylen se uvede do styku s vhodným alkyllithiem při dostatečné teplotě a době styku pro vznik sloučeniny vzorce (III). Tvorbu asi dvou ekvivalentů



cyklopropylethynyllithia in situ lze uskutečnit použitím asi čtyř ekvivalentů cyklopropylacetylenů a asi čtyř ekvivalentů vhodného alkylolithia ve vhodném rozpouštědle při teplotě pod asi 0 °C při době reakce od asi 1 do asi 4 hodin. Formou obecného návodu lze uvést, že se použijí asi dva ekvivalenty prostředku pro chirální indukci vzorce (IX), asi čtyři ekvivalenty vhodného alkylolithia a asi dva ekvivalenty cyklopropylacetylenů a spojí se formou nezávislých proudů těchto složek v roztoku a složky se nechají vzájemně působit dokud nevznikne dostatečný podíl cyklopropylethynyllithia, načež se přidá asi jeden ekvivalent sloučeniny vzorce (II) ve vhodném rozpouštědle a směs se udržuje 1-3 hodiny při teplotě pod -30 °C přičemž vzniká sloučenina vzorce (III). Sloučeninu vzorce (III) lze separovat standardními způsoby separace z reakční směsi ve formě stabilní pevné látky. Příklad standardního zpracování je popsán v příkladu 4.

Výhodné je, ale není to nezbytné, aby reagující složky byly v tomto stupni přidávány ve formě proudů těchto složek v roztoku; to znamená, že se připraví jednotlivé roztoky těchto složek a teprve potom se uvedou do vzájemného kontaktu. Složky, se kterými se snadněji manipuluje nebo se snadněji zpracovávají v pevné formě lze přidávat do k reakční směsi v této pevné formě; například sloučeniny vzorce (II) nebo prostředky pro chirální indukci.

Výhodný prostředek pro chirální indukci ve stupni (2) je 1R,2S-pyrrolidinylnorefedrin.

Výhodné alkylolithiové prostředky pro stupeň (2) zahrnují butyllithium, sek.butyllithium, terc.butyllithium, isobutyllithium, hexyllithium a oktyllithium. Výhodnější alkylolithiový prostředek je hexyllithium.



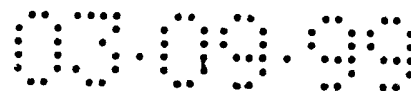
Výhodná rozpouštědla a jejich směsi pro použití ve stupni (2) jsou tetrahydrofuran, hexan, cyklohexan, methylcyklohexan a toluen.

Výhodné doby reakcí ve stupni (2) jsou asi dvě hodiny v případě tvorby cyklopropylethynyllithia a asi 1-2 hodiny v případě přidavku sloučeniny (II) k 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrin/cyklopropylethynyllithiu.

Výhodná rozmezí teplot ve stupni (2) zahrnují v případě tvorby cyklopropylethynyllithia rozmezí od asi -50 do asi 0 °C a v případě přidavku sloučeniny (II) k roztoku cyklopropylethynyllithium/1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrinu od asi -60 do asi -40 °C.

Stupeň 3. Oxidační cyklizace. Příprava sloučeniny vzorce (IV).

Tento stupeň zahrnuje reakci karbinolové sloučeniny vzorce (III) ve vhodném rozpouštědle s výhodně asi nejméně jedním ekvivalentem vhodného oxidačního prostředku, při dostatečné teplotě a po dostatečně dlouhou dobu pro tvorbu sloučeniny vzorce (IV). Formou obecného návodu lze uvést, že v tomto stupni lze sloučeninu (III) ve vhodném nevodném rozpouštědle uvést do styku s asi jedním molárním ekvivalentem vhodného oxidačního prostředku a směs se zahřívá na teplotu dostatečnou k tvorbě sloučeniny (IV) po dobu asi jedné až šesti hodin. Sloučeninu (IV) je možné z reakční směsi separovat jako stabilní pevnou látku tak, že směs se zalije vhodným nevodným rozpouštědlem a potom se směs zpracuje standardními způsoby zpracování. Příklad standardního zpracování je popsán v příkladu 5. Kromě toho je možné použít sloučeninu (IV) bez



izolace ve stupni 4 a použít ji pro přípravu sloučeniny (V) jak je uvedeno v příkladu 6b.

Výhodné oxidační prostředky pro stupeň (3) zahrnují p-tetrachlorbenzochinon a 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon.

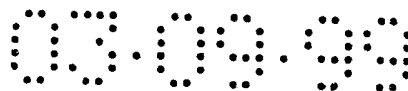
Výhodná rozpouštědla a jejich směsi pro použití ve stupni (3) zahrnují toluen, heptan, ethylacetat, methyl-terc.butylether, tetrahydrofuran, dichlormethan a cyklohexan. Při reakcích, ve kterých se používá 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon je vhodné použití ethanolu a methanolu.

Doby reakce ve stupni (3) závisí na použitém rozpouštědle a teplotě. Výhodná doba reakce ve stupni (3) při použití heptanu/ethylacetatu jako rozpouštědla činí po přidávku oxidačního prostředku asi čtyři až asi šest hodin.

Výhodné rozmezí teplot při přidávání oxidačního prostředku ke sloučenině (III) závisí na použitém rozpouštědle. Výhodné teplotní rozmezí ve stupni (3) při použití heptanu/ethylacetatu jako rozpouštědla je od okolní teploty místnosti na počátku do následné teploty zpětného toku.

#### Stupeň 4. Debenzylace. Příprava sloučeniny vzorce (V).

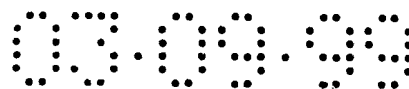
Tento stupeň zahrnuje reakci sloučeniny vzorce (IV) ve vhodném rozpouštědle s vhodnou silnou bazí při teplotě dostatečné k tvorbě sloučeniny vzorce (V). Protože produkt debenzylace hemiaminalu je v závislosti na struktuře P'' aromatický aldehyd nebo keton, musí tento aldehyd nebo keton



být zachycen nebo převeden stykem s vhodným zachycovacím prostředkem na složku, která nereaguje se sloučeninou (V).

Proveditelné jsou tři různé způsoby zachycení aromatického aldehydového nebo ketonický vedlejšího produktu. Podle prvního způsobu, po reakci hemiaminalu (IV) se silnou bází, kdy vznikne sloučenina vzorce (V) a aromaticky aldehydový nebo ketonický vedlejší produkt, se tento vedlejší produkt může redukovat na odpovídající alkohol vhodným redukčním prostředkem; tento způsob umožňuje aby amin (V) byl izolován neutralizací reakční směsi s následnou filtrací. Podle alternativního druhého způsobu, se vedlejší produkt zachytí prostředkem které má vůči vedlejšímu produktu větší afinitu než k volnému aminu (V), například reakcí vedlejšího produktu s hydroxylaminem za tvorby odpovídajícího oximu, nebo výhodněji, reakcí vedlejšího produktu s tosylhydrazidem za tvorby odpovídajícího tosylhydrazonu, přičemž amin (V) je možné izolovat opatrnou úpravou pH roztoku kdy dochází ke krystalizaci nebo vysrážení požadovaného aminového produktu (V). Podle alternativního třetího způsobu, se může vedlejší produkt, je-li to aromatický aldehyd, zachytit prostředkem oxidujícím aldehyd na odpovídající kyselinu, který však nereaguje s aminovou nebo acetylenovou částí sloučeniny (V); takovýmto zachycovacím prostředkem je peroxid vodíku v alkalických podmínkách.

Tento stupeň lze popsat následujícím obecným popisem: sloučenina (IV) ve vodném/organickém rozpouštědle se uvede do styku se silnou bází, výhodně s hydroxidem sodným nebo s hydroxidem draselným na dobu dostatečně dlouhou k iniciaci tvorby sloučeniny (V), načež se přidá vhodný zachycovací prostředek, výhodně tetrahydroboritan sodný, a reakce se nechají probíhat při teplotě dostatečné ke kvantitativní



tvorbě sloučeniny (V) za současné konverze aldehydového nebo ketonického vedlejšího produktu na odpovídající alkohol. Sloučeninu (V) lze separovat z reakční směsi ve formě stabilní pevné látky tak, že se funkce zachycovacího prostředku přeruší a potom se upraví hodnota pH roztoku a provede se standardní zpracování. Příklad standardního zpracování je popsán v příkladu 6. Případně lze sloučeninu (V) použít v syntéze sloučenin vzorce (VI).

Výhodné silné baze pro použití ve stupni (4) zahrnují hydroxid sodný, draselný, lithný nebo vápenatý, rovněž jako alkoxidy kovů. Nejvýhodnější slinou bází je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

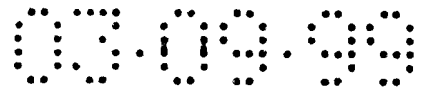
Výhodné zachycovací prostředky jsou ty prostředky, které redukují aromatický aldehydový/ketonický vedlejší produkt na alkohol, ale nereagují s aminem sloučeniny (V) ani s acetylem sloučeniny (V). Výhodný zachycovací prostředek ze skupiny redukujících prostředků je tetrahydroboritan sodný.

Výhodná rozpouštědla pro stupeň (4) zahrnují alkohol smíšený s vodou. Nejvýhodnější rozpouštědlo je methanol a voda.

Výhodné teplotní rozmezí pro přidavek baze ke sloučenině (IV) ve stupni (4) je asi 0 až asi 100 °C; výhodnější teplotní rozmezí je asi 30 až asi 60 °C s následným přidavkem zachycovacího prostředku.

#### Stupeň 5. Cyklizace. Příprava sloučeniny vzorce (VI).

Tento stupeň zahrnuje cyklizaci chirální sloučeniny vzorce (V) způsobem, při kterém se uvede do styku s



cyklizačním prostředkem ve vhodném rozpouštědle a při teplotě dostatečné k tvorbě sloučeniny (VI). Tento stupeň lze popsat následujícím obecným popisem: asi jeden ekvivalent sloučeniny (V) se uvede do styku s asi dvěma ekvivalenty cyklizačního prostředku a směs se míchá asi 20 minut při asi 25 °C dokud reakce kvantitativně neproběhne. Sloučeninu (VI) lze izolovat z reakční směsi ve formě stabilní pevné látky standardními způsoby zpracování. Příklad takového standardního zpracování je popsán v příkladu 7.

Výhodný cyklizační prostředek pro použití ve stupni (5) je fosgen.

