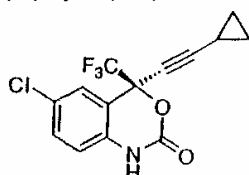


Цей винахід належить до нових способів асиметричного синтезу (S)-6-хлор-4-циклопропилетинил-4-трифторометил-1,4-дігідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, який може використовуватись як інгібітор зворотної транскриптази (ферменту пухлинноутворювальних вірусів) вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Зворотна транскриптаза - це загальна властивість реплікації ретровірусу. Реплікація ретровірусу вимагає від зворотної транскриптази з кодами вірусів утворення ДНК копій вірусної послідовності шляхом зворотної транскрипції сукупності вірусних генів РНК. Тому зворотна транскриптаза вважається клінічно важливою метою удосконалення хіміотерапії ретровірусних інфекцій, оскільки стримування вірусно закодованої зворотної транскриптази сприяло б припиненню вірусної реплікації.

Існує ряд сполук, ефективних в лікуванні ВІЛу, яким є ретровірус, що викликає прогресуюче знищення імунної системи людини, що є проявом СНІДу. Відомі ефективні засоби лікування шляхом стримування зворотної транскриптази ВІЛу інгібіторами як на нуклеозидній основі, наприклад, азидотимидін, так і на ненуклеозидній основі.

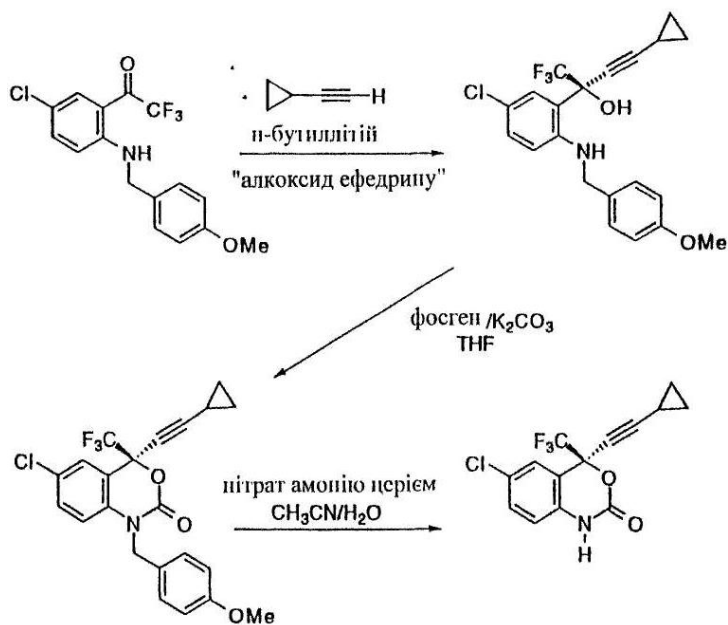
Було виявлено, що бензоксазинони є ефективними інгібіторами на ненуклеозидній основі від зворотної транскриптази ВІЛу. (S)-6-хлор-4-циклопропилетинил-4-трифторометил-1,4-дігідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он формули (VI-i):



(VI-i)

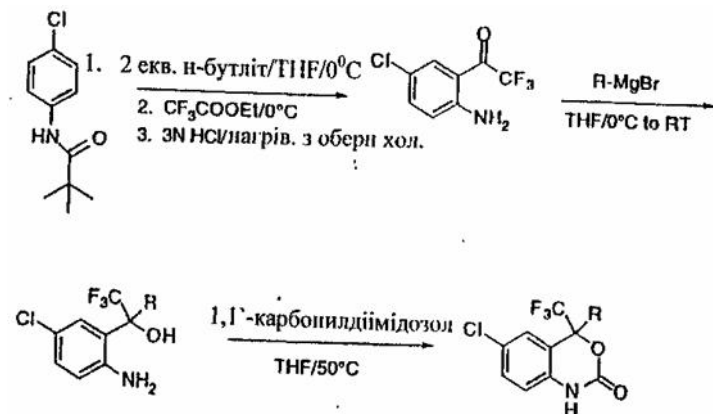
не тільки високо потенційний інгібітор зворотної транскриптази, але є особливо ефективним також у боротьбі із зворотною транскриптазою ВІЛу. Зважаючи на важливість сполуки (S)-6-хлор-4-циклопропилетинил-4-трифторометил-1,4-дігідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону як інгібітора зворотної транскриптази, настала необхідність створення економічних та ефективних синтетичних способів її виробництва.

В "Тетраедрон латтерз" (Tetrahedron Letters), 1995, т. 36, стор. 937-940, Томпсон та ін. описали асиметричний синтез енантіомерного бензоксазиону шляхом додавання високо енантіоселективного ацетиленіду з наступною циклізацією із зріджуючим агентом для утворення бензоксазиону, як показано нижче:



Вихідний матеріал анілін п-метоксибензилу - синтезується бензилюванням атому азоту аніліну із хлоридом п-метоксибензилу. Крім того, в цілому при використанні цього способу мають місце великі втрати важких металів у відпрацьованому потоці за рахунок окислення нітрату амонію церієм у етапі дебензилювання.

У Європейській патентній заявці 582, 455 А1 описується триетапний спосіб синтезу бензоксазинів.



(1) металювання піваламиду парахлораніліну н-бутиллітієм з наступним нуклеофільним заміщенням складним ефіром для утворення кетону;

(2) синтез третинного карбінолу шляхом додавання сполуки Грин'єра до кетону; та

(3) циклізацію незахищеного аміну з карбінолом шляхом додавання великого надлишку зріджуючого агенту для утворення бензоксазину. Спосіб потребує наступної очистки оптичних ізомерів з використанням оптично активного агенту розчинення, наприклад, (-) камфанової кислоти.

У патентній заявці РСТ WO/9520389 А1, Янг та ін., описують бензоксазинони, які використовуються при інгібуванні зворотної транскриптази ВІЛу та запобіганні або лікуванні інфекції ВІЛ та лікуванні СНІДу. Заявка WO 9520389 А1 розкриває способи синтезу, подібні до описаних у вищезгаданому ЄП 582,455 А1.

А1 розкриває способи синтезу, подібні до описаних у вищезгаданому ЄП 582,455 А1.

Крім того, Янг та ін. у виданні *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1995, 39, 2602-2605 при розгляді клінічних переваг, активності in-vitro та активності фармакологічної кінетики бензоксазину (VI) як інгібітора зворотної транскриптази ВІЛу при лікуванні ВІЛу описується скорочений синтез бензоксазину (VI) подібно до описаного у вищезгаданому ЄП 582 455 А1, де третинний карбінол синтезується шляхом додавання реагенту циклопропиленілітію перед циклізацією незахищеного аміну карбінолом шляхом додавання зріджуючого агенту.

Томпсон та ін. у Міжнародній патентній заявці РСТ WO 9622955 А1 описують удосконалений синтез циклопропила-цетилепу, який використовується у синтезі (S)-6-хлор-4-циклопропиленіліл-4-трифторметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону. У заявці WO 9622955 А1 описані комбінації способів синтезу, описаних у вищезгаданих публікаціях, які є також неефективними для повного синтезу, який значно удосконалюється цим винаходом.

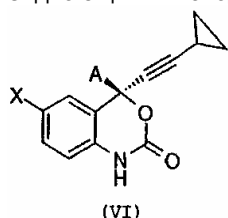
У вище наведених способах синтезу бензоксазинові використані комбінації токсичних важких в управлінні реагентів, відносно коштовних матеріалів та малоефективних заходів хроматографічної очистки або взагалі повний синтез (S)-6-хлор-4-циклопропиленіліл-4-трифторметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону дає низькі кінцеві результати. Таким чином, настала потреба створення нових широкомасштабних шляхів синтезу бензоксазинові для усунення цих недоліків та отримання великих виходів бажаних бензоксазинові.

Відповідно до цього цей винахід надає нову методику бензилювання, використовуючи бензилові спирти, каталізовані кислотою, замість відповідних аналогів хлориду бензили, більш коштовних і нестабільних. Оптимізація методики дозволяє прямоточну обробку, оскільки продукт не потребує ізоляції. Згідно з цим винаходом отримують норефедрин (1R,2S)-піролідинілу, як такий чистий продукт, що його можна використовувати як реагент потоку розчину у хіральній добавці циклопропилацетилениду літію. Згідно з цим винаходом отримують циклопропилацетилен у вигляді чистого продукту, який також можна використовувати як реагент потоку розчину в хіральній добавці циклопропилацетиленидного аніону, наприклад, циклопропилацетилениду літію.

Цей винахід є удосконалений синтетичний спосіб асиметричного синтезу бензоксазинові. Спосіб згідно з цим винаходом дозволяє уникнути використання високо токсичних нітратів амонію церієм, при цьому усуваючи іони - церію у потоці відходів. Цей винахід також забезпечує спосіб ефективної нехроматографічної очистки при виробленні екантимерно чистого продукту. Крім того, згідно з цим винаходом отримують проміжні сполуки у вигляді стійких твердих речовин, з можливістю очистки шляхом рекристалізації.

В жодному із вище вказаних патентних заявок не описуються способи синтезу бензоксазинові як інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛу, згідно з цим винаходом.

Цей винахід стосується нових способів отримання сполук бензоксазинові у застосуванні як інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛу. Способи надають нові методику бензилювання первинних амінів з використанням бензилових спиртів каталізованих кислотою. Способи згідно з цим винаходом забезпечують високі виходи продукту, які доходять до міри в кілограмах, та отримання стійких проміжних сполук. Крім того, згідно з цим винаходом виконується нехроматографічна сепарація для покращання повного виходу. Згідно з цим винаходом здійснюється спосіб отримання сполуки формули (VI):



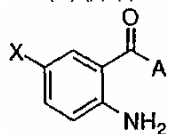
де:

X - це Cl або F, та

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

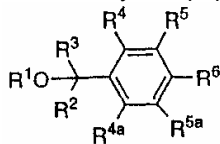
при чому вказаний спосіб включає один або більше наступних етапів:

(1) (додавання) з'єднання сполуки формули (I):

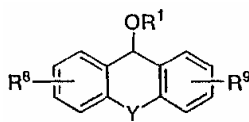


(I)

з сполукою формули (VII) або формули (VIII):



(VII)



(VIII)

де:

R^1 - це H або C_{1-6} алкил,

R^2 - це H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,

R^3 - це H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,

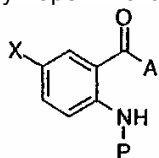
R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 та R^9 вибирають незалежно один від одного із H, C_{1-6} алкилу, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкилтію,

R^{12} - це H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкилтію,

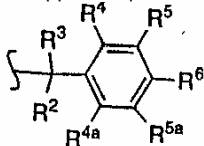
Y - це $-(\text{CH}_2)_n$ або 0, та

n - це 0, 1, 2 або 3;

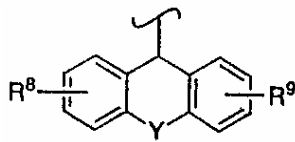
в присутності метансульфо кислоти, п-толуолсульфо кислоти або іншого кислотного каталізатора для утворення сполуки формули (II):



де P - це

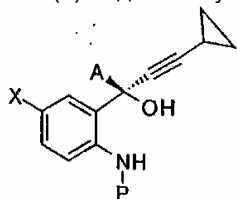


Або



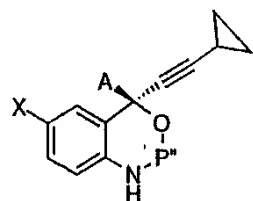
(1) (хіральне додавання) (а) з'єднання 1R, 2S-піролідинил норефедрину із н-гексилітєм або іншим відповідним алкилтієм та циклопропилацетиленом для утворення суміші 1R,2S-піролідинил норефедрину з циклопропилацетиленидом літію,

(2) з'єднання суміші, отриманої на етапі (2) (а) із сполукою (II) для утворення сполуки формули (III):



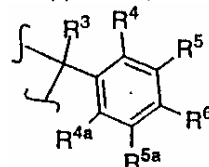
(III)

(3) (окислювальна циклізація) з'єднання сполуки формули (III) із п-хлоранилом або іншим відповідним окислювальним агентом для утворення сполуки формули (IV):

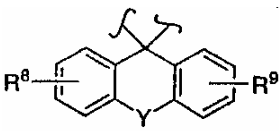


(IV)

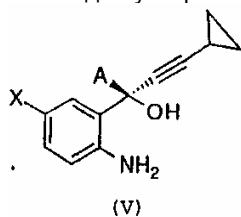
Де P'' - це



Або

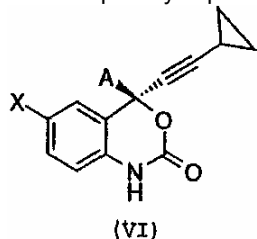


(4) (дебензилювання) з'єднання сполуки формули (IV) з гідроксидом калію, гідроксидом натрію або іншим відповідним розщеплювальним агентом в присутності боровадно натрію або іншого уловлюючого агента для утворення сполуки формули (V):



(5) (циклізація) з'єднання сполуки формули (V) з фосгеном або іншим відповідним агентом циклізації для утворення сполуки формули (VI).

