

Дані про споріднені заявки

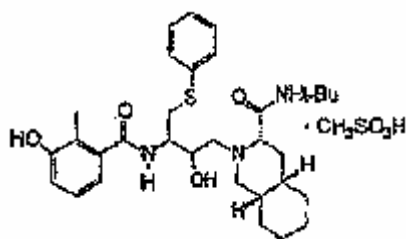
По цій заявці заявляється пріоритет по заявці на патент США №08/708,411/ яку подано 5 вересня 1996р. Ця заявка повністю включена сюди як посилання. Крім того, ця заявка пов'язана з такими заявками на патент США:

Заявка на патент США №	Дата подачі
08/133,543	7 жовтня 1993
08/133,696	7 жовтня 1993
08/190,764	2 лютого 1994
08/481,833	7 червня 1995
60/025,517	5 вересня 1996

Кожна з цих заявок на патент США також повністю включена у цей опис як посилання.

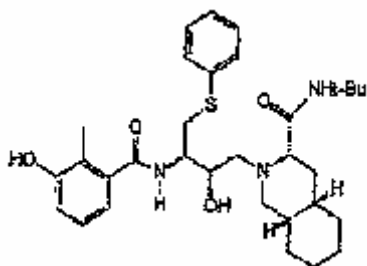
Рівень техніки

Лікування ВІЛ-інфікованих осіб є одною з найбільш невідкладних біомедичних проблем останніх років. Перспективний новий напрямок у лікуванні з'явилася завдяки важливому способу запобігання або інгібування швидкої проліферації вірусу у тканині людини. Інгібітори ВІЛ-протеази блокують ключовий ферментативний шлях у вірусі, приводячи до істотного зниження вірусного навантаження, що сповільнює безперервне пригнічення імунної системи і знижує руйнівний вплив на здоров'я людини, що являється результатом цього пригнічення. Було показано, що інгібітор ВІЛ-протеази нелфінавіру метилсульфонат, що має формулу 7,



є ефективний при лікуванні ВІЛ-інфікованих осіб. Суть нелфінавіру метилсульфонату розкрита у патенті США №5,484,926, виданому 16 січня 1996р. Цей патент повністю включений як посилання у цю заявку на патент.

Автори цього винаходу відкрили корисні проміжні сполуки, які можуть бути використані у декількох схемах реакцій для одержання нелфінавіру метилсульфонату. Автори цього винаходу також відкрили нові способи одержання нелфінавіру метилсульфонату з вільної основи нелфінавіру з формулою 4:

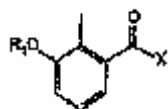


Суть вільної основи нелфінавіру також розкрита у патенті США №5,484,926.

Суть винаходу

Задачею винаходу є створити сполуки і проміжні сполуки, придатні для одержання інгібіторів ВІЛ-протеази, і способи одержання інгібіторів ВІЛ-протеази. Такі інгібітори також придатні для лікування ВІЛ-інфікованих людей.

В першому аспекті, винахід відноситься до сполук з формулою 3:

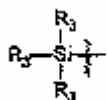


де R₁ є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; або групою з формулою 8

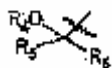


де R₂ є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою або O-R₆, де R₆ є алкільною

групою, алкільною групою, або арильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9



де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10



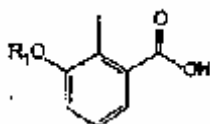
де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і

X є OH ; OR_7 , де R_7 є алкілом або арилом; галогеном; псевдогалогеном; OSO_2R_8 , де R_8 є алкілом або арилом; гетероарилом, приєднаним через гетероатом; або N-гідроксигетероциклическим радикалом, приєднаним через кисень, з умовою, що, якщо R_1 є $-\text{CH}_3$, X не може бути $-\text{OCH}_3$ або $-\text{OH}$, і якщо R_1 є $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, X не може бути $-\text{OH}$;

або фармацевтично прийнятним солям або сольватам цієї сполуки.

В різних переважних способах здійснення винаходу, R_1 є $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ з \sim або X є галогеном, переважно, Cl .

В іншому аспекті, винахід відноситься до сполук з формулою 2:

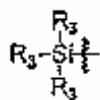


де R_1 є $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, гетероарильною групою, або групою з формулою 8

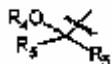


де R_2 є $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або O-R_6 , де R_6 є алкільною групою, арилалкільною групою, або арильною групою;

або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9



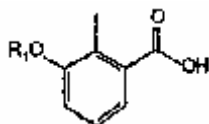
де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10



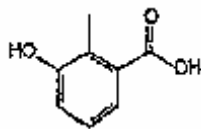
де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою;

або фармацевтично прийнятним солям або сольватам цієї сполуки.