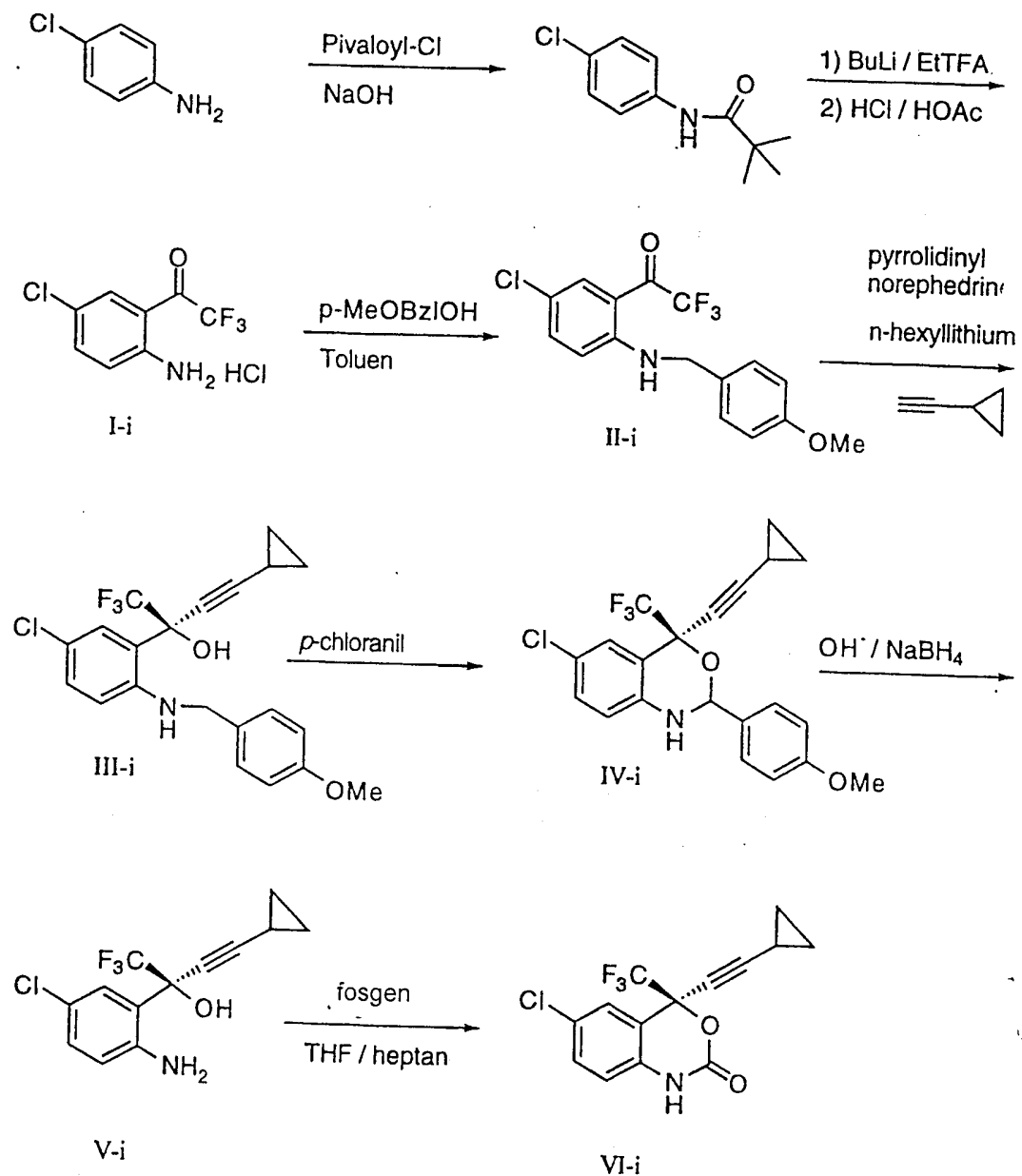
Výhodná rozpouštědla pro použití ve stupni (5) zahrnují heptany, toluen a tetrahydrofuran. Nejvýhodnějším rozpouštědlem je směs heptanů /tetrahydrofuranu.

Výhodné teplotní rozmezí pro přidavek cyklizačního činidla ve stupni (5) je teplota pod nebo okolo 0°C.

Při uváženém výběru složek zahrnutých v reakcích, což si pracovníci v oboru organických syntéz jistě budou vědomi, lze způsob podle vynálezu provést přímočarým způsobem za výtěžků sloučenin vzorců (II), (III), (IV), (V) a (VI).

Předložený vynález lze dále znázornit pomocí schematu 2, kde  $R^2 = H$  v příkladu sloučeniny vzorce (VII).

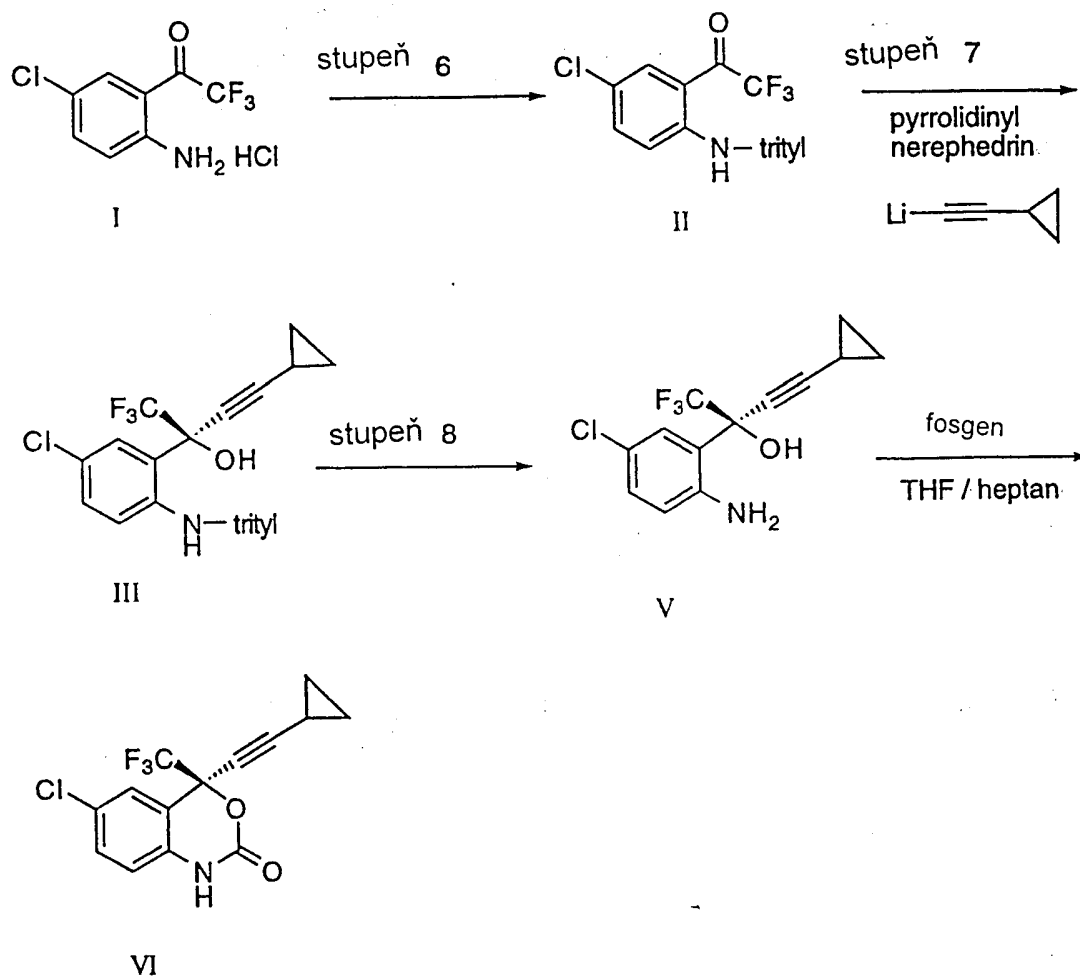
## Schema 2



Způsobům podle vynálezu lze formou příkladu, který vynález nijak neomezuje, lépe porozumět pomocí schematu 3, kde ani  $R^2$  ani  $R^3$  neznamená v příkladu sloučeniny vzorce (VII) H. V tomto schematu jsou podrobně znázorněny další provedení obecného syntetického způsobu pro přípravu sloučenin vzorce (VI) s použitím vůči kyselému prostředí velmi labilní skupiny chránící aminoskupinu. Kromě výtěžků vysokých enantiomerních

přebytků ve stupni chirální indukce lze docílit následně izolace sloučeniny (V) bez chromatografického postupu, jedním způsobem, a za velmi mírných podmínek teploty místnosti.

Schema 3



Stupeň 6. Adice. Příprava sloučeniny vzorce (II) kde substituenty  $R^2$  a  $R^3$  sloučeniny (VII) nebo (VIII) neznamenají H.

Tento stupeň se provede reakcí sloučeniny vzorce (I) po její konverzi na volnou bazi, ve vhodném rozpouštědle a při



vhodné teplotě se sloučeninou vzorce (VII) nebo (VIII), kde ani  $R^2$  ani  $R^3$  neznamená H, v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru, přičemž vzniká sloučenina vzorce (II). Tento stupeň lze popsat následujícím obecným popisem: sloučeninu (I) ve vodném/organickém rozpouštědle při teplotě asi v okolí teploty místnosti lze neutralizovat bazí na pH asi 7, uvést do styku s asi 1 molárním ekvivalentem sloučeniny (VII) nebo (VIII) ve které ani  $R^2$  ani  $R^3$  neznamená H, výhodně s tritylalkoholem, a dále uvést do styku s asi 0,1 až asi 5,0 molárním% vhodného kyselého katalyzátoru a zahřívát na teplotu dostatečnou k tvorbě sloučeniny (II). Sloučeniny (II) pak lze izolovat z reakční směsi jako stabilní pevnou látku standardními způsoby zpracování. Příklad takového standardního způsobu zpracování je popsán v příkladu 11. Případně je možné sloučeninu (II) přímo použít při syntéze sloučenin vzorce (III).

Sloučenina (VII) nebo (VIII) kde ani  $R^2$  ani  $R^3$  neznamená H, znamená výhodně tritylalkohol nebo tritylalkohol substituovaný methoxyskupinou.

Výhodné kyselé katalyzátory použitelné pro stupeň (6) zahrnují HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou. Mezi výhodnější kyselé katalyzátory patří kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová.

Výhodná rozpouštědla a jejich směsi použitelná pro stupeň (6) zahrnují toluen, dioxan, cyklohexan, acetonitril, ethylacetat, dimethoxyethan, 2-propanol a kyselinu octovou.

Výhodné rozmezí teplot pro provedení stupně (1) je v rozmezí od teploty místnosti do asi 120 °C. Jestliže



sloučeninou (VIII) je tritylalkohol, je výhodnější rozmezí teplot od asi 60 do asi 90 °C.

Je nutné si uvědomit, že pracovník zkušený v oboru bude schopný stanovit výhodnou dobu reakce ve stupni 1 v závislosti na teplotě, kyselém katalyzátoru a skupině P. Obecně je doba reakce 0,5 až 12 hodin.

Stupeň 7. Stupeň chirální indukce podle schematu 3 je obdobný jako stupeň chirální indukce podle schematu 1; příklad syntézy sloučeniny vzorce (III) kde P znamená tritylovou skupinu je popsán v příkladu 12.

Stupeň 8. Detritylace. Příprava sloučeniny vzorce (V).

Tento stupeň zahrnuje reakci sloučeniny vzorce (III), kde skupina chránící aminoskupinu je velmi acidolabilní, jako je například tritylová skupina, ve vhodném rozpouštědle, s asi 0,1 až asi 2,0 ekvivalenty vhodné kyseliny při dostatečné mírné teplotě, tak aby vznikla sloučenina vzorce (V). Vedlejší produkt detritylace je aromatický alkohol, který nemusí být následně zachycován jak je uvedeno ve stupni (4) výše uvedeného schematu 1. Sloučeninu (V) je možné separovat z reakční směsi ve formě stabilní pevné látky úpravou pH roztoku a standardními způsoby zpracování. Příklad standardního způsobu zpracování je uveden v příkladu 13. Případně je možné sloučeninu (V) přímo použít pro syntézu sloučenin vzorce (VI).

Akceptovatelné skupiny chránící aminoskupinu ve stupni (8) jsou skupiny jako trityl, p-methoxytrityl, 4,4'-dimethoxytrityl a rovněž netritylové skupiny jako je 2,4-dimethoxybenzyl a 4,4'-dimethoxybenzhydryl. Výhodnou skupinou chránící aminoskupinu je trityl.



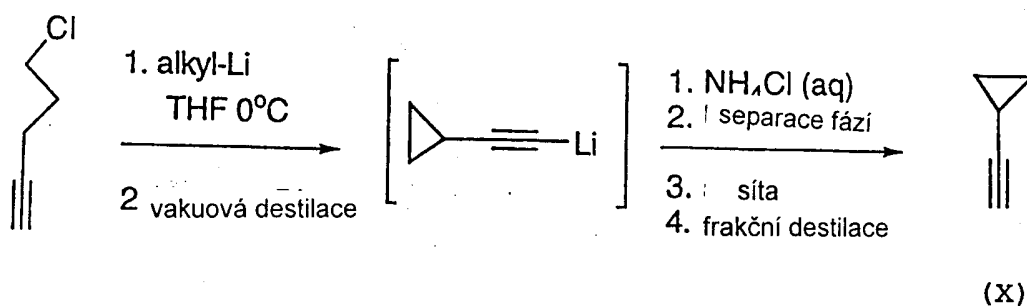
Výhodné silné kyseliny pro stupeň (8) zahrnují HCl, HBr, kyselinu methansulfonovou, kyselinu trifluoroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou. Mezi výhodnější patří HCl a kyselina trifluoroctová.

Výhodná rozpouštědla pro stupeň (8) zahrnují alkylalkoholy, které nemusí být bezvodé, jako jsou methanol, ethanol a propanoly. Nejvýhodnějším rozpouštědlem je methanol.

Výhodná teplota pro přidavek kyseliny ke sloučenině (III) ve stupni (8) je v rozmezí od asi 0 do asi 50 °C; výhodnější teplotní rozmezí je od asi 0 do asi 30 °C.