В першому варіанті виконання цей винахід надає новий спосіб отримання сполуки формули (VI):



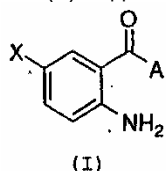
Де:

X - це Cl або F, та

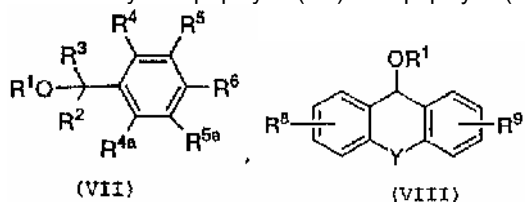
A - це $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ або $-\text{C}_3\text{F}_7$;

при чому вказаний спосіб включає:

(1) з'єднання сполуки формули (I):



із сполукою формули (VII) або формули (VIII);



Де:

R^1 - це H або C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилкарбонил

R^2 - це H,

R^3 - це H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,

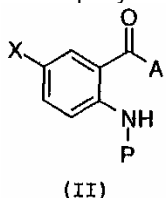
R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 та R^9 вибирають незалежно один від одного із H, C_{1-6} алкилу, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкилтію,

R^{12} - це H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкилтію,

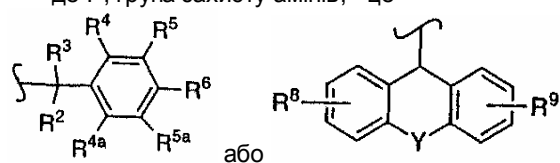
Y - це $-(\text{CH}_2)_n$ або 0, та

n - це 0, 1, 2 або 3;

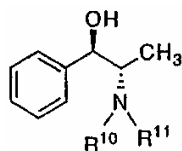
в присутності відповідного кислотного каталізатора для утворення сполуки формули (II):



де P, група захисту амінів, - це



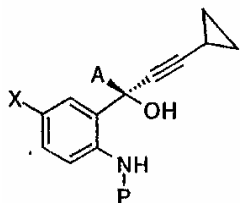
(2) (а) з'єднання сполуки формули (IX):



(IX)
де R^{10} та R^{11} - це C_{1-4} алкил, або $-NR^{10}R^{11}$ - це піролідинил, піперідинил або морфолініл незалежно один від одного;

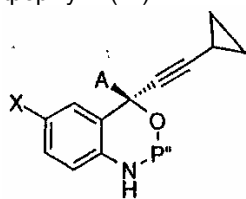
з алкиллітієм та циклопропилацетиленом для утворення суміші сполуки формули (IX) та циклопропилацетиленидом літію, та

(b) з'єднання суміші етапу (2) (a) із сполукою формули (II) для утворення сполуки формули (III):



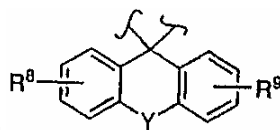
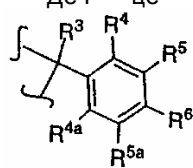
(III)

(3) з'єднання сполуки формули (III) із відповідним окислювальним агентом для утворення сполуки формули (IV):



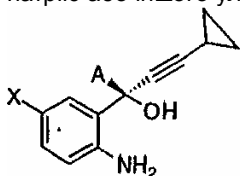
(IV)

Де P'' - це



Або

(4) з'єднання сполуки формули (IV) з відповідним розщеплювальним агентом в присутності боровадною натрію або іншого уловлюючого агента для утворення сполуки формули (V):



(V) та

(5) з'єднання сполуки формули (V) з відповідним агентом циклізації для утворення сполуки формули (VI)

У переважному варіанті виконання винаходу спосіб отримання сполуки формули (VI), де

X - це Cl, та

A - це $-CF_3$;

включає:

(1) з'єднання сполуки формули (I) із сполукою формули (VII), де:

R^1 - це H або C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбонил

R^2 - це H,

R^3 - це H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , та R^6 вибирають із H, C_{1-6} алкилу, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкілтію незалежно один від одного,

R^{12} - це H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкілтію;

в присутності відповідного кислотного каталізатора для утворення сполуки формули (II):

(2) (a) з'єднання 1R,2S-піролідинил норефедрину із n-гексиллітієм та циклопропилацетиленом для утворення суміші 1R,2S-піролідинил норефедрину з циклопропилацетиленидом літію, та

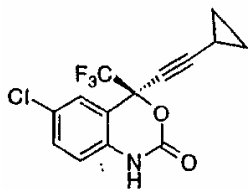
(b) з'єднання суміші етапу (2) (a) із сполукою формули (II) для утворення сполуки формули (III);

(3) з'єднання сполуки формули (III) із відповідним окислювачем для утворення сполуки формули (IV);

(4) з'єднання сполуки формули (IV) з відповідним розщеплювальним агентом в присутності боровадною натрію або іншого уловлюючого агента для утворення сполуки формули (V); та

(5) з'єднання сполуки формули (V) з відповідним агентом циклізації для утворення сполуки формули (VI).

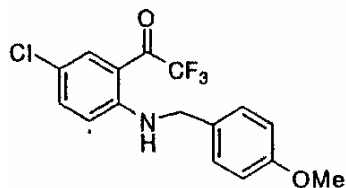
У найбільш переважному варіанті виконання винаходу спосіб отримання сполуки формули (VI-i):



(VI-i)

включає:

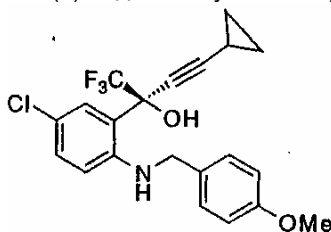
(1) з'єднання сполуки формули (I), де X - це Cl і A - це трифторометил, із п-метоксибензиловим спиртом в присутності відповідного кислотного каталізатора для утворення сполуки формули (II-i):



(II-i)

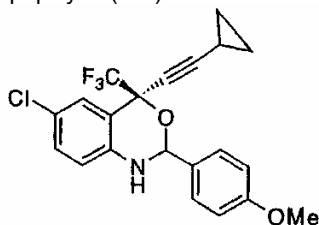
(2) (a) з'єднання 1R,2S-піролідинил норефедрину із н-гексилітієм та циклопропнлацетиленом для утворення суміші 1R,2S-піролідинил норефедрину з циклопропилацетиленидом літію,

(b) з'єднання суміші етапу (2) (a) із сполукою формули (II) для утворення сполуки формули (III-i):



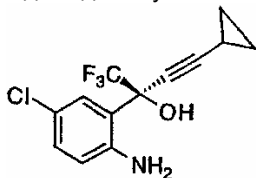
(III-i)

(3) з'єднання сполуки формули (III-i) із відповідним окислювальним агентом для утворення сполуки формули (IV-i):



(IV-i)

(4) з'єднання сполуки формули (IV-i) з відповідним розщеплювальним агентом в присутності відповідного уловлюючого агента для утворення сполуки формули (V-i):



(V-i)

та

(5) з'єднання сполуки формули (V-i) з відповідним агентом циклізації для утворення сполуки формули (VI-i).

В ще більш переважному варіанті виконання способу отримання сполуки формули (VI);

відповідний кислотний каталізатор вибирають з групи:

HCl, метансульфоїкислоти, бензолсульфоїкислоти, фосфорної кислоти, сірчаної кислоти, трифтороцтової кислоти, трихлороцтової кислоти та п-толуолсульфоїкислоти,

відповідний окислювальний агент вибирають із групи:

Mg₂O₂, 2,3-діхлор-5,6-діціан-1,4-бензохинону, п-тетрахлорбензохинону, о-тетрахлорбензохинону та діацетату йодозобензолу,

відповідний розщеплювальний агент вибирають із групи:

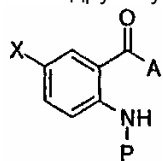
C₁₋₄алкоксид натрію, C₁₋₄алкоксид літію, C₁₋₄алкоксид калію, NaOH, LiOH, KOH та Ca(OH)₂,

відповідний уловлюючий агент - це NaBH₄, NaHSO₃, гідроксиламін, гідроокис тозилу або H₂O₂, та

відповідний агент циклізації - це фосген.

Та у ще більш переважному варіанті виконання способу отримання сполуки формули (VI) сполуки етапів (2) (а) та (б) отримують незалежно один від одного та змішують як потоки розчину.

У другому варіанті виконання цього винаходу спосіб отримання сполуки формули (II):



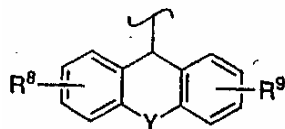
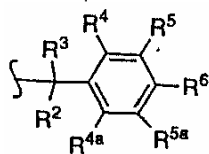
(II)

де:

X - це Cl або F,

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

P-це



Або

R^2 - це H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,

R^3 - це H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 та R^9 вибирають незалежно один від одного із H, C_{1-6} алкилу, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкілтію,

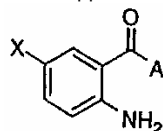
R^{12} - це H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкітію,

Y - це $-(\text{CH}_2)_n$ або 0, та

n - це 0, 1, 2 або 3;

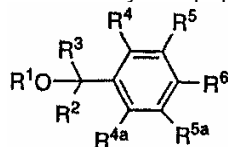
включає:

з'єднання сполуки формули (I):

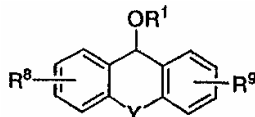


(I)

із сполукою формули (VII) або формули (VIII):



(VII)



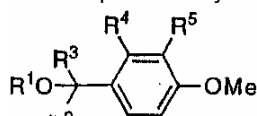
(VIII)

Де:

R^1 - це H або C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніл

в присутності відповідного кислотного каталізатора для утворення сполуки формули (II).

У переважному варіанті виконання сполука формули (VII) - це



R^1 - це H або метил,

R^2 - це H або феніл, заміщений на H або метокси,

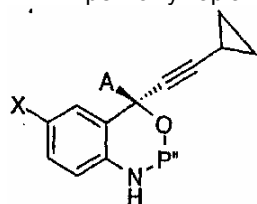
R^3 - це H або феніл, заміщений на H або метокси.

R^4 - це H або метокси, та

R^5 - це H або метокси,

У більш переважному варіанті винаходу відповідний кислотний каталізатор вибирають із групи HCl, метансульфоїкислоти, бензолсульфоїкислоти, фосфорної кислоти, сірчаної кислоти, трифтороцтової кислоти, трихлороцтової кислоти та п-толуолсульфоїкислоти.

В третьому варіанті цього винаходу спосіб отримання сполуки формули (IV):



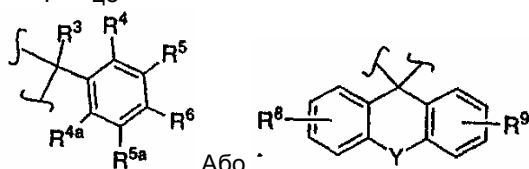
(IV)

де:

X - це Cl або F,

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

P'' - це



Або

R^3 - це H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,
 R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 та R^9 вибирають незалежно один від одного із H, C_{1-6} алкилу, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкилтію,

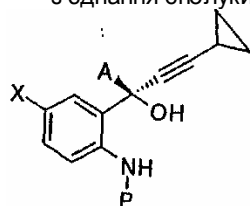
R^{12} - це H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкилтію,

Y - це $-(\text{CH}_2)_n$ або 0, та

n - це 0, 1, 2 або 3;

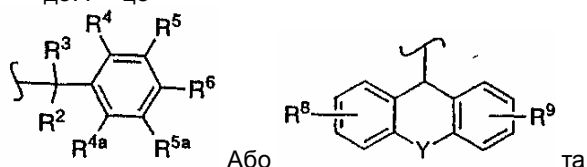
включає:

з'єднання сполуки формули (III):



(III)

де: P - це



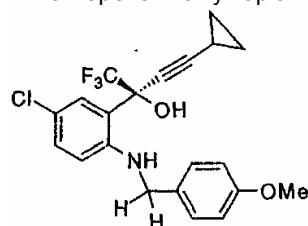
Або

та

R^2 - це H,

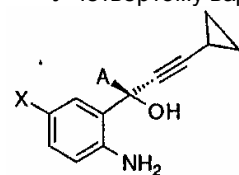
У безводному розчиннику з відповідним окислювальним агентом для утворення сполуки формули (IV).

У переважному варіанті виконання сполука формули (III) - це



У більш переважному варіанті виконання відповідний окислювальний агент вибирають з групи MnO_2 , 2,3-діхлоро-5,6-діціано-1,4-бензохінону, п-тетрахлорбензохінону, о-тетрахлорбензохінону та діацетату йодозбензолу.

У четвертому варіанті виконання цього винаходу спосіб отримання сполуки формули (V):



(V)

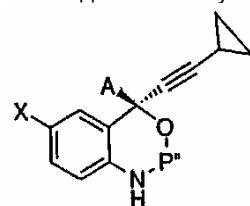
де:

X - це Cl або F,

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

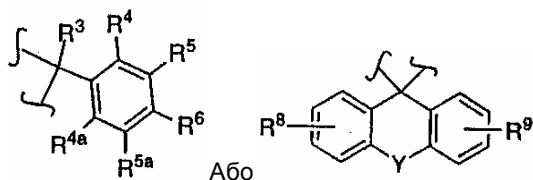
включає:

з'єднання сполуки формули (IV):



(IV)

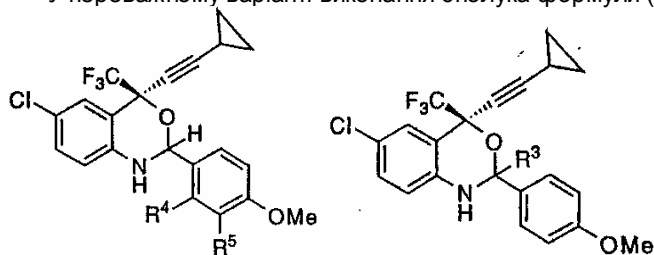
де "P" - це



Або
 R^3 - це H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,
 R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 та R^9 вибирають незалежно один від одного із H, C_{1-6} алкилу, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкілтію,

R^{12} - це H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкілію,
 Y - це $-(CH_2)_n$ або 0, та
 n - це 0, 1, 2 або 3;
із відповідним розщеплювальним агентом в присутності відповідного уловлюючого агента для утворення сполуки формули (V).

У переважному варіанті виконання сполука формули (IV) - це



R^3 - це феніл, заміщений на H або метокси,

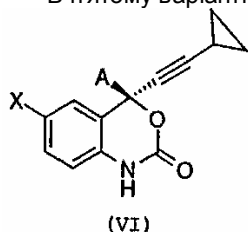
R^4 - це H або метокси, та

R^5 - це H або метокси,

В більш переважному варіанті виконання цього винаходу відповідний розщеплювальний агент вибирають із групи: C_{1-4} алкоксиду натрію, C_{1-4} алкоксиду літію, C_{1-1} алкоксиду калію, NaOH, LiOH, KOH та $Ca(OH)_2$, та

відповідний уловлюючий агент вибирають із групи: $NaNH_4$, $NaHSO_3$, гідроксиламіну, гідроокису тозилу та H_2O_2 .

В п'ятому варіанті виконання цього винаходу спосіб отримання сполук формули (VI):



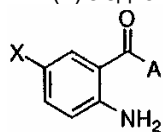
Де:

X - це Cl або F, та

A - це $-CF_3$, $-C_2F_5$ або $-C_3F_7$;

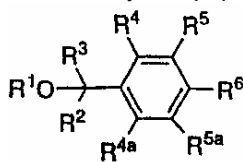
включає:

(1) з'єднання сполуки формули (I):



(I)

із сполукою формули (VII):



(VII)

Де:

R^1 - це H або C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніл

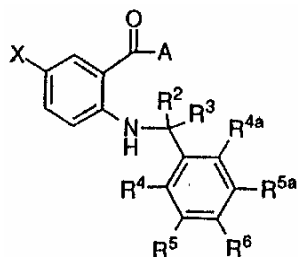
R^2 - це $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12}

R^3 - це $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ або феніл, заміщений на 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , вибирають незалежно один від одного із H, C_{1-6} алкилу, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкілтію,

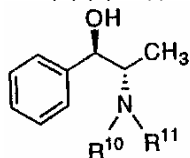
R^{12} - це H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} алкілтію,

в присутності відповідного кислотного каталізатора для утворення сполуки формули (II):



{II}

(2) (a) з'єднання сполуки формули (IX):

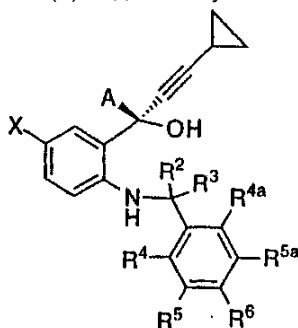


(IX)

де R^{10} та R^{11} - це незалежно один від одного C_{1-4} алкил, або $-NR^{10}R^{11}$ - це піролідинил, піперидинил або морфолініл;

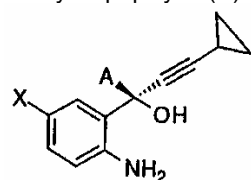
з алкиллієм та циклопропилацетиленом для утворення суміші сполуки формули (IX) та циклопропилацетиленом літію, та

(b) з'єднання суміші етапу (2) (a) із сполукою формули (II) для утворення сполуки формули (III):



(III)

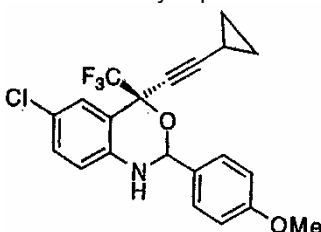
(3) з'єднання сполуки формули (III) із відповідним агентом, звільнюючим від захисту, для утворення сполуки формули (V):



(V)

(4) з'єднання сполуки формули (V) із відповідним агентом циклізації для утворення сполуки формули (VI):

У сьомому варіанті виконання цього винаходу отримують нову сполуку формули (IV-i):



(IV-i)

або її фармацевтично прийнятливую сіль.

Способи згідно з цим винаходом можуть застосовуватись для отримання (S)-6-хлор-4-циклопропилетинил-4-трифторметил-1,4-дігідро-2H-3,1-бензоксазин-2-ону, який може застосовуватись як інгібітор зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та як проміжні сполуки, які можуть застосовуватись у синтезі (S)-6-хлор-4-циклопропилетинил-4-трифторометил-1,4-дігідро-2H-3,1-бензоксазин-2-ону. Такі інгібітори зворотної транскриптази ВІЛу застосовують для стримування ВІЛу та лікування від інфекування ВІЛом. Такі інгібітори зворотної транскриптази ВІЛу застосовують для стримування ВІЛу у ex vivo піддослідному, який містить ВІЛ або припускається, що підлягає інфекуванню ВІЛом. Таким чином, інгібітори зворотної транскриптази ВІЛу можна застосовувати для отримання ВІЛу, при його наявності у аналізі рідини тіла (наприклад, аналіз рідини тіла або сперми), який містить або припускається, що містить, або підлягає інфекуванню ВІЛом. Такі інгібітори зворотної транскриптази ВІЛу також застосовують як стандарти або зразкові сполуки для визначення в тестах або пробах можливості для

агента стримати вірусну реплікацію та/або зворотну транскриптазу ВІЛу, наприклад, під час проведення фармацевтично-дослідної програми. Таким чином, такі інгібітори зворотної транскриптази ВІЛу можна використовувати як контрольні або дослідні сполуки у таких пробах та як стандарти контролю якості. Нижче визначені терміни та аббревіатури, використані у цьому винаході:

"THF" тут означає тетрагідрофуран

"DMSO" тут означає диметилсульфоксид

"DMAC" тут означає диметилацетамід

"MTBE" тут означає т-бутиловий ефір метилу

"BuLi" тут означає бутиллітій

"NaH" тут означає гідрид натрію

"LDA" тут означає діізопропиламід літію

"TsOH" тут означає п-толуолсульфоїкислоту

"TMEDA" тут означає N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін та

"DDQ" тут означає 2,3-діхлор-4,5-діціанбензохінон

Реакції згідно з заявленими тут способами синтезу виконують у відповідному розчиннику, який може легко підібрати спеціаліст у органічному синтезі, при чому вказаними відповідними розчинниками взагалі може бути будь-який розчинник, який майже не вступає в реакцію із вихідними матеріалами (реактантами), проміжними сполуками або продуктами при температурах проведення реакцій, наприклад, ряд температур від замерзання до кипіння розчинника. Для кожного спеціального етапу реакції можна вибрати відповідні розчинники.

Відповідні галогенні розчинники містять хлорбензол, фторбензол або діхлорметан.

Відповідні розчинники ефіру містять: тетрагідрофуран, діетиловий ефір, діетиловий діоксан, диметилловий діоксан, диметилловий ефір діетиленгліколю, діетиловий ефір діетиленгліколю, диметилловий ефір триетиленгліколю, або т-бутиловий ефір метилу.

Визначені шляхом дослідів відповідні протонні розчинники можуть містити, шляхом дослідів та без обмеження, воду, метанол, етанол, 2-нітроетанол, 2-фторетанол, 2,2,2-трифторетанол, етиленгліколь, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиетанол, 1-бутанол, 2-бутанол, і-бутиловий спирт, т-бутиловий спирт, 2-етоксиетанол, діетиленгліколь, 1-, 2- або 3-пентанол, третиннобутилкарбінол, т-пентилловий спирт, монометилловий ефір діетиленгліколю, моноетиловий ефір діетиленгліколю, циклогексанол, бензилловий спирт, фенол або гліцерол.

Підібрані відповідні апротонні розчинники можуть містити без обмеження тетрагідрофуран (THF), диметилформамід (DMF), диметилацетамід (DMAC), 1,3-диметил 3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-пірамідон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіралідинон (NMP), формамід, N-метилацетамід, N-метилформамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, пропіонітрил, етиловий ефір мурав'їної кислоти, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, етилметилкетон, етилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропіонамід, тетраметилмочевина, нітрометан, нітробензол або гексаметилфосфораамід.

Відповідні основні розчинники містять: 2-, 3-, або 4-піколін, пірол, піролідін, морфолін, піридин або піперідин.

Відповідні гідрокарбонів розчинники: бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, етилбензол, м-, о- или п-ксилол, октан, індан, нонан або нафталін.