Příprava cyklopropylacetylenů (X), který je vstupní složkou při přípravě sloučeniny vzorce (III), je znázorněna ve schématu 4.

Schema 4



Příprava cyklopropylacetylenů (X) podle schématu (X) je dále popsána v příkladu 15. Tímto způsobem přípravy cyklopropylacetylenů se docílí asi 100% konverze chlorpentinu a více než 90% výtěžku cyklopropylacetylenů, a je proto možné použít produkt (X) v proudové formě v rozpouštědle pro



přípravu sloučeniny (III).

Následující příklady slouží pouze pro další znázornění vynálezu. Tyto příklady mají vynález pouze dále objasnit, ale vynález nijak neomezují.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Příprava N-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethylpropanamidu.

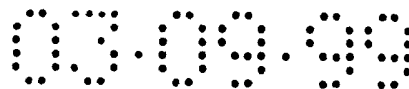
4-chloranilin (52,7 kg, 413 mol) se rozpustí ve směsi terc.butylmethyletheru (180 kg), 30% vodného hydroxidu sodného (61,6 kg, 463 mol) a vody (24,2 kg) a pak se ochladí na 15 °C. Výsledná kaše se uvede během 1 hodiny do styku s trimethylacetylchloridem (52,2 kg, 448 mmol), přičemž teplota se udržuje pod 40 °C. Po 30 minutách míchání při teplotě 30 °C se kaše ochladí na -10 °C a udržuje se při této teplotě 2 hodiny. Produkt se oddělí filtrací, promyje se roztokem voda/methanol 90/10 (175 kg) a vysušením ve vakuu se získá 85 kg (97% výtěžek) titulní sloučeniny ve formě krystalické pevné látky: t.t. 152-153 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, J=9 Hz, 2H), 7,28 (d, J=9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,7, 136,6, 129,1, 128,9, 121,4, 39,6, 27,6.

Příprava N-(4-(fluorfenyl)-2,2-dimethylpropanamidu.

Pracovníkovi zkušenému v oboru organické syntézy bude zřejmé, že k syntéze výše uvedené sloučeniny lze 4-chloranilin snadno nahradit 4-fluoranilinem.

##### Příklad 2

Příprava 4-chlor-2-trifluoracetylanilin-hydrochlorid-hydratu.



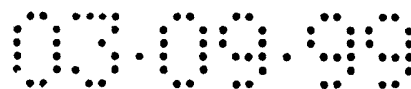
N-(4-chlorfenyl)-2,2-dimethylpropanamid (36,7 kg, 173 mol) se přidá k roztoku TMEDA (20,2 kg, 174 mol) v bezvodém terc.butylmethyletheru (271,5 kg) a ochladí se na -20 °C. K ochlazené kaši se přidá 2,7 N butyllithium v hexanu (101,9 kg, 393 mol) přičemž teplota se udržuje pod 5 °C. Pak se nechá reakce probíhat 2 hodiny při teplotě 0 až 5 °C, potom se roztok ochladí pod -15 °C a nechá se rychle zreagovat s ethyl-trifluoracetatem (34,5 kg, 243 mol). Po 30 minutách se získaný roztok vlije do 3 N HCl (196 l, 589 mol) přičemž teplota se udržuje pod 25 °C. Odstraní se vodná fáze, organický roztok se zahustí destilací na asi 200 l rozpouštědla. Přidá se kyselina octová (352 kg) za současného oddestilování 325 kg rozpouštědla při vakuu 100 mm. Roztok se ochladí na 30 °C a přidá se 12 N HCl (43,4 kg, 434 mol), načež se směs zahřívá 4 hodiny při 65 až 70 °C. Výsledná kaše se ochladí na 5 °C, produkt se oddělí filtrací, promyje se ethylacetatem (50,5 kg) a vysušením ve vakuu se získá 42,1 kg (87 %) titulní sloučeniny ve formě bílé, krystalické pevné látky: t.t. 159-162 za rozkladu; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,65-7,5 (komplex, 2H), 7,1 (d, J=8 Hz, 1H), 7,0 (br s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -69,5.

Pracovníkovi zkušenému v oboru organické syntézy bude zřejmé, že ethyl-trifluoracetat uvedený výše lze snadno nahradit CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et nebo CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et a syntetizovat tak další homology.

#### Příklad 3-a

Příprava 4-chlor-2-trifluoracetylanilinu.

4-chlor-2-trifluoracetylanilin-hydrochlorid-hydrát (17,1 g, 62 mmol) se míchá ve směsi toluenu (100 ml) a vody (50 ml).



Směs se pak zneutralizuje na pH 7 nasyceným NaHCO<sub>3</sub>. Organická fáze se pak zahustí ve vakuu a rekrystalizací zbytku z heptanu se získá 12,5 g (91 %) titulní sloučeniny ve formě žlutých jehliček: t.t. 98-99 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (t, J=2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2, 9 Hz, 1H), 6,7 (d, J=9 Hz, 1H), 6,44 (br s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180,0, 151,6, 136,9, 130,1, 120,9, 119,0, 116,8, 111,4; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -70,3.

### Příklad 3

Příprava N-((4'-methoxy)benzyl)-4-chlor-2-trifluoracetyl-anilinu. Sloučenina (II-i).

Ke kaši 4-chlor-2-trifluoracetylanilin-hydrochlorid-hydratu (40,0 kg, 144 mol) v toluenu (140 kg) a ve vodě (50 l) se přidá 30% NaOH (18 kg) a pH se tak upraví na 7. Vodná fáze se odstraní a přidá se 4-methoxybenzylalkohol (20 kg, 144 mol) a TsOH (1,0 kg, 5,3 mol). Pak se roztok zahřeje na teplotu zpětného toku a provede se azeotropní destilace voda/toluen (30 l). Pak se roztok ochladí na teplotu místnosti a promyje se nasyceným solným roztokem (80 kg). Organický roztok se zahustí ve vakuu na objem 35-40 l a pak se zředí THF (52 kg). Podíl titulní sloučeniny v hmotnostních procentech v toluenu/THF, vypočtený pomocí HPLC je 43 %. Analýza HPLC vztažená na hmotnostní procenta ukazuje výtěžek 47,7 kg (96 %). Vzorek pro analýzu se získá odstraněním rozpouštědla ve vakuu a rekrystalizací z heptanu: t.t. 82-84 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 7,74 (d, J=2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=2, 9 Hz), 7,24 (d, J=8 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8 Hz, 2H), 6,75 (d, J=9 Hz, 1H), 4,43 (d, J=6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180,5, 159,2, 151,9, 137,4, 130,8, 128,9, 128,4, 119,9, 117,0, 114,5, 111,3, 55,3, 46,6.



#### Příklad 4

##### Příprava

(S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-[(4-methoxyfenyl)methyl]-  
-amino] $\alpha$ -(trifluormetehyl)vbenzenmethanolu. Sloučenina  
(III-i).

K roztoku (1R,2S)-pyrrolidinylnorefedrinu v toluenu (80 kg obsahující 60,7 mol (1R,2S)-pyrrolidinylnorefedrinu) se přidá trifenylmethan (100 g). Pak se roztok zahustí ve vakuu na asi polovinu původního objemu. Přidá se bezvodý THF (35 kg) a roztok se ochladí s pomocí chladicího pláště na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Když se teplota zvýší na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , přidá se hexyllithium (33 % hmotnostních v hexanech, 33,4 kg, 119,5 mol) přičemž teplota se udržuje pod  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . K získanému červenému roztoku se přidá roztok cyklopropylacetyleny (30 % hmotnostních v THF/hexanech/toluenu; přídavek obsahuje asi 4 kg, 65 mol cyklopropylacetyleny), přičemž interní teplota se udržuje pod  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Výsledný roztok se ponechá 1 hodinu při teplotě  $-45$  až  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . K chladnému roztoku se přidá roztok N-((4'-methoxy)-benzyl)-4-chlor-2-trifluoracetylanilinu (43 % hmotnostních v THF/toluenu; roztok obsahuje asi 140 kg, 28,8 mol N-((4'-methoxy)benzyl)-4-chlor-2-trifluoracetylanilinu) přičemž reakční teplota se udržuje pod  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po ponechání směsi po dobu 1 hodiny při teplotě  $-43 \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  se reakční směs zalije 140 kg 1N HCl, předem ochlazenými na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Organická vrstva se oddělí a dvakrát se extrahuje 25 kg podíly 1N HCl, 2krát 40 kg vody, pak se zahustí ve vakuu na objem asi 29 l. Potom se přidá toluen (47 kg) a roztok se zahustí na objem 28 až 30 l. Do směsi se vnese heptan, směs se ochladí na  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  a udržuje se při této teplotě 4 hodiny. Pak se produkt odfiltruje, promyje dvakrát 10 kg podíly heptanu a vysušením ve vakuu se získá 10 kg (85 %) titulní sloučeniny ve formě špinavě bílé pevné látky: t.t.  $163-165\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +8,15^{\circ}$  (c 1,006, MeOH);



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (br s, 1H), 7,23 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7,13 (dd,  $J=3, 9$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6,59 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,76 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,9, 145,5, 130,6, 130,3, 130,2, 128,6, 125,9, 122,0, 121,6, 119,5, 114,8, 114,1, 94,0, 75,2, 74,7, 70,6, 55,3, 48,0, 8,6, 8,5, -0,6;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -80,19.

### Příklad 5

Příprava (S)-6-chlor-4-(cyklopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluormethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-3,1-benzoxazinu.  
Sloučenina (IV-i).

K roztoku heptanu (295,5 kg) a ethylacetatu (32,5 kg) se přidá p-chloranil (57 kg, 232 mol) a (S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-[(4-methoxyfenyl)methyl]amino]- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzenmethanol (89 kg, 217 mol). Tato směs se zahřívá při teplotě zpětného toku za dokonalého promíchávání 5,5 hodiny a pak se zředí ethylacetatem (64,1 kg) a ochladí se na 30 °C. Tetrachlor-p-hydrochinon se odfiltruje a promyje se směsí heptanu (104,7 kg) a ethylacetatu (31 kg). Filtrát se částečně zahustí oddestilováním 260 l rozpouštědla, pak se zředí heptanem (177 kg) a ochladí se na -10 až -15 °C. Výsledná kaše se zfiltruje a produkt se promyje heptanem (41 kg) a vysuší se na filtru na obsah menší než je 20 % hmotnostních heptanu (při stanovení ztrátou sušením). Výtěžek sloučeniny (IV) vypočtený na základě HPLC je 71 kg (80 %). Vzorek pro analýzu se získá triturací vzorku s 1 N NaOH a potom rekrystalizací ze směsi hexan/ethylacetat: t.t. 130-131,7 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,46 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,0 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,52-1,47 (m, 1H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  160,3,



143,8, 129,6, 129,3, 128,9, 125,8, 123,1, 121,7, 118,1, 117,8, 113,8, 93,6, 80,9, 74,1, 70,3, 55,2, 8,5, 8,4, -1,07;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -157,5.

#### Příklad 6

Příprava sloučeniny (V-i): (S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-amino- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzenmethanol.

Surový (S)-5-chlor-4-(cyklopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluormethyl)-2-(4'-methoxyfenyl)-3,1-benzoxazin (71 kg počítáno na vysušenou surovinu) se vnese do směsi methanolu (301 kg), 30% NaOH (121 kg) a vody (61 l). Směs se ohřeje na 60 °C tak aby vznikl čirý roztok a potom se ochladí na 30 °C. K methanolickému roztoku se během 20 minut přidá roztok tetrahydroboritanu sodného (3,2 kg, 84,2 mol) v 0,2 N NaOH, přičemž teplota se udržuje pod 35 °C. Po 30 minutách se přebytek tetrahydroboritanu odstraní acetonem (5,8 kg) a roztok se zředí vodou (175 l) a potom se zneutralizuje kyselinou octovou na hodnotu pH 8 až 9. Výsledná kaše se ochladí na asi 0 °C, zfiltruje se, a produkt se promyje vodou a pak se vysuší ve vakuu při 40 °C. Surový produkt se znovu uvede do kašovité formy směsí toluenu (133 kg) a heptanů (106 kg) na počátku při teplotě 25 °C a potom za chlazení pod -10 °C. Produkt se pak odfiltruje, promyje se heptany (41 kg) a vysušením ve vakuu při 40 °C se získá 44,5 kg (88 %) špinavě bílého/světle žlutého krystalického pevného produktu. Vzorek pro analýzu se získá rekrystalizací z terc.butylmethyl-etheru/heptanu: t.t. 141-143 °C;  $[\alpha]^{25}_D$  -28,3° (c 0,106, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d, J=2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 6,61 (d, J=9 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 1,44-1,35 (m, 1H), 0,94-0,78 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  146,7, 129,4, 129,0, 124,3, 118,4, 118,07, 118,05, 92,3, 72,6, 71,0, 8,2, 8,1, -1,1;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,



$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -80,5.

#### Příklad 6b

Příprava sloučeniny (V-i) ze sloučeniny (III-i) bez izolace sloučeniny (IV-i) v předcházejícím stupni syntézy:  
(S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-amino- $\alpha$ -(trifluormethyl)-benzenmethanol.

Ke kaši DDQ (9,42 g, 41,5 mmol) v terc.butylmethyletheru (33 ml) se při 10 °C přidá roztok (S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-[(4-methoxyfenyl)methyl]amino- $\alpha$ -(trifluormethyl)-benzenmentanolu (16,38 g, 40 mmol). Po 5 minutách se vzniklá kaše zfiltruje při teplotě 30 °C a získaný pevný podíl se promyje s 5 ml terc.butylmethyletheru. Filtrát se promyje 5% vodným hydrogensířičitanem sodným a potom se částečně zahustí oddestilováním 70 ml rozpouštědla. Pak se přidá methanol (25 ml) a potom se 25 ml rozpouštědla. Potom se přidá methanol (25 ml) a 6 N NaOH a opět se oddestiluje 20 ml rozpouštědla. Pak se přidá 4 N NaOH (26 ml) a směs krátce ohřeje na 58 °C a potom se ochladí na 30 °C. Přidá se roztok tetrahydroboritanu sodného (0,60 g, 15,9 mmol) v 0,5 N NaOH (6 ml). Po 15 minutách se přidá voda (45 ml) a potom aceton (1 ml). Po 0,5 hodině se přidá kyselina octová (12 ml, 210 mmol) k úpravě pH na 7,5. Získaná kaše se ochladí na asi 0 °C, zfiltruje se, produkt se promyje vodou a potom se vysuší ve vakuu při 40 °C. Surový produkt se znovu uvede do formy kaše s methylcyklohexanem při teplotě místnosti, kaše se ochladí na asi 0 °C a zfiltruje se. Další čištění tohoto produktu se provede rekrystalizací z terc.butylmethyletheru/hexanů a získá se tak 9,95 g (86 %) bílého pevného produktu. Fyzikální charakteristické parametry tohoto produktu jsou stejné jako u produktu připraveného dvoustupňovým způsobem (p-chloranil/ $\text{NaBH}_4$ ) (viz příklad 6, výše).



### Příklad 7

Příprava (S)-6-chlor-4-(cyklopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluormethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-onu. Sloučenina (VI-i).

(S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-amino- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzenmethanol (15,7 kg, 54,3 mol) se rozpustí ve směsi heptanů (32 kg) a THF (52 kg) při teplotě pod  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se přímo pod hladinu zavádí asi 1 hodinu fosgen ( $\approx 8,0$  kg, 80 mol), přičemž teplota se udržuje pod  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Získaná kaše se ohřeje na  $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a udržuje se při této teplotě 1 hodinu. Pak se přidá methanol (6,5 kg, 203 mol) a roztok se míchá asi 30 minut. Potom se přidají heptany (97 kg) a  $\approx 140$  l rozpouštědla se oddestiluje za sníženého tlaku. Přidají se heptany (97 kg) a THF (22 kg), roztok se promyje 5% vodným hydrogenuhličitanem sodným (15 l) a potom vodou (15 l). Pak se roztok ohřeje na  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  zfiltruje se do připraveného reaktoru, načež se přidá další 40 kg podíl heptanů použitých k promytí. Potom se roztok zahustí za sníženého tlaku, zředí se heptany (22 kg) a ochladí se na teplotu pod  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Produkt se odfiltruje, promyje se heptany (37 kg) a vysušením ve vakuu při  $90\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$  se získá 16,0 kg (95 %) špinavě bílého až slabě nažloutlého pevného produktu. HPLC: 99,8 plošných %; t.t.  $139\text{--}141\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -94,1^{\circ}$  (c 0,300, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 7,54 (dd,  $J=2,5, 7$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=2,5$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J=7$  Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  146,23, 134,71, 132,04, 126,93, 126,57, 122,24, 116,83, 114,08, 95,63, 77,62, 65,85, 8,48, 8,44, -1,32;  $^{19}\text{F NMR}$  (282MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -81,1.

### Příklad 8

Příprava N-((3',4-dimethoxy)benzyl)-4-chlor-2-trifluoracetylanilinu.



Do propanolu se vnese 4-chlor-2-trifluoracetylanilin (4,96 g, 40 mmol) a 3,4-dimethoxybenzylalkohol (7,39 g, 44 mmol). Přidá se TsOH (76 mg, 0,4 mmol) a směs se zahřívá 3,5 hodiny při 60 °C. Pak se roztok zahustí ve vakuu na 1/2 původního objemu, zředí se vodou (10 ml) a míchá se při teplotě místnosti. Získaná kaše se zfiltruje a vysušením produktu ve vakuu při 30 °C se získá 10,16 g (68 %) titulní sloučeniny ve formě žlutého prášku. Vzorek pro analýzu se získá rekrytalizací z acetonitrilu: t.t. 82-84 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (br s, 1H), 7,75 (br t, J=2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6,8 (d, J=8 Hz, 3H), 6,75 (d, J=8 Hz, 1H), 4,43 (d, J=5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 179,9, 151,9, 149,4, 148,7, 137,4, 130,8, 130,8, 130,7, 129,4, 119,4, 114,5, 111,5, 111,4, 110,3, 56,1, 56,0, 47,0; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -69,61.

#### Příklad 9

Příprava (S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-[(3,4-dimethoxyfenyl)methyl]-amino]- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzen-methanolu

Roztok (1R,2S)-pyrrolidinylnorefedrinu (254 g, 213 mmol) o koncentraci 17,2 % hmotn. se zahustí oddestilováním 160 ml rozpouštědla při atmosferickém tlaku. Pak se přidá trifenylmethan (0,2 g, 0,8 mmol) a roztok se ochladí na teplotu místnosti. Pak se přidá THF (130 ml) a roztok se ochladí na -20 °C. Potom se přidá hexyllithium (2,0 M roztok v hexanu, 203 ml, 0,406 mol) přičemž teplota se udržuje pod 0 °C. Barva roztoku se po přidavku 108 ml změni na červenou. Pak se přidá do odbarvení 16% (hmotn.) roztok cyklopropylacetylenu (103 g, 0,25 mol). Tento roztok se míchá při teplotě -5 až 0 °C 20 minut a pak se ochladí na -45 °C a při této teplotě se



přidá N-((3',4'-dimethoxy)benzyl-4-chlor-2-trifluoracetyl-anilin (29,7 g, 81,8 mmol) předem rozpuštěný v 50 ml THF. Po 1 hodině při teplotě 45 °C se reakce přeruší vlitím směsi do 2 N HCl (400 ml). Organická vrstva se dvakrát promyje 2 N HCl (100 ml) a směs se zahustí ve vakuu. Přidá se toluen (150 ml) a směs se zahustí na objem 80 ml. Přidá se heptan (100 ml) a složení rozpouštědel (stanovené GC analýzou) t.j. heptanu:toluenu se upraví na 60:40 přidavkem 43 ml toluenu. Po krystalizaci se produkt odfiltruje a rekrystalizuje se toluenu:heptanu v poměru 3:1, a získá se tak 23,1 g (64 %) titulní sloučeniny ve formě světle žlutého pevného produktu: t.t. 128-129,5 °C;  $[\alpha]^{25}_D +11,00^\circ$  (c 0,300, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (m, 1H), 7,13 (dd, J=9, 3 Hz, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,58 (d, J=9 Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,90-0,74 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  148,8, 147,8, 146,3, 131,4, 129,8, 129,4, 124,3, 119,1, 118,9, 118,2, 113,4, 111,8, 110,9, 92,7, 73,8, 70,9, 55,5, 55,3, 46,5, 8,2, 8,1, -1,1;  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -80,0.

#### Příklad 10

Příprava (S)-6-chlor-4-(cyklopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluormethyl)-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3,1-benzoxazinu.

K roztoku (S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-[(3,4-dimethoxyfenyl)methyl]-amino]- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzen-methanolu (2,68 g, 6,1 mmol) v methanolu (10 ml) se při teplotě 40 °C přidá DDQ (1,40 g, 6,1 mmol). Získaná kaše se chladí 30 minut v ledové lázni a zfiltruje se. Produkt se promyje 5 ml chladného methanolu a vysušením ve vakuu se získá 2,36 g (88 %) titulní sloučeniny: t.t. 172-175 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (s, 1H), 7,18 (dd, J=2, 9 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, J=7 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9



Hz, 1H), 5,62 (d, J=4 Hz, 1H), 4,33 (d, J=4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,90-0,72 (komplex, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,1, 149,3, 141,5, 129,9, 129,7, 127,3, 125,4, 125,0, 121,2, 120,8, 119,7, 119,0, 111,0, 109,7, 93,5, 81,4, 70,3, 56,0, 8,7, -0,4;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -79,2.

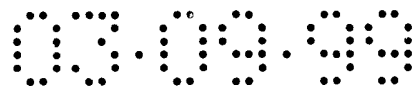
#### Příklad 11

Příprava N-trifenylmethyl-4-chlor-2-trifluoracetylanilinu.  
Způsob A.

4-chlor-2-trifluoracetylanilin (22,4 g, 100 mmol), tritylchlorid (30,0 g, 107 mmol), triethylamin (11,6 g, 115 mmol) a DMAP (0,5 g, 4 mmol) se rozpustí v DMF (50 ml) a směs se udržuje 14 hodin při teplotě 60 °C. Získaná kaše se ochladí na teplotu místnosti, zředí se 20 ml vody a filtrací se získá 35,9 g (77 %) titulní sloučeniny. Vzorek pro analýzu se získá rekrystalizací z acetonitrilu: t.t. 165-167 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,4 (br s, 1H), 7,71 (br t, J=2 Hz, 1H), 7,3 (br s, 15H), 6,9 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6,27 (d, J=8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180,5, 151,2, 144,1, 135,7, 130,7, 130,6, 129,2, 128,9, 128,7, 128,6, 128,5, 128,2, 128,0, 127,7, 127,5, 122,9, 120,3, 119,3, 119,1, 115,2, 112,3, 111,3, 71,9;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -69,5.

Příprava N-trifenylmethyl-4-chlor-2-trifluoracetylanilinu.  
Způsob B.

4-chlor-2-trifluoracetylanilin-hydrochlorid-hydrát (84,4 g, 304 mmol), cyklohexan (350 ml), MTBE (95 ml) a voda (100 ml) se promísí při teplotě místnosti. Získaná kaše se zneutralizuje 30 ml 10 N NaOH. K organické fázi se přidá tritylalkohol (91,0 g, 350 mmol) a TsOH (0,36 g, 1,9 mmol).



Směs se zahřeje na teplotu zpětného toku a oddestiluje se 300 ml rozpouštědla. Přidá se acetonitril (350 ml) a diisopropylethylamin (0,5 ml) a pokračuje se v destilaci za oddestilování dalších 220 ml rozpouštědla. Pak se roztok ochladí v ledové lázni a filtrací se získá 126,5 g (89 %) produktu, který vykazuje stejné spektrální a fyzikální hodnoty jaké byly zjištěny u vzorku připraveného způsobem A.