Термін "група захисту аміну" (або N-захисна) тут означає будь-яку групу, відому в органічному синтезі як група захисту аміну. Такі групи захисту аміну перелічені у Гріна та Ватса "Групи захисту в органічному синтезі", Джон Вілей та сини, Нью-Йорк (1991), та подані в цьому винаході у вигляді посилань. Приклади груп захисту аміну включають, але не обмежуються, такі типи алкілу, як бензил, α -метилбензил, діфенілметил (бензгідріл), діметоксибензгідріл, трифенілметил (тритил), 9-флуореніл, фенілфлуореніл, дігідроантраценіл, моноетокситритил, п-метоксибензил, 3,4-діметоксибензил, 2,4-діметоксибензил, 3,4,5-триметоксибензил.

Термін "агент хіральної індукції" або "хіральний індукційний агент" тут означає неактивний хіральний агент, який селективно індукує утворення хірального центру у енантіомерному надлишку при додаванні нехірального субстрату навколо хірального центру. Приклади хіральних індукційних агентів включають, але не обмежують, 1R,2S-N-Ззаміщені норефедрини, наприклад, 1R,2S-N-метилефедрин, 1R,2S-N-піролідинил норефедрин, 1R,2S-N-піперидинил норефедрин і 1R,2S-N-морфолініл норефедрин.

Термін "кислотний каталізатор" означає тут будь-який кислотний агент, який каталізує додаток спиртової похідної групи захисту аміну алкільного типу, наприклад, бензилловий спирт, бензгідрол або трифенілкарбінол для утворення вільної основи безосновного аміну, наприклад, сполуку формули (I).

Приклади кислотних каталізаторів включають, але не обмежують, HCl, HBr, метансульфоїкислоту, бензолсульфоїкислоту, толуолсульфоїкислоту, сірчану, трифтороцтову, трихлороцтову, фосфорну та поліфосфорну кислоти. Термін "окислювальний агент" тут означає будь-який агент, який окислює "бензильний" захищений амін до відповідного іміну, впливаючи таким чином на утворення сполуки формули (IV) із сполуки формули (III) шляхом внутрішньої молекулярної циклізації. Приклади окислювальних агентів включають, але не обмежуються двоокис Марганцю, KMnO_4 , K_2SO_5 , KHSO_5 , DDQ, п-хлораніл, о-хлораніл та діацетат йодозобензолу.

Термін "агент звільнення від захисту" тут означає будь-який кислий агент, який впливає на усунення групи захисту аміну алкільного типу, наприклад, бензил, бензгідріл або тритил, для утворення вільної основи аміну, наприклад, сполуки (IV). Приклади агентів звільнення від захисту включають, але не обмежуються HCl, HBr, метансульфоїкислоту, бензолсульфоїкислоту, трифтороцтову, трихлороцтову, фосфорну кислоти та п-толуолсульфоїкислоту.

Термін "розщеплювальний агент" означає тут будь-який агент, який може впливати на утворення сполуки формули (V) шляхом усунення або дебензилювання R' із геміаміналу формули (IV). Такі розщеплювальні агенти є сильні основи, приклади яких включають, але не обмежуються, гідроксид та алкоксиди металів: NaOH, KOH, LiOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, NaOCH_3 , NaOC_2H_5 , NaOC_3H_7 , NaOC_4H_9 , KOC_2H_5 , та KOC_4H_9 .

Термін "уловлюючий агент" тут означає будь-який агент, який може впливати на конверсію побічного

продукту у матеріал, який не буде реагувати із бажаною кінцевою сполукою (V), де в залежності від структури Р" побічний продукт є ароматичним альдегідом або кетоном при усуненні або дебензилюванні Р" у геміаміналі формули (IV). Уловлюючі агенти використовують як стандартні відновники, похідні агенти або окислювальні агенти; всі вони використовуються для селективних реакцій одного різновиду у розчині із другим у розчині. Приклади уловлюючого агенту, який понижує ароматичні альдегіди або кетони до спиртів, включають, але не обмежують, бороводень натрію, бороводень літію, бороводень калію, бісульфіт натрію та триметоксибороводень натрію; переважним є бороводень натрію. Приклади уловлюючих агентів, які встановлюють перетворення ароматичних альдегідів або кетонів у оксим або гідразон, включають, але не обмежують, гідразин, диметилгідразин, гідроксиламін і гідрозид точилу. Приклади уловлюючого агенту, які окислюють ароматичні альдегіди до ароматичної карбонової кислоти, включають, але не обмежують, перекис водню, т-бутилгідроперекис, K_2SO_5 та $KHSO_5$.

Термін "агент циклізації" означає тут будь-який агент, який може впливати на утворення бензоксазину із сполуки амінокарбінолу формули (V). Приклади агенту циклізації включають, але не обмежують, фосген, 1,1-карбонилдіімідазол, метильний ефір мурав'їної кислоти та диметил карбонат.

Термін «агент окислювання літію» або «алкиллітій» означає тут реагент органічного літію, який може кількісно перетворювати алкин у алкинил літію. Приклади агентів окислювання літію включають, але не обмежують, н-гексиллітій, н-октиллітій, н-бутиллітій, т-бутиллітій, sec-бутиллітій, ізобутиллітій, діізопропиламид літію, феніллітій та трифенілметиллітій. Термін «галоген» означає тут фтор, хлор і бром.

Термін «алкил» означає тут як розгалужену, так і пряму ланцюгові групи насичених аліфатичних гідрокарбонів, які мають від 1 до 12 атомів вуглецю.

Термін «Алкокси» означає тут алкильну групу вказаної кількості атомів вуглецю, з'єднаних кисневим мостовим зв'язком; "Алкилтію" включає атоми вуглецю вказаної кількості, зв'язаних сірчанним зв'язком.

Описані тут сполуки можуть мати асиметричні центри. В цей винахід включені всі хіральні, діастереометричні та рацемічні форми. Важливою перевагою є те, що визначені сполуки цього винаходу містять асиметрично заміщені атоми вуглецю і можуть бути ізольовані у оптично активній або рацемічній формах. Методика отримання оптично активних форм із оптично активних вихідних матеріалів широко відома, наприклад, шляхом розчинення рацемічних форм або синтезом. Припускаються всі хіральні, діастереометричні, рацемічні форми та всі геометричні, ізометричні форми структури, якщо спеціально не вказує визначена стереометрична або ізомерна форма.

Комбінації замісників та/або змінних допускаються тільки при умові отримання в результаті стійких речовин. Під стійкою сполукою або стійкою структурою тут розуміють сполуку, яка має достатню стійкість перебування в ізольованому стані із необхідним ступенем очищення від реакційної суміші.

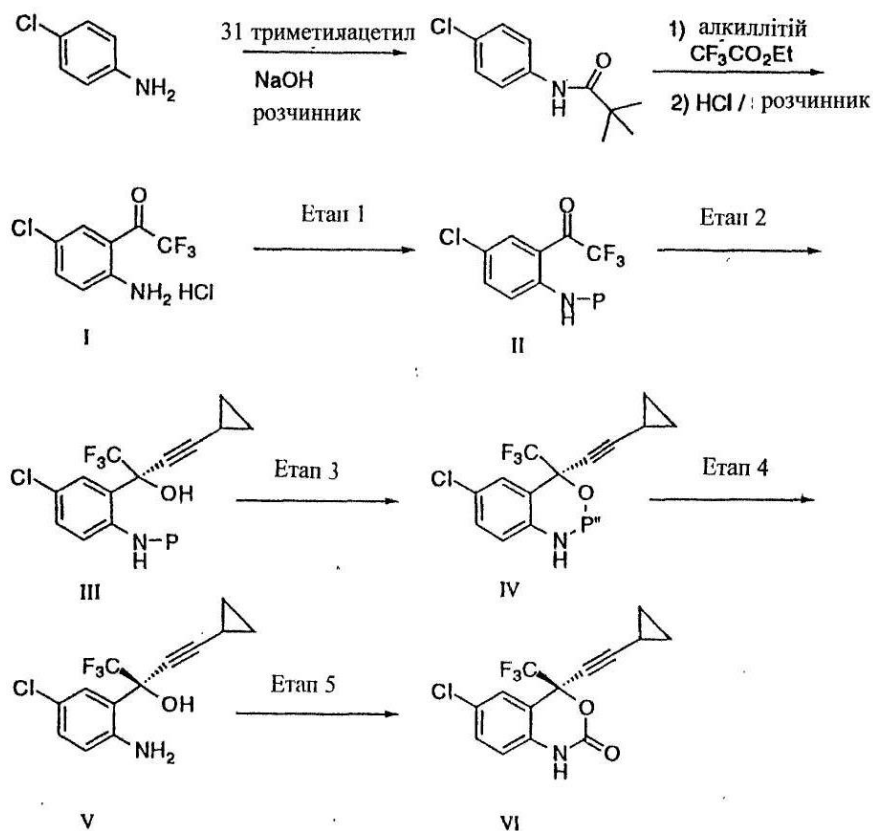
Термін "заміщений" тут означає, що один або більше водню на позначеному атомі заміщується вибраним із вказаної групи, при умові, що нормальна валентність позначеного атому залишається незмінною і в результаті заміни отримується стійка сполука.

Припускається, що цей винахід було досліджено з використанням принаймні багатogramових, кілограмових, багатокілограмових та промислових вагів та терезів. Багатogramові терези використовують тут переважно для зважування вихідного матеріалу від 10 грамів та більше, переважніше принаймні 50 грамів і більше, найпреважніше принаймні 100 грамів та більше. Багатокілограмові ваги використовують тут для зважування вихідного матеріалу вагою більше одного кілограму. Промислові ваги відрізняються від лабораторних терезів і їх достатньо для забезпечення продукту і на відміну від лабораторних терезів перші можуть застосовуватись як для клінічних дослідів, так і для поставок продуктів споживачам.

Способи згідно з цим винаходом отримані експериментально і не обмежуються наданою схемою 1. Вона детально показує загальний спосіб синтезу сполук формул (I)-(VI), де X - це Cl та A - це трифторметил.

Кваліфікований спеціаліст у органічному синтезі зможе за способами, описаними та підтвердженими експериментально, отримати гомологічні органи сполук формул (I)-(VI), де X - це Cl або F та A - це трифторметил, пентафторметил або гептафторпропил, відповідно підбираючи комбінацію п-хлораніліну або п-фтораніліну з CF_3CO_2Et , $CF_3CF_2CO_2Et$ та $CF_3CF_2CF_2CO_2Et$ при отриманні сполук формули (I).

СХЕМА 1



Метою цього винаходу є створення вдосконаленого способу асиметричного синтезу бензоксазинонів, які можуть використовуватись як інгібітори зворотної транскриптази ВІЛу.

Етап 1: Додавання: отримання сполуки формули (II)

На цьому етапі проводять реакцію сполуки формули (I) після її перетворення у вільну основу у відповідному розчиннику при відповідній температурі з бензиловим спиртом, бензиловим простим ефіром, бензгідрильним спиртом або бензгідрольним ефіром у присутності відповідного кислотного каталізатора для утворення сполуки формули (II). За відомою методикою сполуку формули (I) можна нейтралізувати основою до рН 7 у водному/органічному розчиннику при кімнатній температурі, з'єднавши приблизно з одномолярним еквівалентом бензилового спирту, бензилового простого ефіру, бензгідрольного спирту або бензгідрольного ефіру, додатково з'єднавши приблизно з 0,1-5,0 мольних відсотків відповідного кислотного каталізатора та нагрівши до температури, достатньої для утворення сполуки формули (II). Сполуку (II) можна виділити із реакції як стійку тверду речовину шляхом стандартних способів обробки. Варіант такого способу показано в прикладі 3. При необхідності сполуку (II) можна перенести у синтез сполук формули (III).

P - це бензильна чи бензгідрольна група, яка походить із сполуки формули відповідно (VII) або (VIII) та є переважно p-метоксибензил, 3,4-діметоксибензил, 2,4-діметоксибензил або 4,4'-діметоксибензгідріл. Більш переважно P - це p-метоксибензил.

Більш переважно каталізатори на є етапі (1) включають HCl, метансульфокислоту, сірчану, трифтороцтову, трихлороцтову кислоти та p-толуолсульфокислоту. Більш переважними кислотними каталізаторами є метансульфокислота та p-толуолсульфокислота.

Переважними розчинниками та їх сумішами для етапу (1) є толуол, діоксан, етилацетат, циклогексан, діметокситан, метилциклогексан, 2-пропанол та оцтова кислота. Більш переважним розчинником є толуол.

Переважним діапазоном температур на етапі (1) є приблизно діапазон від кімнатної температури до 120°C. Більш переважно при умові, що P - це p-метоксибензил, діапазон температур є приблизно 60°C-90°C.

Припускається, що кваліфікований спеціаліст зможе визначити оптимальну тривалість реакції етапу (1) в залежності від температури, кислотний каталізатор та групу P. Взагалі тривалість реакції - 0,5-12 годин.

Етап 2 : Хіральна індукція: Отримання сполуки формули (III)

Цей етап, хіральна індукція, включає алкілювання карбонілу ахірального кетону сполуки формули (II) у присутності хіральної індукційного агенту формули (IX) у відповідному розчиннику з переважно принаймні двома еквівалентами циклопропиленетиниллітію. причому вказаний циклопропиленетиниллітій виробляють в лабораторних умовах для додавання циклопропиленетинильного замітника у сполуку (II) шляхом з'єднання циклопропила-цетилену із відповідним алкіллітієм протягом відповідного періоду при температурі, достатній для утворення сполуки формули (III). Вироблення принаймні двох еквівалентів циклопропиленетиниллітію в лабораторних умовах можна виконати шляхом з'єднання приблизно двох

еквівалентів циклонропилацетилену приблизно із чотирма еквівалентами відповідного алкиллітію у відповідному розчиннику при температурі приблизно нижче -0°C протягом 1-3 годин. Шляхом звичайної методики приблизно 2 еквіваленти хірального індукційного агенту формули (IX), приблизно чотири еквіваленти відповідного алкиллітію та приблизно два еквівалента циклопропилацетилену, додають незалежно один від одного через потоки розчину та витримують до утворення достатньої кількості циклопропиленетиниллітію, при цьому приблизно один еквівалент сполуки формули (II) додають у відповідний розчинник і витримують при температурі -30°C протягом 1-3 годин для утворення сполуки (III). Сполуку (III) можна виділити із реакції у вигляді стійкої твердої речовини стандартними способами обробки, один із яких показаний в прикладі 4.

Переважно, але не обов'язково, реагенти на цьому етапі додають у потоці розчинів; тобто їх готують окремо як індивідуальні розчини перед їх з'єднанням. Реагенти, які можна легко обробляти та маніпулювати ними як твердими речовинами, можна додати до реакційної суміші, як наприклад, сполуки формули (II) або хірального індукційного агенти.

Переважно хіральним індукційним агентом на етапі (2) є норефедрин 1R,2S-піролідинилу.

Переважно агенти алкиллітію на етапі (2) включають н-бутиллітій, сек-бутиллітій, т-бутиллітій, ізобутиллітій, н-гексиллітій та октиллітій. Більш переважно агент алкиллітію є н-гексиллітій.

Переважними розчинниками та їх сумішами на етапі (2) є тетрагідрофуран, гексан, циклогексан, метилциклогексан та толуол.

Переважні періоди тривалості реакції на етапі (2) - приблизно дві години для вироблення циклопропиленетиниллітію та приблизно 1-2 години для додавання сполуки (II) у 1R,2S-піролідинил норефедрин/циклопропиленетиниллітій.

Переважними температурними діапазонами на етапі (2) є приблизно -50 - -0°C для вироблення циклопропиленетиниллітію та приблизно -60 - -40°C для додавання сполуки (II) у розчин циклопропиленетиниллітію/1R,2S-піролідинил норефедрин.

Етап 3: Окислювальна циклізація: Отримання сполуки формули (IV)

Цей етап включає реагування сполуки карбінолу формули (III) у відповідному розчиннику з переважно принаймні одним еквівалентом відповідного окислювального агенту при достатній температурі для відповідної тривалості часу для утворення сполуки формули (IV). За загальною методикою сполуку формули (III) у відповідному безводному розчиннику можна з'єднати приблизно з одномолярним еквівалентом відповідного окислювального агенту та підігріти до температури, достатньої для утворення сполуки формули (IV) протягом приблизно 1-6 годин. Сполуку (IV) можна виділити із реакції як стійку тверду речовину шляхом гартування у відповідному безводному розчиннику з наступною обробкою стандартними способами, один із яких показаний у прикладі 5. Крім того, сполуку (IV), минувши ізоляцію, переводять на етап 4 для отримання сполуки (V), як показано у прикладі 6b.

Переважні окислювальні агенти етапу (3) включають п-тетрахлорбензохинон та 2,3-діхлор-5,6-діціан-1,4-бензохинон.

Переважними розчинниками та їхніми сумішами для етапу (3) є толуол, гептан, етилацетат, т-бутиловий ефір метилу, тетрагідрофуран, діхлорметан та циклогексан. При використанні 2,3-діхлор-5,6-діціан-1,4-бензохинону реакції проводять з етанолом та метанолом.

Тривалість реакції на етапі (3) залежить від розчинника і температури. Переважною тривалістю реакції на етапі (3), коли після додавання окислювального агенту використовують розчинник гептан/етилацетат, є приблизно 4-6 годин.

Переважний діапазон температур при додаванні окислювального агенту у сполуку (III) залежить від розчинника. Переважним температурним діапазоном для етапу (3), коли розчинником є гептан/етилацетат, є початково приблизно від кімнатної температури до температури нагрівання з оберненим холодильником.

Етап 4: Дебензилювання: отримання сполуки формули (V).

Цей етап включає реакцію сполуки формули (IV) у відповідному розчиннику з відповідно сильною основою при температурі, достатній для утворення сполуки формули (V). Оскільки продуктом дебензилювання геміаміналу є ароматичний альдегід або кетон в залежності від структури R¹, альдегід або кетон треба уловити або перетворити шляхом з'єднання із відповідним уловлюючим агентом у матеріал, який не реагуватиме із сполукою (V). Існує три різних способи уловлювання ароматичного альдегіду або побічного продукту кетону. У першому способі після реагування геміаміналу (IV) із сильною основою для утворення сполуки формули (V) та ароматичного альдегіду або побічного продукту кетону, побічний продукт можна знизити до відповідного спирту за допомогою відповідного відновлювача; при цьому дозволяється ізолювання аміну (V) шляхом нейтралізації реакційної суміші з наступною її фільтрацією. Альтернативно у другому способі побічний продукт можна уловити реагентом за рахунок більшої спорідненості з побічним продуктом ніж з вільним аміном (V), наприклад, в реакції побічного продукту з гідроксильним аміном для утворення відповідного оксиму або, більш переважно, в реакції побічного продукту гідразиду тозилу для утворення відповідно гідразону тозилу, де амін (V) можна ізолювати належним регулюванням pH розчину при кристалізації або відстоюванні необхідного продукту аміну (V).

Альтернативно у третьому способі у випадку, коли побічний продукт є ароматичним альдегідом, його можна уловити реагентом, який окислює альдегід до відповідної кислоти, але не реагує з амінами або ацетиленовими частками сполуки (V); в умовах основи таким уловлюючим агентом може бути перекис водню.

За загальною методикою сполуку (IV) у водному/органічному розчиннику з'єднують із відповідно сильною основою, переважно гідроксидом натрію або калію, при достатніх температурі і тривалості часу для активізації утворення сполуки формули (V) і наступно додають відповідний уловлюючий агент, переважно бороводень натрію, при температурі достатній для кількісного утворення сполуки (V) при одночасному перетворенні побічного альдегіду або кетону у їхній відповідний спирт. Сполуку (V) можна виділити із реакції як стійку тверду речовину шляхом закалювання уловлюючого агенту і наступного регулювання pH розчину за стандартними способами обробки, один із яких показано у прикладі 6. При необхідності сполуку (V) можна перенести у синтез сполук формули (VI).

Переважно сильні основи для етапу (4) включають гідроксиди натрію, калію, літію або кальцію, а також

алкоксиди металів. Більш переважно сильними основами є гідроксиди натрію або калію.

Переважно уловлюючі агенти повинні мати можливість знизити побічний продукт ароматичного альдегіду/кетону до спирту, не реагуючи ні з аміном сполуки (V), ні з ацетиленом сполуки (V). Переважним знижуючим уловлюючим агентом є боровадєнь натрію.

Переважними розчинниками на етапі (4) є спирт, змішаний з водою. Найбільш переважним розчинником є метанол і вода.

Переважна тривалість реакції на етапі (4) складає приблизно 1-3 години.

Переважно діапазон температур при додаванні основи у сполуку (IV) на етапі (4) складає приблизно 0-100°C; більш переважно діапазон температур складає приблизно 30-60°C після додавання уловлюючого агенту.

Етап 5. Циклізація: Отримання сполуки формули (VI).

Цей етап включає циклізацію хіральної сполуки формули (V) шляхом з'єднання з агентом циклізації у відповідному розчиннику при достатній температурі для утворення сполуки формули (VI). Шляхом стандартної методики приблизно один еквівалент сполуки (V) з'єднують приблизно з двома еквівалентами агентів циклізації і перемішують при температурі приблизно 20-25°C, поки реакція не стане реакцією кількісного визначення. Сполуку (VI) можна виділити із реакції як стійку тверду речовину за стандартними способами обробки, один із яких показано у прикладі 7.

Переважним агентом циклізації на етапі (5) є фосген.

Переважними розчинниками на етапі (5) є гептани, толуол та тертагідрофуран.

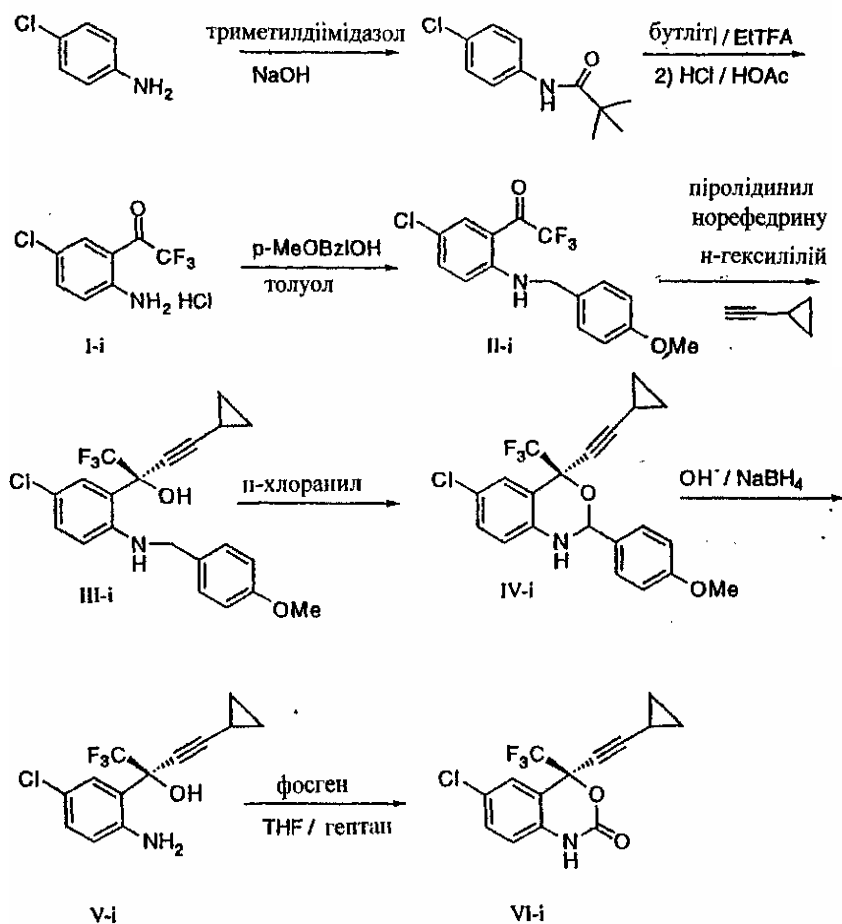
Найпереважними розчинниками є суміш гептанів/тетрагідрофурану.