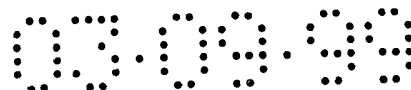
#### Příklad 12

Příprava 5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-trifenylmethyl]-amino]- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzenmethanolu

K roztoku cyklopropylacetyleny (3,15 g, 48 mmol) a (1R,2S)-pyrrolidinylnorefedrinu (10,9 g, 53 mmol) v THF (50 ml) se přidá 2 N hexyllithium (46 ml, 92 mmol), přičemž teplota se udržuje pod 0 °C. K tomuto aniontovému roztoku se přidá N-trifenyl-methyl-4-chlor-2-trifluoracetylanilin (9,32 g, 20 mmol) rozpuštěný v THF (20 ml), směs se udržuje 1 hodinu při teplotě -45 až -50 °C, a pak se reakce přeruší přidávkem 1 N kyseliny citronové (92 ml). Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a zahustí se na olej. Krystalizací ze směsi heptan/toluen se získá 6,34 g (60 %) titulní sloučeniny: t.t. 180-182 °C;  $[\alpha]^{25}_D +7,77^\circ$  (c 1,004, CH<sub>3</sub>CN); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,53 (d, J=2 Hz, 1H), 7,4-7,1 (komplex, 16H), 6,67 (dd, J=2,7 Hz, 1H), 6,05 (d, J=7 Hz, 1H), 3,17 (br s, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,72 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143,7, 129,1, 129,0, 128,8, 128,1, 126,9, 126,0, 122,2, 120,7, 118,7, 118,3, 94,7, 74,0, 71,6, 70,2, 8,4, 8,3, -0,8; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -79,9.

#### Příklad 13

Příprava (S)-5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-amino- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzenmethanolu. Jednostupňová debenzylace.

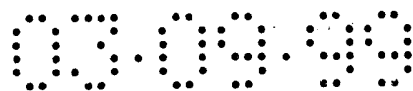


5-chlor- $\alpha$ -(cyklopropylethynyl)-2-(trifenylmethyl)-  
-amino- $\alpha$ -(trifluormethyl)benzenmethanol (5,32 g, 10 mmol), se  
rozpustí v methanolu (25 ml) a nechá se reagovat s 12 N HCl  
(0,5 ml) při teplotě místnosti. Po 15 minutách se přidá 2 N  
NaOH (2 ml) a voda (20 ml). Vodně-methanolický roztok se pak  
extrahuje cyklohexanem (22 ml) a potom hexany (20 ml) a pak se  
směs částečně zahustí ve vakuu a zneutralizuje se kyselinou  
octovou na pH 7. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a  
vysušením se získá 2,65 g (92 %) produktu; t.t. 140-143 °C.  
Výsledky stanovené spektroskopii jsou shodné s výsledky  
produktu připraveného podle příkladu 6.

#### Příklad 14

Syntéza (1R,2S)-pyrrolidinylnorefedrinu.

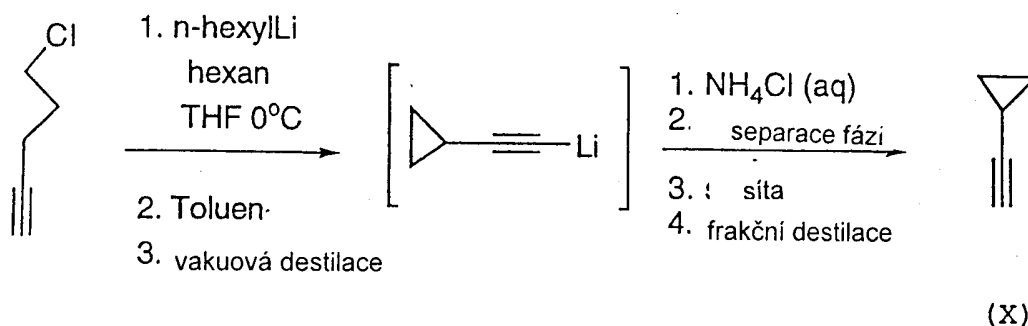
Ke směsi butanolu (227 kg), vody (144 kg) a uhličitanu  
draselného (144 kg, 1043 mol), se přidá (1R,2S)-norefedrin  
(68,6 kg, 454 mol). Tato směs se zahřeje na 90 °C a pak se  
během 2 hodin přidá 1,4-dibrombutan (113,4 kg, 525 mol).  
Reakční směs se pak zahřívá 5 hodin při teplotě zpětného toku  
a pak se ochladí na 40 °C. Přidá se voda (181 kg) a při  
teplotě 30 °C se fáze oddělí. K organické fázi se přidá 12 N  
HCl (54,3 kg, 543 mol). Roztok se pak zahřeje na teplotu  
zpětného toku a při 200 až 300 mm se oddestiluje 150 l  
destilátu. Pak se přidá toluen (39,5 kg) při teplotě 70 °C a  
získaná kaše se ochladí na 0-5 °C aby došlo ke krystalizaci.  
Produkt se oddělí, promyje se dvakrát toluenem (vždy 39 kg  
podíly) a vysušením v proudu dusíku se získá 83,6 kg titulní  
sloučeniny ve formě hydrochloridové soli. Tato hydrochloridová  
sůl se spojí s toluenem (392 kg) a vodou (42 kg) a směs se  
zpracuje s 30% NaOH (asi 55 kg, 414 mol) tak aby hodnota pH  
byla vyšší než 12. Po odstranění spodní vodné fáze se



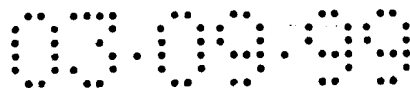
organická fáze částečně zahustí oddestilováním 140 l rozpouštědla a získá se tak 20 % (hmotn.) roztok titulní sloučeniny v toluenu. Vypočítaný výtěžek je 50 kg (75 %). Vzorek pro analýzu se získá zahuštěním toluenového roztoku ve vakuu a potom rekrystalizací z heptanu: t.t. 46-48 °C.

### Příklad 15

Příprava cyklopropylacetylenu (X).



Směs 5-chlor-1-pentinu (23,0 kg, 224 mol) a bezvodého THF (150 kg) se ochladí na -20 °C. Ke směsi se přidá hexyllithium (2,3 ekv.; 158 kg 30% (hmotn.)) v hexanu a to rychlosti neumožňující zvýšení teploty nad 5 °C (asi 2 hodiny). Během doby přidávání druhé poloviny přídatku hexyllithia se musí teplota udržovat nad -5 °C aby se zabránilo akumulaci organolithia a nebezpečné reakci s exotermním průběhem. Pak se reakční směs ponechá 2 hodiny při -5 až 0 °C až analýza GC prokáže alespoň 99% konverzi. Pak se přidá toluen (35 až 40 kg) a reakční směs se zahustí ve vakuu až na snížení původního objemu na  $\approx 1/3$ . Směs se během zahušfování zahřívá (na  $\approx 40$  °C) tak, aby se docílilo vhodné rychlosti destilace. Směs se pak ochladí na 15 až -20 °C a přidá se roztok chloridu amonného (11 až 12 kg) v 50 až 60 l vody takovou rychlostí, aby se teplota nezvýšila nad 10 °C. Po oddělení vodné vrstvy (asi 70 kg) se reakční směs nechá cirkulovat kolonou obsahující 15 kg 3A molekulového síta dokud obsah vody

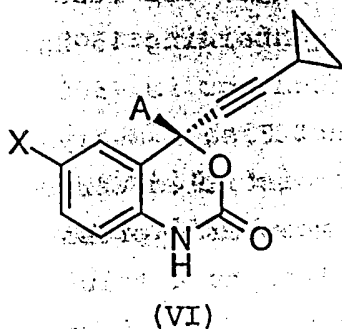


stanovený způsobem dle Karl Fishera není  $\approx 300$  ppm nebo nižší. Vysušený organický roztok se pak destiluje vkoloně plněné ocelovou vlnou, při atmosferickém tlaku za oddělení cyklopropylacetyleny v roztoku THF/toluenu/hexanu. Vypočtený výtěžek je 14,0 kg.

Ačkoliv předložený vynález je popsán pomocí specifických provedení, tato podrobná provedení tento vynález nijak neomezují. Jsou možná další ekvivalentní provedení, změny a modifikace aniž by došlo k odchýlení od myšlenky a rozsahu vynálezu, a je třeba chápat, že tato ekvivalentní provedení jsou součástí předloženého vynálezu. Předložený vynález lze realizovat dalšími specifickými způsoby aniž by byl porušen princip nebo základní atributy vynálezu, a v této souvislosti je zapotřebí řídit se připojenými patentovými nároky vymežujícími rozsah vynálezu.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob pro asymetrickou syntézu sloučeniny obecného vzorce (VI):



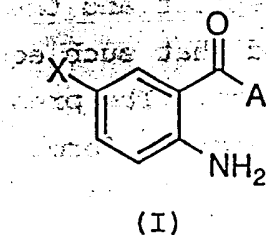
kde

X znamená Cl nebo F, a

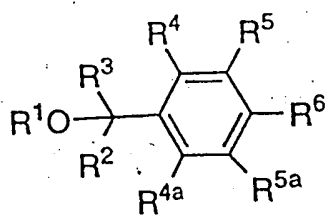
A znamená  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$  nebo  $-C_3F_7$ ;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje:

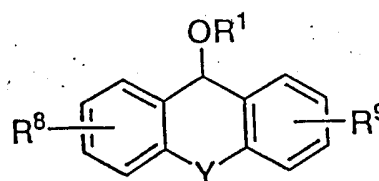
(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I):



do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) nebo se sloučeninou obecného vzorce (VIII):



(VII)



(VIII)

kde

$R^1$  znamená H,  $C_1$ -6alkylovou skupinu nebo  $C_1$ -6alkylkarbonylovou skupinu,

$R^2$  znamená H,

$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

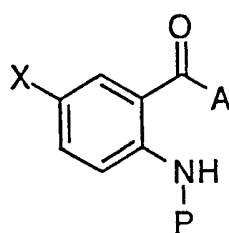
$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  a  $R^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkoxy a  $C_1$ -6alkylthio,

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkoxy a  $C_1$ -6alkylthio;

Y znamená  $-(CH_2)_n$  nebo 0, a

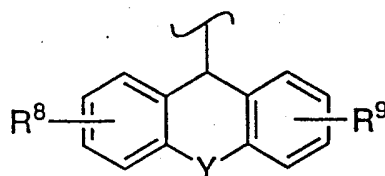
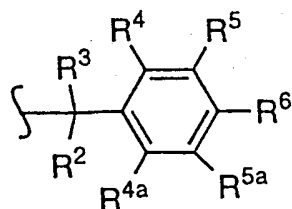
n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II):



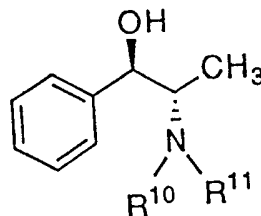
(II)

kde P, skupina chránící aminoskupinu, znamená



nebo

(2)(a) uvedení sloučeniny obecného vzorce (IX):

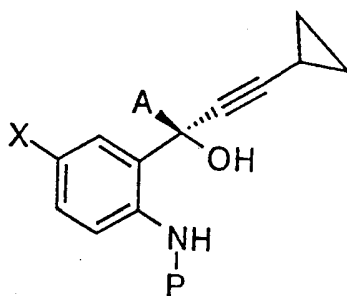


(IX)

kde  $R^{10}$  a  $R^{11}$  nezávisle znamenají  $C_{1-4}$ alkylovou skupinu, nebo  $-NR^{10}R^{11}$  znamená skupinu zahrnující pyrrolidinyl, piperidinyl nebo morfolinyl;

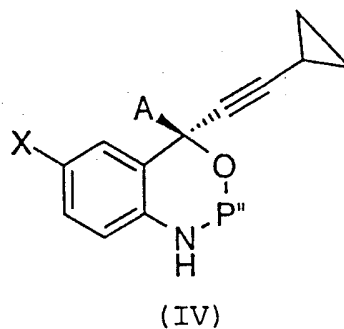
do styku s alkyllithiem a s cyklopropylacetylenem za vzniku směsi sloučeniny (IX) a cyklopropylacetylidu lithného, a

(b) uvedení směsi ze stupně (2)(a) do styku se sloučeninou obecného vzorce (II) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (III):

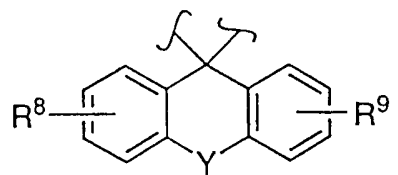
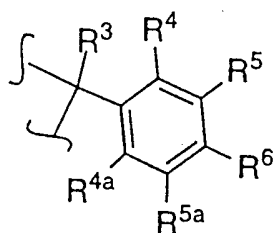


(III)

(3) uvedení sloučeniny obecného vzorce (III) do styku s vhodným oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (IV):

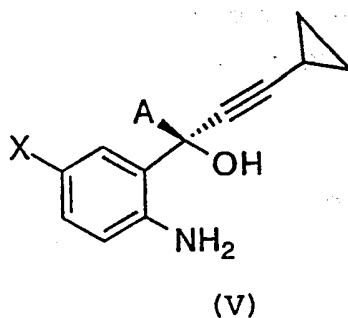


kde P'' znamená



nebo

(4) uvedení sloučeniny vzorce (IV) do styku s vhodným štěpícím prostředkem, v přítomnosti vhodného zachycovacího prostředku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V):



; a

(5) uvedení sloučeniny obecného vzorce (V) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VI).

2. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného

vzorci (VI)

kde

X znamená Cl, a A znamená  $-CF_3$ ;

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že zahrnuje

(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I) do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) kde:

$R^1$  znamená H,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu nebo  $C_{1-6}$ alkylkarbonylovou skupinu,

$R^2$  znamená H,

$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ , a  $R^6$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a  $C_{1-6}$ alkylthio, a

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a  $C_{1-6}$ alkylthio;

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II);

(2) (a) uvedení 1R,2S-pyrrolidinylnorefedrinu do styku s n-hexyllithiem a cyklopropylacetylenem za tvorby směsi 1R,2S-pyrrolidinylnorefedrinu a cyklopropylacetylidu lithného, a

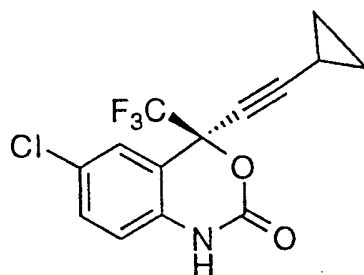
(b) uvedení do styku směsi ze stupně (2)(a) se sloučeninou obecného vzorce (II) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (III);

(3) uvedení sloučeniny obecného vzorce (III) do styku s vhodným oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (IV);

(4) uvedení sloučeniny obecného vzorce (IV) do styku s vhodným štěpícím prostředkem, v přítomnosti vhodného zachycovacího prostředku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V); a

(5) uvedení sloučeniny obecného vzorce (V) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VI).

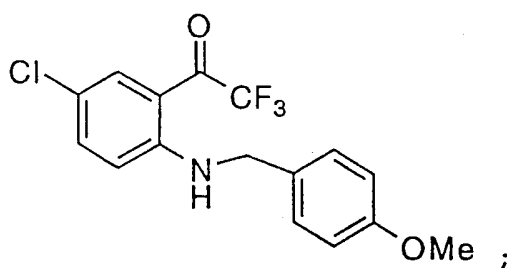
3. Způsob podle nároku 2 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i)



(VI-i)

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že zahrnuje

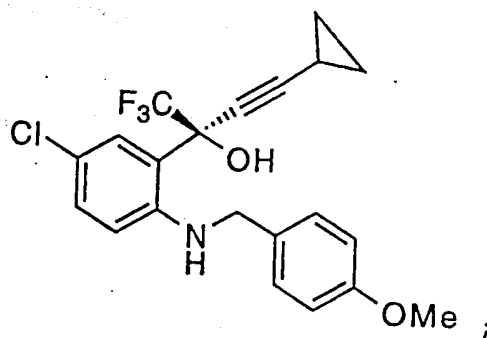
(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I), kde X znamená Cl a A znamená trifluormethylovou skupinu do styku s p-methoxybenzylalkoholem v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny vzorce (II-i):



(II-i)

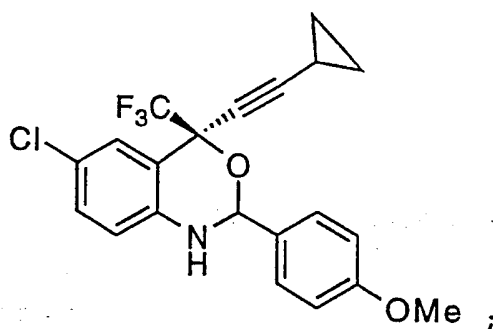
(2) (a) uvedení 1R,2S-pyrrolidinylnorefedrinu do styku s n-hexyllithiem a cyklopropylacetylenem za tvorby směsi 1R,2S-pyrrolidinyl-norefedrinu a cyklopropylacetylidu lithného, a

(b) uvedení směsi ze stupně (2)(a) do styku se sloučeninou vzorce (II-i) za vzniku sloučeniny vzorce (III-i);



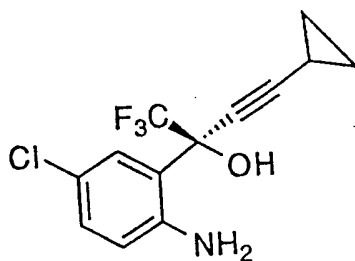
(III-i)

(3) uvedení sloučeniny vzorce (III-i) do styku s vhodným oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny vzorce (IV-i):



(IV-i)

(4) uvedení sloučeniny vzorce (IV-i) do styku s vhodným štěpícím prostředkem, v přítomnosti vhodného zachycovacího prostředku, za vzniku sloučeniny vzorce (V-i):



; a

(V-i)

(5) uvedení sloučeniny vzorce (V-i) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny vzorce (VI-i).

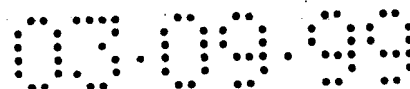
4. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (VI) v y z n a ě u j í c í s e t í m , že

vhodný kyselý katalyzátor zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu trichloroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou,

vhodný oxidační prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující: MnO<sub>2</sub>, 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon, p-tetrachlorbenzochinon, o-tetrachlorbenzochinon a jodosobenzen-diacetat,

vhodný štěpící prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující: C<sub>1-4</sub>alkoxid sodný, C<sub>1-4</sub>alkoxid lithný, C<sub>1-4</sub>alkoxid draselný, NaOH, LiOH, KOH a Ca(OH)<sub>2</sub>,

vhodný zachycovací prostředek je NaBH<sub>4</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, hydroxylamin, tosylhydrazid nebo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a



vhodný cyklizační prostředek je fosgen.

5. Způsob podle nároku 2 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a ě u j í c í s e t í m , že

vhodný kyselý katalyzátor zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu trichloroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou,

vhodný oxidační prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující: MnO<sub>2</sub>, 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon, p-tetrachlorbenzochinon, o-tetrachlorbenzochinon a jodosobenzen-diacetat,

vhodný štěpící prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující: C<sub>1-4</sub>alkoxid sodný, C<sub>1-4</sub>alkoxid lithný, C<sub>1-4</sub>alkoxid draselný, NaOH, LiOH, KOH a Ca(OH)<sub>2</sub>,

vhodný zachycovací prostředek je NaBH<sub>4</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, hydroxylamin, tosylhydrazid nebo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a

vhodný cyklizační prostředek je fosgen.

6. Způsob podle nároku 3 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a ě u j í c í s e t í m , že

vhodný kyselý katalyzátor zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu



trichloroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou,

vhodný oxidační prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující:  $MnO_2$ , 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon, p-tetrachlorbenzochinon, o-tetrachlorbenzochinon a jodosobenzen-diacetat,

vhodný štěpící prostředek se zvolí ze skupiny zahrnující:  $C_{1-4}$ alkoxid sodný,  $C_{1-4}$ alkoxid lithný,  $C_{1-4}$ alkoxid draselný, NaOH, LiOH, KOH a  $Ca(OH)_2$ ,

vhodný zachycovací prostředek je  $NaBH_4$ ,  $NaHSO_3$ , hydroxylamin, tosylhydrazid nebo  $H_2O_2$ , a

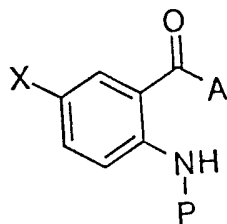
vhodný cyklizační prostředek je fosgen.

7. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (VI) v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeniny stupňů (2)(a) a (b) připraví samostatně a smísí spojením obou proudů roztoků.

8. Způsob podle nároku 2 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeniny stupňů (2)(a) a (b) připraví samostatně a smísí spojením obou proudů roztoků.

9. Způsob podle nároku 3 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeniny stupňů (2)(a) a (b) připraví samostatně a smísí spojením obou proudů roztoků.

10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (II):



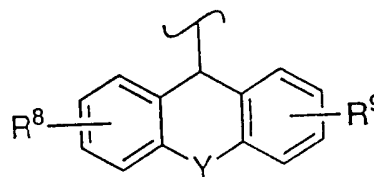
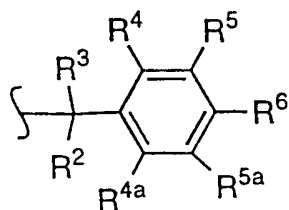
(II)

kde

X znamená Cl nebo F,

A znamená  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$  nebo  $-C_3F_7$ ;

P znamená



nebo

$R^2$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

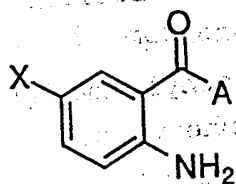
$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  a  $R^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkoxy a  $C_1$ -6alkylthio,

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkylthio,  $C_1$ -6alkoxy;

Y znamená  $-(CH_2)_n$  nebo 0, a

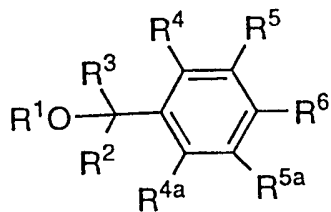
n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje uvedení sloučeniny obecného vzorce (I):

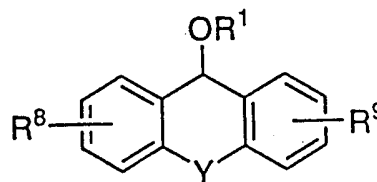


(I)

do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) nebo se sloučeninou obecného vzorce (VIII):



(VII)



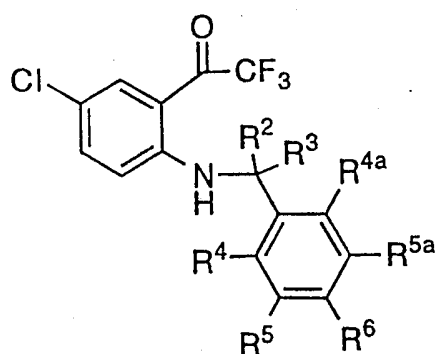
(VIII)

kde

R<sup>1</sup> znamená H, C<sub>1</sub>-6alkylovou skupinu nebo C<sub>1</sub>-6alkylkarbonylovou skupinu,

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II).

11. Způsob podle nároku 10 kde uvedená sloučenina vzorce (II) má obecný vzorec



(II-a)

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje: uvedení sloučeniny obecného vzorce (I) ve které X znamená Cl a A znamená trifluormethylovou skupinu do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny vzorce (II-a).

12. Způsob podle nároku 11 v y z n a ě u j í c í s e t í m , že

R<sup>1</sup> znamená skupinu zahrnující methyl, ethyl, methylkarbonyl nebo ethylkarbonyl,

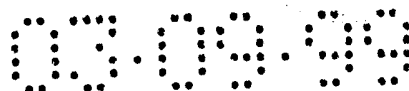
R<sup>2</sup> znamená H, -CH<sub>3</sub> nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3 R<sup>12</sup>,

R<sup>3</sup> znamená H, -CH<sub>3</sub> nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3 R<sup>12</sup>,

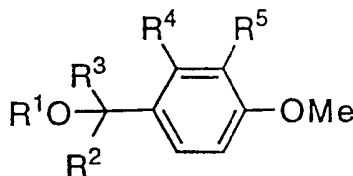
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> a R<sup>6</sup> nezávisle znamenají skupinu vybranou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy a ethoxy, a

R<sup>12</sup> znamená skupinu zahrnující H, methoxy, nebo ethoxy.

13. Způsob podle nároku 11 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,



že sloučeninou obecného vzorce (VII) je



kde

R<sup>1</sup> znamená H nebo methylovou skupinu,

R<sup>2</sup> znamená H nebo fenylovou skupinu substituovanou H nebo methoxyskupinou,

R<sup>3</sup> znamená H nebo fenylovou skupinu substituovanou H nebo methoxyskupinou,

R<sup>4</sup> znamená H nebo methoxyskupinu, a

R<sup>5</sup> znamená H nebo methoxyskupinu.

14. Způsob podle nároku 11 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,  
že vhodný kyselý katalyzátor vybere ze skupiny zahrnující: HCl,  
kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu  
fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu trichloroctovou,  
kyselinu trifluoroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou.