Переважно діапазон температур при додаванні агенту циклізації на етапі (5) є менше або приблизно дорівнює 0°C

При раціональному підборі реагентів кваліфікованим спеціалістом у органічному синтезі заявлений спосіб можна здійснити безпосередньо, відбираючи сполуки формул (II), (III), (IV), (V) та (VI).

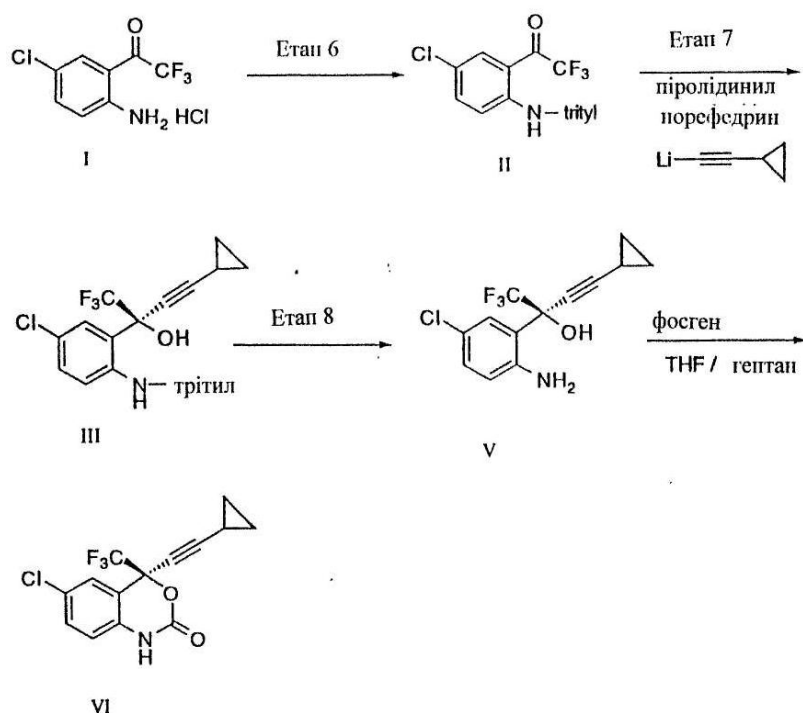
Далі цей винахід пояснюється на схемі 2, де $R^2=H$ у прикладі сполуки формули (VII).

СХЕМА 2



Далі способи згідно з цим винаходом можна пояснити шляхом прикладів та без обмежень на схемі 3, де ні R^2 , ні R^3 не є воднем у прикладі сполуки формули (VII). Ця схема деталізує подальші варіанти виконання синтетичного способу отримання сполуки формули (VI), застосовуючи групу захисту аміну, дуже слабку у кислотному відношенні. Крім того, накопичуючи великий надлишковий відбір енантіомерів на етапі хіральної індукції, наступну ізоляцію сполуки (V) досягають без хроматографії за один етап, швидко і при дуже м'яких умовах кімнатної температури.

СХЕМА 3



Етап 6. Додавання : Отримання сполуки формули (II), де R^2 та R^3 сполук (VII) та (VIII) не є воднем.

Цей етап виконують шляхом проведення реакції сполуки формули (I), після перетворення у вільну основу, із сполукою сполук (VII) або (VIII), де ні R^2 , ні R^3 не є воднем, у відповідному розчиннику при відповідній температурі у присутності відповідному кислотному каталізаторі для утворення сполуки формули (II). За стандартною методикою сполуку (I) у водному/органічному розчиннику можна нейтралізувати основою до pH приблизно 7, з'єднавши з приблизно 1-молярним еквівалентом сполуки (VII) або (VIII), де ні R^2 , ні R^3 не є воднем, переважно трифенілкарбинол, додатково з'єднавши приблизно з 0,1-0,5 мольним відсотком відповідного кислотного каталізатора та нагрівши до температури достатньої для утворення сполуки (II). Сполуку (II) можна виділити із реакції як стійку тверду речовину за стандартними способами обробки, один із яких показаний в прикладі 11. При необхідності сполуку (III) можна перевести у синтез сполук формули (III).

Сполуки (VII) або (VIII), де ні R^2 , ні R^3 не є воднем, є переважно трифенілкарбинол або метокси заміщений трифенілкарбинол. Переважно кислотні каталізатори на етапі (6) включають HCl, метансульфокислоту, сірчану, трифтороцтову кислоти та п-толуолсульфокислоту. Більш переважними кислотними каталізаторами є метансульфокислота та п-толуолсульфокислота.

Переважними розчинниками та їхніми сумішами на етапі (6) є толуол, діоксан, циклогексан, ацетонітрил, етилацетат, діметоксиетан, 2-пропанол та оцтова кислота.

Переважним температурним діапазоном на етапі (1) є приблизно діапазон від кімнатної температури до 120°C. Більш переважним діапазоном при умові, що сполукою (VIII) є трифенілкарбинол, є приблизно 60-90°C. Припускається, що кваліфікований спеціаліст зможе визначити переважну тривалість реакції на етапі (1) в залежності від температури, кислотного каталізатора та Р групи. Взагалі тривалість реакції визначають в межах 0,5-12 годин.

Етап .7. Етап хіральної індукції по схемі 3 подібний до етапу хіральної індукції по схемі 1; синтез сполуки формули (III), де Р - це група тритилу, показано на прикладі 12.

Етап 8. Виведення трифенілметильної групи (Детритиляція): Отримання сполуки формули (V).

Цей етап включає реакцію сполуки формули (III), де група захисту аміну, дуже слабка у кислотному відношенні, наприклад, тритил, у відповідному розчиннику з приблизно 0,1-2,0 еквівалентами відповідної кислоти у досить м'яких температурних умовах для утворення сполуки формули (V). Побічним продуктом детритиляції є ароматичний спирт, який не треба уловлювати, як на етапі (4), що показано на схемі 1 вище. Сполуку (V) можна виділити із реакції як стійку тверду речовину, регулюючи pH розчину та обробляючи за стандартними методами, один із яких показано у прикладі 13. При необхідності сполуку (V) можна перенести у синтез сполук формули (VI).

Сприйнятливими групами захисту амінів на етапі (8) є тритил, п-метокситритил, 4,4'-діметокситритил, а також нетритильні групи, наприклад, 2,4-діметоксибензил та 4,4'-діметоксибензгідрил. Переважною групою захисту амінів є тритил.

Переважними сильними кислотами на етапі (8) є HCl, HBr, метансульфокислота, трифтороцтова кислота та п-толуолсульфокислота. Більш переважними кислотами є HCl або трифтороцтова кислота.

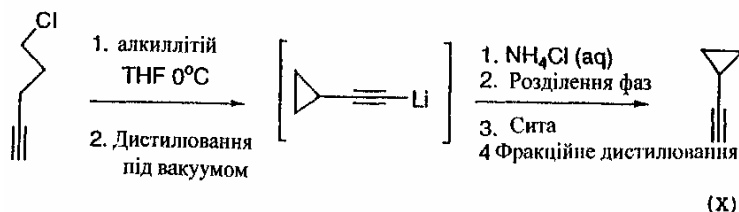
Переважними розчинниками на етапі (8) є нижчі алкільні спирти та необов'язково безводні розчинники, наприклад, метанол, етанол або пропанолі. Більш переважним розчинником є метанол.

Переважним діапазоном температур при додаванні кислоти у сполуку (III) на етапі (8) є діапазон

приблизно 0-50°C; більш переважним є діапазон температур приблизно 0-30°C.

Отримання циклопропилацетилену. (X), який є реактантом при утворенні сполуки формули (III), показано на схемі 4.

СХЕМА 4



Отримання циклопропилацетилену, (X), за схемою 4 далі показано у прикладі 15. Такий спосіб отримання циклопропилацетилену забезпечує майже 100%-перетворення хлорпентилу та більш ніж 90%-ний вихід циклопропилацетилену, що дає можливість використовувати продукт (X) у потоці розчинювання для отримання сполуки формули (III).

Цей винахід ілюструється наступними прикладами. Ці приклади надані для ілюстрації винаходу, при цьому не обмежуючи його обсяг.

Приклад 1

Отримання N-(4-хлорфеніл)-2,2-діметилпропанамиду. 4-хлоранілін (52,7кг, 413моля) розчинили у суміші т-бутилового ефіру метилу (180кг), 30%-ного водного розчину гідроксиду натрію (61,6кг, 463моля) та води (24,2кг), потім охолоджували до 15°C. До результуючої гідросуміші додавали хлорид триметилацетилену (52,2кг, 448моля) протягом 1 години, підтримуючи температуру нижче 40°C. Після перемішування протягом 30 хвилин при 30°C гідросуміш охолоджували до -10°C і витримували 2 години. Продукт відбирали шляхом фільтрації, промивали розчином 90/10 вода/метанол (175кг), потім осушували під вакуумом для отримання 85кг (97-ний вихід) вищезазваної сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини: точка плавлення 152-153°C; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J=9Hz, 2H) 7,28 (d, J=9Hz, 2H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) d 176,7, 136,6, 129,1, 128,9, 121,4, 39,6, 27,6.

Отримання N-(4-фторфеніл)-2,2-діметилпропанамиду. Припускається, що кваліфікований спеціаліст у органічному синтезі розуміє, що 4-фторанілін можна легко замінити на вищевказаний 4-хлоранілін для синтезування цієї сполуки.

Приклад 2

Отримання 4-хлор-2-трифторацетиланіліну, гідрату гідрохлориду. N-(4-хлорфеніл)-2,2-діметилпропанамід (36,7кг, 173моля) додавали у розчин ТМЕДА (TMEDA) (20,2кг, 174моля) у безводний т-бутиловий ефір метилу (271,5кг) та охолоджували до -20°C. До охолодженої гідросуміші додавали 2,7N н-бутиллітій у гексані (101,9кг, 393моля), підтримуючи температуру нижче 5°C. Після витримання протягом 2 годин при 0-5°C розчин охолоджували до температури нижче 15°C потім швидко проводили реакцію з трифторацетатом етилу (34,5кг, 243моля). Після 30 хвилин результуючий розчин гартували у 3N HCl (196L, 589молей), підтримуючи температуру нижче 25°C. Після усунення водної фази органічний розчин концентрували шляхом дистилювання приблизно 200 літрів розчинника. При дистилюванні 325кг розчинника додавали оцтову кислоту (352кг) під вакуумом 100мм. Після охолодження розчину до 30°C додавали 12N HCl (43,4кг, 434моля) і суміш підігрівали до 65-70°C і витримували протягом 4 годин. Результуючу гідросуміш охолоджували до 5°C і продукт збирали шляхом фільтрації, промивали його етилацетатом (50,5кг) та осушували під вакуумом отримуючи 42,1кг (87%) названої сполуки у вигляді білої кристалічної речовини; точка плавлення 159-162°C; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) d 7,65-7,5 (комплекс, 2H), 7,1 (d, J=8Hz, 1H), 7,0 (brs, 3H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -69,5.

Припускається, що кваліфікований спеціаліст у органічному синтезі розуміє, що CF₃CF₂CO₂Et або CF₃CF₂CF₂CO₂Et можна легко замінити на вищевказаний трифторацетат етилу для синтезування додаткових гомологів.

Приклад 3-а

Отримання 4-хлор-2-трифторацетиланіліну. 4-хлор-2-трифторацетиланілін, гідрат гідрохлориду (17,1г, 62моля) перемішували у суміші толуолу (100мл) з водою (50мл). Суміш нейтралізували до pH 7 насиченим NaHCO₃. Органічну фазу концентрували під вакуумом, а залишок рекристалізовувався із гептану для отримання 12,5г (91%) названої сполуки у вигляді жовтих голок: точка плавлення 98-99°C; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,70 (t, J=2Hz, 1H) 7,32 (dd, J=2,9Hz, 1H), 6,7 (d, J=9Hz, 1H); 6,44 (brs, 2H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 180,0, 151,6, 136,9, 130,1, 120,9, 119,0, 116,8, 111,4; ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ -70,3.

Приклад 3

Отримання N-((4'-метокси)бензил)-4-хлор-2-трифторацетиланіліну. Сполука (II-i):

До гідросуміші 4-хлор-2-трифторацетиланіліну, гідрату гідрохлориду (40,0кг, 144моля) у толуолі (140кг) та води (50л) додавали 30%-ний NaOH (18кг) до утворення pH 7,0. Після вилучення водної фази додавали 4-метокснбензиловий спирт (20кг, 144моля) та TsOH (1,0кг 5,3моля). Розчин підігрівали оберненим холодильником та азеотроп вода/толуол (30л) дистилювали. Розчин охолоджували до кімнатної температури та промивали насиченим розчином солі (80кг). Органічний розчин концентрували під вакуумом до об'єму 35-40л потім розводили THF (52кг). Процент маси названої сполуки у толуолі/THF розраховували за HPLC до 43%. Вихід на основі обчислення масового проценту за HPLC дорівнював 47,7кг (96%). Аналітична проба була отримана вилученням розчинника під вакуумом та рекристалізацією із гептану:

точка плавлення 82-84°C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 7,74 (d, J=2Hz, 1H), 7,35 (dd, J=2,9Hz), 7,24 (d, J=8Hz, 2H); 6,91 (d, J=8Hz, 2H), 6,75 (d, J=9Hz, 1H), 4,43 (d, J=6Hz, 2H), 3,79 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 180,5, 159,2, 151,9, 137,4, 130,8, 128,9, 128,4, 119,9, 117,0, 114,5, 114,4, 111,3, 55,3, 46,6.

Приклад 4

Отримання (S)-5-хлор- α -(циклопропілетинил)-2-[(4-метоксифеніл)метил]-аміно] α -(трифторметил)бензолметанол. Сполука (III-i):

До розчину толуолу (1R,2S) піролідін норефедрину (80 г, із вмістом (1R,2S) піролідін норефедрину - 60,7моля) додавали трифенілметан (100г). Розчин концентрували під вакуумом приблизно до половини початкового об'єму). Потім додавали безводний THF (35кг) та охолоджували розчин у холодильній камері до -50°C. При досягненні температури -20°C додавали н-гексилітій (33 масових проценти у гексані, 33,4кг, 119,5моля) доки температура трималась нижче 0°C. До результуючого червоного розчину додавали розчин циклопропілацетилен (30 масових % у THF/гексан/толуолі; із вмістом приблизно 4кг, 65молей циклопропілацетилену) при підтримці внутрішньої температури нижче 20°C. Результуючий розчин витримували протягом години при 45-50°C. У холодний розчин додавали розчин N-((4'-Метокси)бензил)-4-хлор-2-трифторацетиламінін (43 масових % у THF/толуолі; із вмістом приблизно 10кг, 28,8моля N-((4'-Метокси)бензил)-4-хлор-2-трифторацетиламініну) при підтримці температури реакції нижче -40°C. Після витримування суміші при -43 +/- 3°C протягом 1 години реакцію гартували у 140кг N HCl, попередньо охолодивши до 0°C. Органічний шар відділяли та екстрагували двічі з 25кг порцій 1N HCl, двічі з 40кг води, а потім концентрували під вакуумом приблизно до 29л. Потім додавали толуол (47кг) та розчин концентрували до об'єму 28-30л. Додавали гептан (23кг) та суміш охолоджували та витримували при -5°C протягом 4 годин. Продукт відфільтровували, двічі промивали 10кг-вими порціями гептану та осушували під вакуумом для отримання 10кг (85 %) названої сполуки у вигляді твердої речовини жовто-білого кольору: точка плавлення 163-165°C; $[\alpha]_D^{25} +8,15^\circ$ (с 1,006, MeOH); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,55 (brs, 1H), 7,23 (d, J=8Hz, 2H), 7,13 (dd, J=3,9Hz, 1H), 6,86(d, J=8Hz, 2H); 6,59(d, J=8Hz, 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}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 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}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -80,19.

Приклад 5

Отримання (S)-6-хлор-4-(циклопропілетинил)-1,4-дігідро-4-трифторметил)-2-(4'-метоксифеніл)-3,1-бензоксазину. Сполука (IV-i):

До розчину гептану (295,5кг) та етилацетату (32,5кг) додавали п-хлораніл (57кг, 232моля) та (S)-5-хлор- α -(циклопропілетинил)-2-[(4-метоксифеніл)метил]-аміно] α -(трифторметил)бензолметанол (89кг, 217моля). Суміш підігрівали з оберненим холодильником при належному перемішуванні протягом 5,5 годин і потім розводили етилацетатом (64,1кг) та охолоджували до 30°C. Вилучали тетрафторгідрокінон шляхом фільтрації та промивали сумішшю гептану (104,7кг) та етилацетату (31кг). Фільтрат частково концентрували шляхом дистилювання 260л розчинника, потім розбавляли гептаном (177кг) і а охолоджували до -10 - -15°C. Результуючу гідросуміш відфільтровували та продукт промивали гептаном (41кг) та осушували на фільтрі до менш ніж 20 масових % гептану (при збитках на сушку). Вихід сполуки (IV), обчислений за допомогою HPLC, сісладав 71кг (80%). Аналітичну пробу отримували шляхом її розтирання з 1N NaOH з наступною рекристалізацією із гексан/етилацетату: точка плавлення 130-131,7°C; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,46 (d, J=9Hz, 2H), 7,28-7,21(m, 3H), 7,0 (d, J=9Hz, 2H), 6,85 (d, J=9Hz, 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}C NMR (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -157,5.

Приклад 6

Отримання сполуки (V-i): (S)-5-хлор- α -(циклопропілетинил)-2-аміно- α -(трифторметил)бензолметанолу.

Необроблений (S)-5-хлор-4-(циклопропілетинил)-1,4-дігідро-4-трифторметил)-2-(4'-метоксифеніл)-3,1-бензоксазину (71кг обчисленої сухої маси) додавали до суміші метанолу (301кг), 30%-ного NaOH (121кг) та води (61л). Суміш підігрівали до 60°C для отримання чистого розчину, потім охолоджували до 30°C. Через 20 хвилин розчин бороводно натрію (3,2кг, 84,2моля) у 0,2N NaOH (29л) додавали у металевий розчин, підтримуючи температуру нижче 35°C. Через 30 хвилин надлишок бороводно загартувували у ацетоні (5,8кг) та розводили розчин водою (175л), потім нейтралізували до pH 8-9 оцтовою кислотою. Результуючу гідросуміш охолоджували приблизно до 0°C, відфільтровували та продукт промивали водою, потім висушували під вакуумом при 40°C. Знову виготовляли гідросуміш із неочищеного продукту, толуолу (133кг) та гептанів (106кг) спочатку при 25°C потім охолоджуючи до нижче, ніж -10°C. Продукт відфільтровували, промивали гептаном (41кг) та осушували під вакуумом при температурі 40°C для отримання 44,5кг (88%) у вигляді біло-жовтої/світло-жовтої кристалічної твердої речовини. Аналітичну пробу рекристалізовували із т-бутильного ефіру метану/гептану: точка плавлення: 141-143°C; $[\alpha]_D^{25} -28,3^\circ$ (с 0,106, MeOH); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, J=2Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,2Hz, 1H), 6,61 (d, J=9Hz, 1H), 4,61 (brs, 1H), 4,40 (brs, 1H), 1,44-135 (m, 1H), 0,94-0,78 (m, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146,7, 129,4, 129Д 124,3, 118,4, 118,07, 118,05, 92,3, 72,6, 71,0, 8,2, 8,1, -1,1; ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -80,5.

Приклад 6b

Отримання сполуки (V-i) із сполуки (III-i) без ізоляції сполуки (IV-i) при виконанні етапу синтезу: (S)-5-хлор- α -(циклопропілетинил)-2-аміно- α -(трифторметил)бензолметанолу. До гідросуміші DDQ (9,42г, 41,5моля) у т-бутиловому ефірі метилу (33мл) при 10°C додавали розчин (S)-5-хлор- α -(циклопропілетинил)-2-[(4-метоксифеніл)метил]-аміно] α -(трифторметил)бензолметанолу (16,38г, 40 моль). Через п'ять хвилин результуючу гідросуміш відфільтровували при 30°C та результуючі тверді речовини промивали 5мл т-бутилового ефіру метилу. Фільтрат промивали 5%-ним водним бікарбонатом натрію, потім частково концентрували шляхом дистилювання 70мл розчинника. Потім додавали метанол і надалі дистилювали 25мл розчинника. Потім додавали метанол та 6N NaOH (4мл) і далі дистилювали 20мл розчинника. Додавали 4N NaOH (26мл) та суміш недовго підігрівали до 58°C, а потім охолоджували до 30°C. Потім розчин бороводно натрію (0,60г, 15,9ммоль) додавали у 0,5N NaOH (6мл). Через 15 хвилин

додавали воду і потім ацетон (1мл). Через 30 хвилин додавали оцтову кислоту (12мл, 210ммоля) до pH 7,5. Результуючу гідросуміш охолоджували приблизно до 0°C, відфільтровували та продукт промивали водою і потім осушували під вакуумом при температурі 40°C. Знову виробляли гідросуміш із неочищеного продукту і метилциклогексану при кімнатній температурі, потім охолоджували приблизно до 0°C та відфільтровували. Цей матеріал далі очищали шляхом рекристалізації із т-бутилового ефіру метилу/гексанів для отримання 9,95г (86%) у вигляді білої твердої речовини, за фізичними властивостями ідентичної продукту утриманому шляхом двоетапного процесу (п-хлораніл/ NaBH₄) (Приклад 6, вище).

Приклад 7

Отримання (S)-6-хлор-4-(циклопропілетинил)-1,4-дігідро-4-трифторметил-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону. Сполука (VI-i):

(S)-5-хлор-α-(циклопропілетинил)-2-аміно-α-(трифторметил)бензолметанол (15,7кг, 54,3моля) розчиняли у суміші гептанів (32кг) та THF (52кг) при температурі нижче -10°C. Фосген (~8,0кг, 80молей) тримали безпосередньо під поверхню приблизно протягом години, підтримуючи температуру нижче 0°C. Результуючу суміш підігрівали до 20-25°C і витримували годину. Потім додавали метанол (6,5кг, 203моля) та розчин перемішували приблизно протягом півгодини. Потім додавали гептани (97кг) і дистильовали приблизно 140л розчинника при пониженому тиску. Додавали гептани (97кг) та THF (22кг) та розчин промивали 5%-ним водним розчином бікарбонату натрію (15л), і наступно водою (15л). Розчин підігрівали до 50°C та фільтрували у очисному реакторі та далі промивали гептанами (40кг). Розчин концентрували під зниженим тиском, розбавляли гептанами (22кг) та охолоджували нижче -10°C. Продукт фільтрували, промивали гептанами та осушували під вакуумом при 90-100°C для отримання 16,0кг (95%) біло-жовтої - злегка рожевої твердої речовини. HPLC; 99,8% питомої поверхні каталізатора: точка плавлення 139-141°C; [α]²⁵_D -94,1° (с 0,300, MeOH); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,54 (dd, J=2,5, 7Hz, 1H), 7,43 (d, J=2,5Hz, 1H); 6,99 (d, J=7Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 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; ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -81,1.

Приклад 8

Отримання N-((3',4'-діметокси)бензил)-4-хлор-2-трифторацетиланіліну.