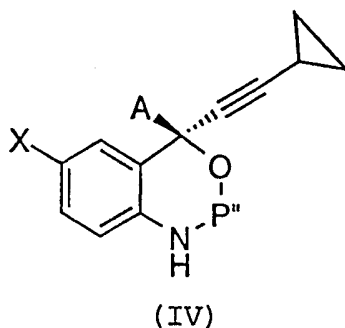
15. Způsob podle nároku 11 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,  
že vhodný kyselý katalyzátor je kyselina methansulfonová nebo  
kyselina p-toluensulfonová.

16. Způsob podle nároku 11 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,  
že sloučenina vzorce (VII) je p-methoxybenzylalkohol a vhodný  
kyselý katalyzátor je kyselina methansulfonová nebo kyselina

p-toluensulfonová.

17. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce (VII) je tritylalkohol a vhodný kyselý katalyzátor je kyselina methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová.

18. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IV):

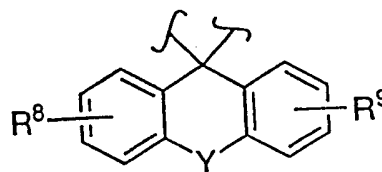
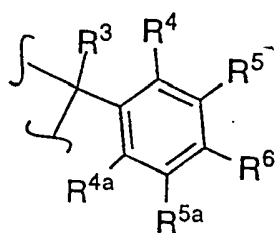


kde

X znamená Cl nebo F,

A znamená  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$  nebo  $-C_3F_7$ ;

P'' znamená



nebo

$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  a  $R^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy a

C<sub>1-6</sub>alkylthio,

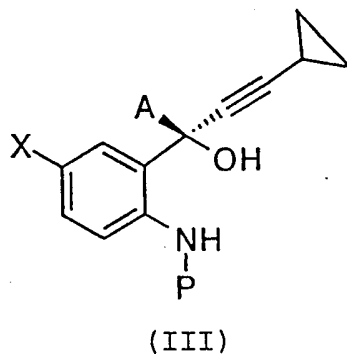
R<sup>12</sup> znamená skupinu zahrnující H, C<sub>1-6</sub>alkyl,  
C<sub>1-6</sub>alkylthio, C<sub>1-6</sub>alkoxy;

Y znamená -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> nebo 0, a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3;

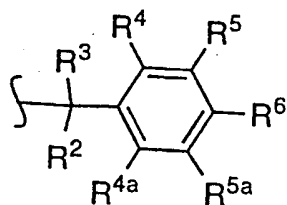
v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob  
zahrnuje

uvedení sloučeniny obecného vzorce (III):

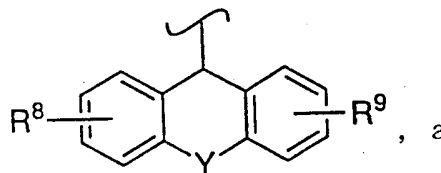


kde

P znamená



nebo

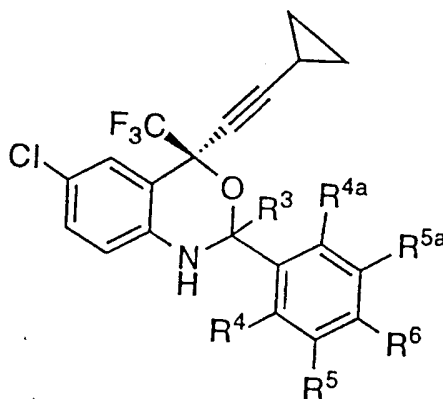


R<sup>2</sup> znamená H

do styku s vhodným oxidačním prostředkem v nevodném

rozpouštědle za tvorby sloučeniny obecného vzorce (IV).

19. Způsob podle nároku 18 kde sloučeninou obecného vzorce (IV) je:



kde:

(IV-a)

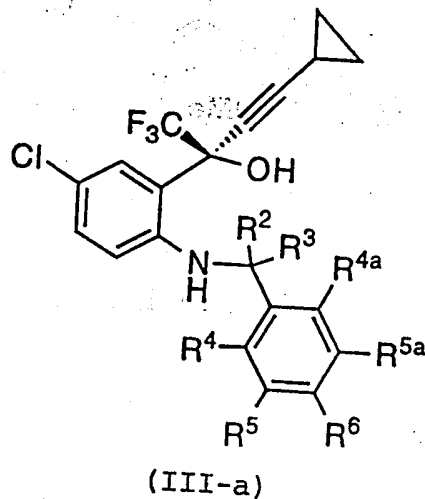
$R^3$  znamená H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkoxy a  $C_1$ -6alkylthio,

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkylthio,  $C_1$ -6alkoxy;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje:

uvedení sloučeniny obecného vzorce (III-a):



(III-a)

kde  $R^2$  znamená H,

v nevodném rozpouštědle do styku s vhodným oxidačním prostředkem za tvorby sloučeniny vzorce (IV-a).

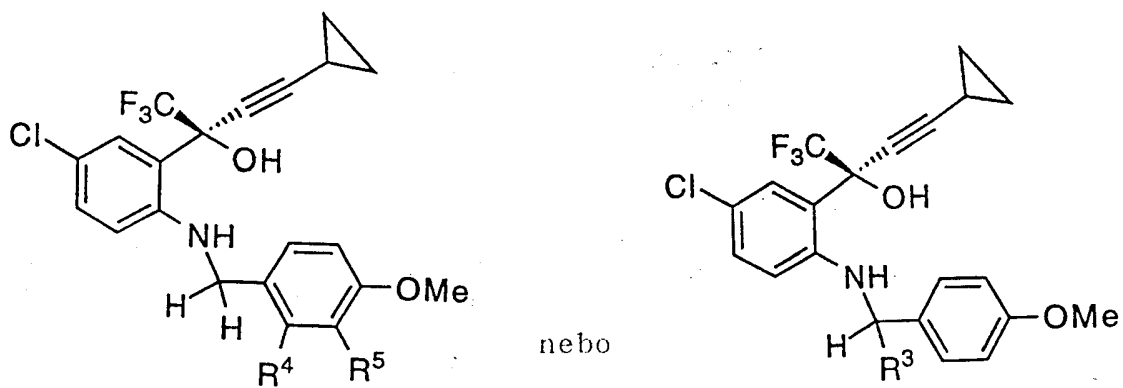
20. Způsob podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m , že:

$R^3$  znamená skupinu zahrnující H,  $-CH_3$  nebo fenyl substituovaný 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  a  $R^6$  znamenají skupinu nezávisle vybranou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy a ethoxy, a

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H, methoxy a ethoxy.

21. Způsob podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce (III-a) je:



$R^3$  znamená fenylovou skupinu substituovanou H nebo methoxyskupinou,

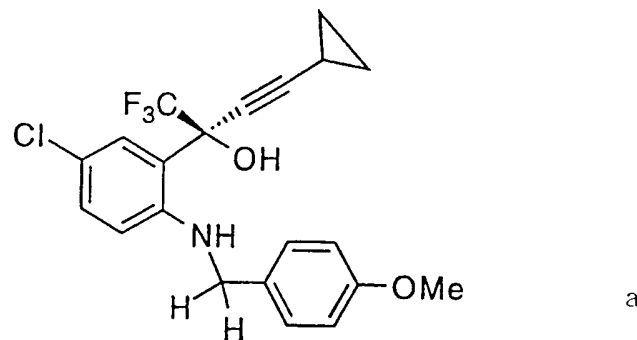
$R^4$  znamená H nebo methoxyskupinu, a

R<sup>5</sup> znamená H nebo methoxyskupinu.

22. Způsob podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m ,  
že vhodný oxidační prostředek se vybere ze skupiny zahrnující:  
MnO<sub>2</sub>, 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon,  
p-tetrachlorbenzochinon, o-tetrachlorbenzochinon a  
jodosobenzen-diacetat.

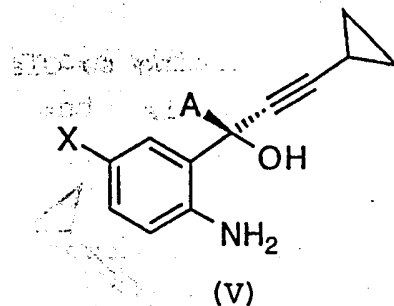
23. Způsob podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m ,  
že vhodný oxidační prostředek je p-tetrachlorbenzochinon.

24. Způsob podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m ,  
že sloučeninou vzorce (III-a) je :



vhodným oxidačním prostředkem je p-tetrachlorbenzochinon.

25. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (V):



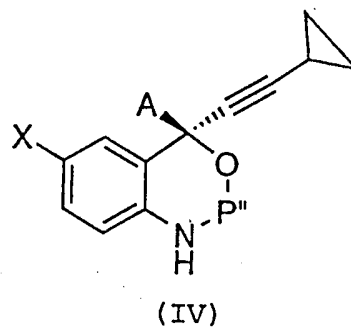
kde

X znamená Cl nebo F,

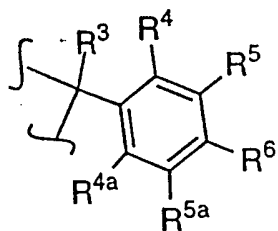
A znamená  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{F}_5$  nebo  $-\text{C}_3\text{F}_7$ ;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje:

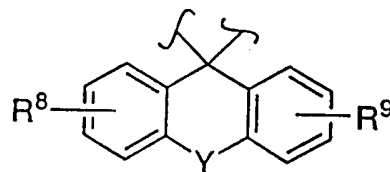
uvedení sloučeniny obecného vzorce (IV):



kde P'' znamená



nebo



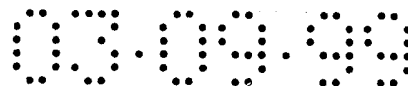
$R^3$  znamená H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  a  $R^9$  nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,  $\text{C}_1$ -6alkyl,  $\text{C}_1$ -6alkoxy a  $\text{C}_1$ -6alkylthio,

$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H,  $\text{C}_1$ -6alkyl,  $\text{C}_1$ -6alkylthio, a  $\text{C}_1$ -6alkoxy;

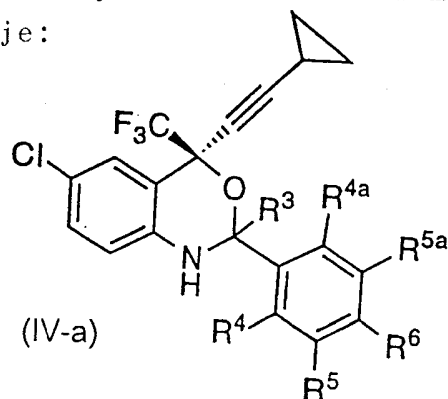
Y znamená  $-(\text{CH}_2)_n$  nebo 0, a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3;



s vhodným štěpícím prostředkem v přítomnosti vhodného zachycovacího prostředku za tvorby sloučeniny obecného vzorce (V).

26. Způsob podle nároku 25 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou obecného vzorce (IV) je:



kde

$R^3$  znamená skupinu zahrnující H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  nebo fenyl substituovaný 0-3  $R^{12}$ ,

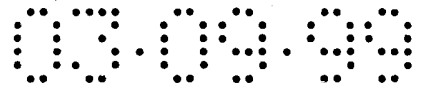
$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  a  $R^6$  nezávisle znamenají skupinu vybranou ze skupiny zahrnující H,  $\text{C}_1$ -6alkyl,  $\text{C}_1$ -6alkylthio, a  $\text{C}_1$ -6alkoxy, a

$R^{12}$  znamená skupinu vybranou ze skupiny zahrnující H,  $\text{C}_1$ -6alkyl,  $\text{C}_1$ -6alkylthio, a  $\text{C}_1$ -6alkoxy.

27. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m , že

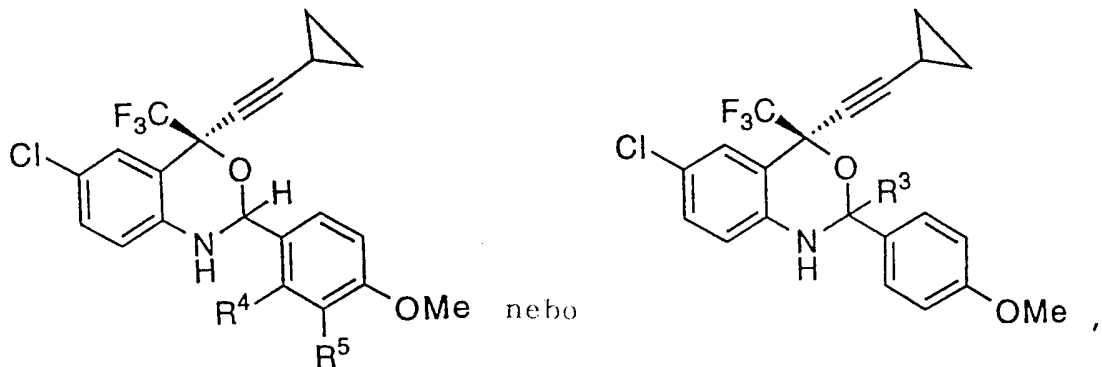
$R^3$  znamená H,  $-\text{CH}_3$  nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  a  $R^6$  znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy a ethoxy, a



$R^{12}$  znamená skupinu zahrnující H, methoxy a ethoxy.

28. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m ,  
že sloučeninou vzorce (IV-a) je



$R^3$  znamená fenylovou skupinu substituovanou H nebo methoxyskupinou,

$R^4$  znamená H nebo methoxyskupinu, a

$R^5$  znamená H nebo methoxyskupinu.

29. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m ,  
že štěpící prostředek je zvolen ze skupiny zahrnující:  
 $C_{1-4}$ alkoxid sodný,  $C_{1-4}$ alkoxid lithný,  $C_{1-4}$ alkoxid draselný,  
NaOH, LiOH, KOH a  $Ca(OH)_2$ , a

vhodný odlučovací prostředek je  $NaBH_4$  nebo  $NaHSO_3$ .

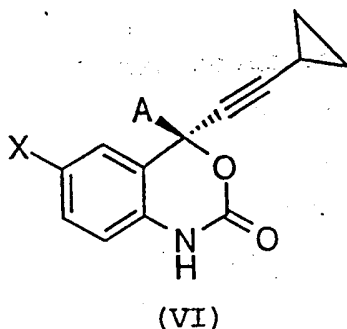
30. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m ,  
že štěpící prostředek je zvolen ze skupiny zahrnující:  
 $C_{1-4}$ alkoxid sodný,  $C_{1-4}$ alkoxid lithný,  $C_{1-4}$ alkoxid draselný,  
NaOH, LiOH, KOH a  $Ca(OH)_2$ , a

vhodný odlučovací prostředek je hydroxylamin nebo tosylhydrazid.

31. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m ,  
že štěpící prostředek je zvolen ze skupiny zahrnující:  
C<sub>1</sub>-4alkoxid sodný, C<sub>1</sub>-4alkoxid lithný, C<sub>1</sub>-4alkoxid draselný,  
NaOH, LiOH, KOH a Ca(OH)<sub>2</sub>, a

vhodný odlučovací prostředek je H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

32. Způsob pro asymetrickou syntézu sloučeniny obecného vzorce  
(VI):



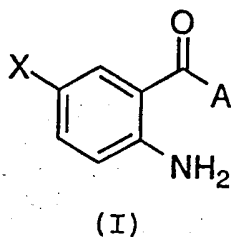
kde

X znamená Cl nebo F, a

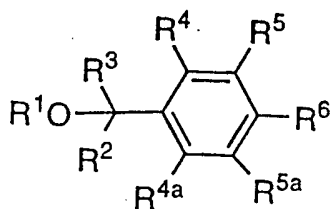
A znamená -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> nebo -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob  
zahrnuje:

(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I):



do styku se sloučeninou obecného vzorce (VII) :



kde

(VII)

R<sup>1</sup> znamená H, C<sub>1</sub>-6alkylovou skupinu nebo C<sub>1</sub>-6alkylkarbonylovou skupinu,

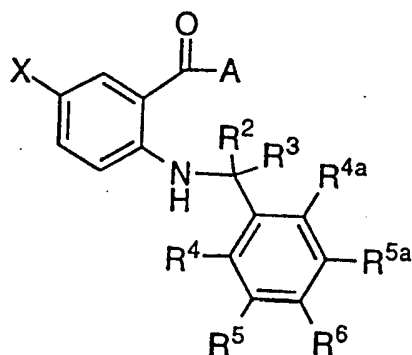
R<sup>2</sup> znamená -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3 R<sup>12</sup>,

R<sup>3</sup> znamená -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> nebo fenylovou skupinu substituovanou 0-3 R<sup>12</sup>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup> nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C<sub>1</sub>-6alkyl, C<sub>1</sub>-6alkoxy a C<sub>1</sub>-6alkylthio,

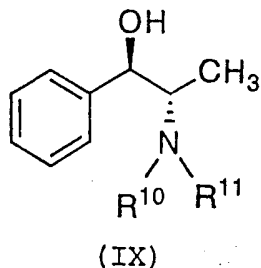
R<sup>12</sup> znamená skupinu zahrnující H, C<sub>1</sub>-6alkyl, C<sub>1</sub>-6alkoxy a C<sub>1</sub>-6alkylthio;

v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny obecného vzorce (II):



(II)

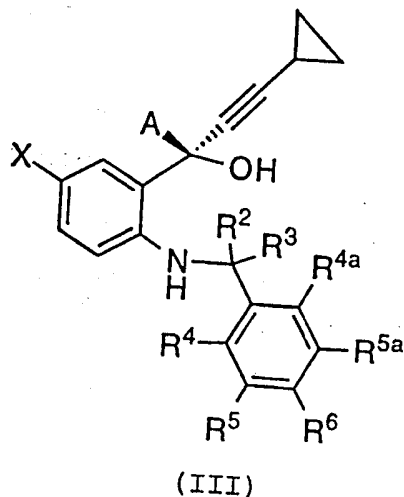
(2)(a) uvedení sloučeniny obecného vzorce (IX):



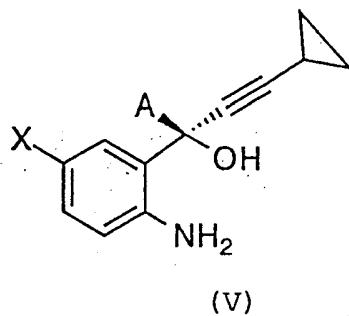
kde  $R^{10}$  a  $R^{11}$  nezávisle znamenají  $C_{1-4}$ alkylovou skupinu, nebo  $-NR^{10}R^{11}$  znamená skupinu zahrnující pyrrolidinyl, piperidinyl nebo morfolinyl;

do styku s alkyllithiem a s cyklopropylacetylenem za vzniku směsi sloučeniny (IX) a cyklopropylacetylidu lithného, a

(b) uvedení směsi ze stupně (2)(a) do styku se sloučeninou obecného vzorce (II) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (III):



(3) uvedení sloučeniny obecného vzorce (III) do styku s vhodným prostředkem pro sejmutí chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce (V):



; a

(4) uvedení sloučeniny obecného vzorce (V) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VI).

33. Způsob podle nároku 32 vyznačující se tím, že tímto způsobem se připraví sloučenina obecného vzorce (VI):

kde

X znamená Cl,

A znamená  $-CF_3$ ,

$R^1$  znamená skupinu zahrnující H,  $C_{1-6}$ alkyl a  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl,

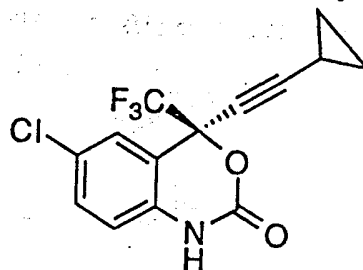
$R^2$  znamená fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^3$  znamená fenylovou skupinu substituovanou 0-3  $R^{12}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  a  $R^6$  mají význam nezávisle vybraný ze skupiny zahrnující H a  $C_{1-6}$ alkoxy, a

$R^{12}$  znamená H nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu.

34. Způsob podle nároku 33 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i):



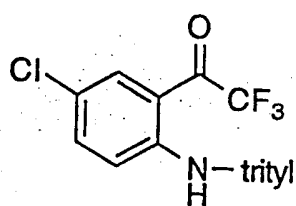
(VI-i)

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

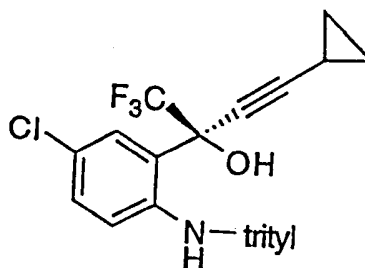
(1) uvedení sloučeniny obecného vzorce (I), kde X znamená Cl a A znamená trifluoromethylovou skupinu do styku s tritylalkoholem v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru za tvorby sloučeniny vzorce (II-ii):

(2)(a) uvedení 1R,2S-pyrrolidinylnorefedrinu do styku s hexyllithiem a cyklopropylacetylenem za tvorby směsi 1R,2S-pyrrolidinylnorefedrinu a cyklopropylacetylidu lithného, a

(b) uvedení směsi připravené ve stupni (2)(a) do styku se sloučeninou vzorce (II-ii) za tvorby sloučeniny vzorce (III-ii):

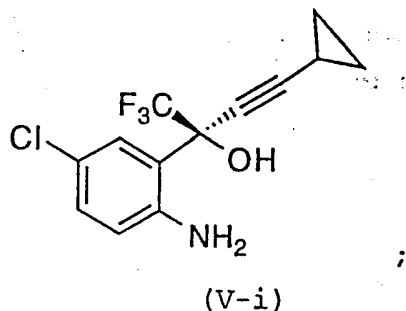


(II-ii)



(III-ii)

(3) uvedení sloučeniny vzorce (III-ii) do styku s vhodným prostředkem pro sejmutí chránicí skupiny za tvorby sloučeniny vzorce (V-i):



; a

(5) uvedení sloučeniny vzorce (V-i) do styku s vhodným cyklizačním prostředkem za tvorby sloučeniny vzorce (VI-i).

35. Způsob podle nároku 32 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (VI) v y z n a ě u j í c í s e t í m , že

vhodný kyselý katalyzátor se zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, a kyselinu p-toluensulfonovou,

vhodný prostředek pro sejmutí chránicí skupiny se zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, HBr, kyselinu methansulfonovou, kyselinu trifluoroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou, a

vhodný cyklizační prostředek je fosgen.

36. Způsob podle nároku 33 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a ě u j í c í s e t í m , že

vhodný kyselý katalyzátor se zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, a kyselinu p-toluensulfonovou,

vhodný prostředek pro sejmutí chránicí skupiny se zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, HBr, kyselinu methansulfonovou, kyselinu trifluoroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou, a

vhodný cyklizační prostředek je fosgen.

37. Způsob podle nároku 34 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a č u j í c í s e t í m , že

vhodný kyselý katalyzátor se zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, kyselinu methansulfonovou, kyselinu sírovou, kyselinu trifluoroctovou, a kyselinu p-toluensulfonovou,

vhodný prostředek pro sejmutí chránící skupiny se zvolí ze skupiny zahrnující: HCl, HBr, kyselinu methansulfonovou, kyselinu trifluoroctovou a kyselinu p-toluensulfonovou, a

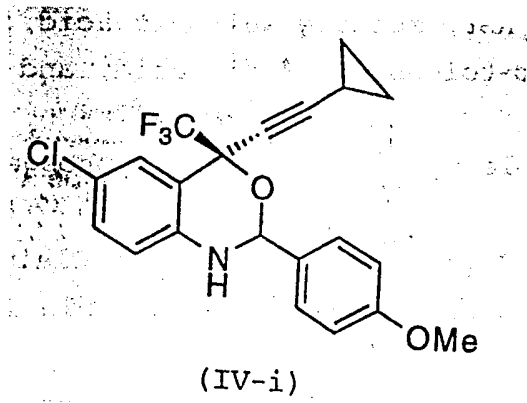
vhodný cyklizační prostředek je fosgen.

38. Způsob podle nároku 32 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (VI) v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeniny pro stupně (2)(a) a (b) se připraví samostatně a smísí se formou proudů jejich roztoků.

39. Způsob podle nároku 33 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeniny pro stupně (2)(a) a (b) se připraví samostatně a smísí se formou proudů jejich roztoků.

40. Způsob podle nároku 34 pro přípravu sloučeniny vzorce (VI-i) v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeniny pro stupně (2)(a) a (b) se připraví samostatně a smísí se formou proudů jejich roztoků.

41. Sloučenina vzorce :



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.