4-хлор-2-трифторацетиланіліну (4,96г, 40ммоль) та 3,4-діметоксибензиловий спирт (7,39г, 44ммоль) додавали у 2-пропанол (40мл). Додавали TsOH (76мг, 0,4ммоль) і суміш підігрівали до 60°C та витримували 3,5 годин. Розчин концентрували під вакуумом до 1,2 початкового об'єму, розводили водою (10мл) та перемішували при кімнатній температурі. Результуючу суміш відфільтровували та продукт осушували під вакуумом при 30°C для отримання 10,16г (68%) названої сполуки у вигляді жовтого порошку. Аналітичну пробу отримували шляхом рекристалізації із ацетонітрилу: точка плавлення: 82-84°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,05 (brs, 1H), 7,75 (brt, J=2Hz, 1H), 7,35 (dd, J=2,8Hz, 1H), 6,8 (d, J=8Hz, 3H), 6,75 (d, J=8Hz, 1H); 4,43 (d, J=5Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) 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; ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -69,61.

Приклад 9

Отримання (S)-5-хлор-α-(циклопропілетинил)-2-[(3,4-метоксифеніл)метил]-аміно]-α-(трифторметил)бензолметанол.

17,2 масових % розчину (1R,2S) піролідинил норефедрину (254г, 213моля) концентрували шляхом дистильовання 160мл розчинника при атмосферному тиску. Потім додавали трифенілметан (0,2г, 0,8ммоль) та охолоджували розчин до кімнатної температури. Потім додавали THF (130мл) і розчин охолоджували до температури -20°C. Підтримуючи температуру нижче 0°C, додавали н-гексилтій (2,0М розчин у гексані, 203мл, 0,406моля). Суміш ставала червоною після додавання 108мл. Потім додавали 16 масових процентів розчину циклопропілацетилену (103г, 0,25моля) до його знебарвлення. Розчин перемішували при -5°C - 0°C протягом 20 хвилин і потім охолоджували до -45°C і при цій температурі додавали сполуку N-((3',4'-діметокси)бензил)-4-хлор-2-трифторацетиланіліну (29,7г, 81,8моля), попередньо розчиненого у 50мл THF. Після витримання протягом 1 години при температурі 45°C суміш загартовували у 2N HCl (400мл). Органічний шар промивали двічі 2N HCl (100мл), потім концентрували під вакуумом. Додавали толуол (150мл) та суміш концентрували до об'єму 80мл. Додавали гептан (100мл) та співвідношення розчинників (визначене аналізом GC) гептан:толуол регулювали до 60:40, додаючи 4 мл толуолу. Після кристалізації продукт відфільтровували та рекристалізовували із толуолу:гептану (3:1) для отримання 23,1г (64%) названої сполуки у вигляді блідно-жовтої твердої речовини: точка плавлення 128-129,5°C; [α]²⁵_D +11,00° (с 0,300, MeOH); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,56 (m, 1H), 7,13 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 6,84 (m, 3H); 6,58 (d, J=9Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,90-0,74 (m, 4H); ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ 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; ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ -80,0.

Приклад 10

Отримання (S)-6-хлор-4-(циклопропілетинил)-1,4-дігідро-4-трифторметил-2-(3',4'-діметоксифеніл)-3,1-бензоксазину.

До розчину (S)-5-хлор-α-(циклопропілетинил)-2-[(3,4-діметоксифеніл)метил]-аміно]-α-(трифторметил)бензолметанолу (2,68г, 6,1ммоль) у метанолі (10мл) при температурі 40°C додавали DDQ (1,40г, 6,1ммоль). Результуючу гідросуміш охолоджували протягом 30 хвилин у морозильнику та фільтрували. Продукт промивали у 5мл холодного метанолу та осушували під вакуумом до отримання 2,36г (88%) названої сполуки: точка плавлення 172-175°C; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,18 (dd, J=2, 9Hz, 1H), 7,13 (d, J=7Hz, 1H); 7,10 (s, 1H) 6,87 (d, J=7Hz, 1H), 6,70 (d, J=9Hz, 1H), 5,62 (d, J=4Hz, 1H), 4,33 (d, J=4Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,90-0,72 (комплекс, 4H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 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; ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ -79,2.

Приклад 11

Отримання N-трифенілметил-4-хлор-2-трифторацетиланіліну. Спосіб А.

4-хлор-2-трифторацетиланіліну (22,4г, 100ммоль), трифенілхлорметану (30,0г, 107ммоль),

тріетиламіну (11,6г, 115моля) та DMAP (0,5г, 4ммоля) розчинили у DMF (50мл) та витримували 14 годин при температурі 60°C. Результуючу гідросуміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (20мл) та відфільтровували для отримання 35,9г (77%) названої сполуки. Аналітична проба була отримана шляхом рекристалізації із ацетонітрилу: точка плавлення: 165-167°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,4 (brs, 1H), 7,71 (brt, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7,3 (brs, 15H), 6,9 (dd, $J=2,8\text{Hz}$, 1H), 6,27 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 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}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -69,5.

Отримання N-трифенілметил-4-хлор-2-трифторацетиланіліну, Спосіб В.

4-хлор-2-трифторацетиланілін, гідрат гідрохлориду (84,4г, 304ммоля), циклогексан (350мл), MTBE (95мл), та воду (100мл) перемішували при кімнатній температурі. Результуючу суміш нейтралізували 30г 10N NaOH. До органічної фази додавали трифенілкарбинол (91,0 г, 350ммолей) та TsOH (0,36г, 1,9ммолей). Суміш підігрівали із оберненим холодильником та дистильовали 300мл розчинника. Потім додавали ацетонітрил (350мл) та діізопропілетиламін (0,5мл) та продовжували дистильовання для вилучення 220мл додаткового розчинника. Розчин охолоджували у морозильній камері та відфільтровували для отримання продукту із тими ж спектральними та фізичними властивостями, як і проба, отримана за методом А.

Приклад 12

Отримання сполуки 5-хлор- α -(циклопропілетилил)-2-трифенілметил[аміно]- α -(трифторметил)бензолметанолу.

До розчину циклопропілацетилену (3,15г, 48ммоля) та (1R,2S) піролідинил норефедрину (10,9г, 53ммоля) у THF (50мл) додавали 2N н-гексилітій (46мл, 92ммоля), підтримуючи температуру нижче 0°C. N-трифенілметил-4-хлор-2-трифторацетиланілін (9,32г, 20ммолей), розчинений у THF (20мл), додавали у аніонний розчин та витримували протягом години при -45°C - -50°C, потім гартували у 1N лимонній кислоті (92мл). Органічний шар відділяли, осушували сульфатом натрію та концентрували до утворення масла. Шляхом кристалізації із гептан/толуолу отримували 6,34 г (60%) названої сполуки: точка плавлення: 180-182°C; $[\alpha]_D^{25} +7,77^\circ$ (с 1,004, CH_3CN); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,53(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7,4-7,1 (комплекс, 16H), 6,67 (dd, $J=2,7\text{Hz}$ 1H), 6,05 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 3,17 (brs, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,72 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 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; ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -79,9.

Приклад 13

Отримання сполуки (S)-5-хлор- α -(циклопропілетилил)-2-аміно- α -(трифторметил)бензолметанолу. Один етап дебензилювання.

5-хлор- α -(циклопропілетилил)-2-(трифенілметил)-аміно- α -(трифторметил)бензолметанолу (5,32г, 10ммоля) розчиняли у метанолі (25 л) та проводили реакцію із 12N HCl (0,5мл) при кімнатній температурі. Через 15 хвилин додавали 2N NaOH (2мл) та воду (20мл). Водний розчин метанолу екстрагували з циклогексаном (22мл) і потім гексанами (20мл), після чого концентрували під вакуумом та нейтралізували оцтовою кислотою до pH 7. Продукт відфільтровували, промивали водою та осушували для отримання 2,65г (92%): точка плавлення 140-143°C. Спектроскопічні властивості такі ж, як і продукту, отриманого в прикладі 6.

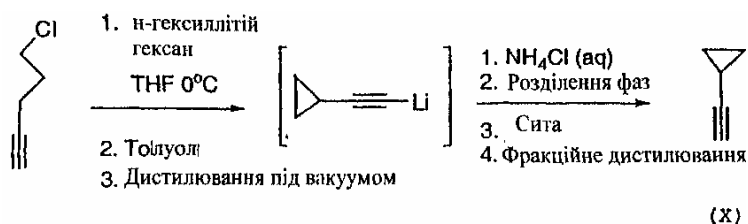
Приклад 14

Синтез (1R,2S) піролідинил норефедрину.

До суміші н-бутанолу (227кг), води (144кг) та карбонату калію (144кг, 1043моля) додавали (1R,2S) норефедрину (68,6кг, 454моля). Суміш підігрівали до 90°C та через 2 години додали 1,4-дібромбутану (113,4кг, 525моля). Реакцію проводили в умовах нагрівання із оберненим холодильником протягом 5 годин, потім охолоджували до 40°C. Після цього додавали воду (181кг) та розділяли фази при 30°C. До органічної фази додавали 12N HCl (54,3кг, 543моля). Розчин підігрівали з оберненим холодильником та вилучили 150л дистилату під тиском 200-300мм. Потім додавали толуол (39,5кг) при 70°C та результуючу суміш охолоджували до 0-5°C для кристалізації. Продукт збирали, двічі промивали толуолом (по 39кг за кожним разом) та осушували продуванням азотом для отримання 83,6кг названої сполуки у вигляді солі гідрохлориду. Сіль гідрохлориду засипали у толуол (392кг) та воду (42кг) та обробляли 30%-ним NaOH (приблизно 55кг, 414моля) до pH більше 12. Після вилучення нижньої водної фази органічний шар частково концентрували шляхом дистильовання 140л розчинника для отримання 20 масових процента розчину названої сполуки у толуолі. Обчислений вихід досягав 50кг (75%). Аналітичну пробу отримували шляхом концентрації названої сполуки під вакуумом, і потім рекристалізації із гептану: точка плавлення 46-48°C.

Приклад 15

Отримання циклопропілацетилену (X).



Суміш 5-хлор-1-пектину (23,0кг, 224моля) та безводного THF (150кг) охолоджували до -20°C. н-Гексилітій (2,3 еквіваленту; 158кг - 30 масових процента) у гексані додавали у суміш при швидкості, достатній для досягнення температури більше 5°C (приблизно 2 години). Протягом другої половини цього періоду температура повинна залишатись вище -5°C для уникнення акумуляції органілітію та небезпечної реакції екзотермічної індукції. Реакцію витримували при -5 - 0°C протягом 2 годин доти, доки аналізом GC не було встановлено 99% конверсії. Потім додавали толуол (35-40кг) та продукт реакції концентрували під

вакуумом до зниження об'єму до $\sim 1/3$ вихідного об'єму. Суміш підігрівали (до $\sim 40^{\circ}\text{C}$) під час концентрації для збереження необхідного рівня дистилювання. Потім суміш охолоджували до $15 - -20^{\circ}\text{C}$ та додавали розчин хлориду амонію (11-12кг) у 50-60л води поступово, щоб температура не перевищувала 10°C . Після відділення водного шару (приблизно 70кг) реакційну суміш проганяли циклічно через башту, яка містить 15кг молекулярних сит розміром 3 ангстрена, до досягнення рівня води $\sim 300 \text{ млн}^{-1}$ або нижче, як визначено аналізом Карла Фішера. Потім осушений органічний розчин дистилювали через колонну, заповнену сталлюю мочалкою під атмосферним тиском, при цьому збираючи циклопропилацетилен у вигляді розчину у THF/толуол/гексан. Обчислений вихід становить 14,0кг.

Цей винахід описується, але не обмежується наданими прикладами. Можна використовувати різні еквіваленти, виконувати зміни та модифікації, не виходячи за межі винаходу і не змінюючи його сутність. Під цим розуміють, що такі еквівалентні виконання є частиною цього винаходу - цей винахід можна надати в інших визначених формах, не виходячи за його рамки, але відповідно посиляючись на додаткові пункти формули як поширення даного винаходу.