Цей винахід, крім того, відноситься до способів одержання сполук з формулами 2 і 3. В способі одержання сполуки з формулою 2:



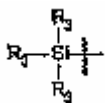
сполука, яка відповідає формулі 1, яка приведена нижче,



включають в реакцію при придатних і достатніх умовах, щоб додати захисну групу R_1 і утворити сполуку з формулою 2. У цьому випадку R_1 є C_2-C_8 алкільною групою; циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, гетероарильною групою, або групою з формулою 8



де R_2 є C_2-C_8 алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою;
або R_1 є групою з формулою 9

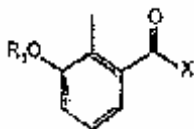


де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою;
або R_1 є групою з формулою 10

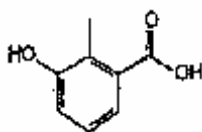


де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою.

Цей винахід містить спосіб одержання сполуки згідно з формулою 3.



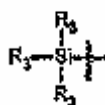
Цей спосіб містить додавання, при придатних і достатніх умовах, придатної захисної групи R_1 і залишкової групи X до сполуки з формулою 1



У цьому випадку, R_1 є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; або групою з формулою 8



де R_2 є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою;
або R_1 є групою з формулою 9



де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною

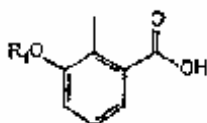
групою, або гетероарильною групою; або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10



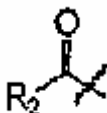
де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і

X є OH ; OR_7 , де R_7 є алкілом або арилом; галогеном; псевдогалогеном; OSO_2R_8 , де R_8 є алкілом або арилом; гетероарилом, приєднаним через гетероатом; або N-гетероциклічним радикалом, приєднаним через атом кисню, з умовою, що якщо R_1 є $-CH_3$, X не може бути $-OCH_3$ або $-OH$, а якщо R_1 є $CH_3C(O)-$, X не може бути $-OH$. Як вказано вище, у деяких способах здійснення винаходу, R є $-C(O)CH_3$ і/або X є галогеном, переважно, Cl .

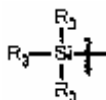
Сполука, що відповідає формулі 3, яка визначена вище, також може бути одержана з сполуки з формулою 2. Реакція відбувається шляхом додавання залишкової групи X до сполуки з формулою 2. У цьому випадку, формула 2 є такою, як визначено нижче:



де R_1 є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; або групою з формулою 8



де R_2 є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9



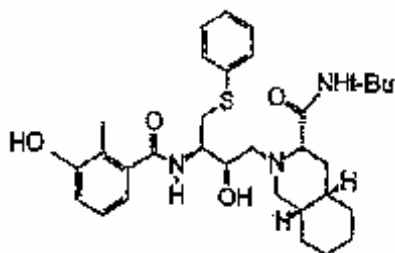
де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою;

або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10

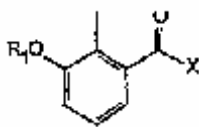


де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою. Крім того, у цьому випадку, X визначений як OH ; OR_7 , де R_7 є алкілом або арилом; галоген; псевдогалоген; OSO_2R_8 , де R_8 є алкілом або арилом; гетероарил, приєднаний через гетероатом; або N-гідроксигетероциклічний радикал, приєднаний через атом кисню. В цьому способі, якщо R_1 є $-CH_3$, X не може бути $-OCH_3$ або $-OH$, і якщо R_1 є $CH_3C(O)-$, X не може бути $-OH$.

Цей винахід далі відноситься до способів одержання інгібіторів ВІЛ-протеази. Одним з інгібіторів ВІЛ-протеази, який одержують по способу згідно з цим винаходом, є сполука з формулою 4, зображена нижче:



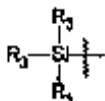
При цьому способі сполука з формулою 3



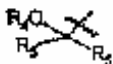
де R_1 є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; або групою з формулою 8



де R_2 є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9



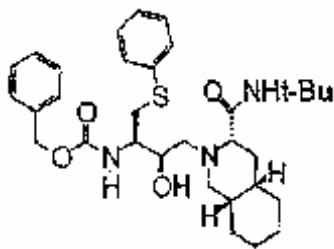
де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10



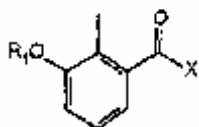
де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і

X є OH ; OR_7 , де R_7 є алкілом або арилом; галогеном; псевдогалогеном; OSO_2R_8 , де R_8 є алкілом або арилом; гетероарилом, приєднаним через гетероатом; або N-гідроксигетероциклічним радикалом, приєднаним через атом кисню, реагує при придатних і достатніх умовах зі створенням сполуки з формулою 4. Знов, для одного з переважних способів здійснення цього процесу, змінний радикал R_1 представляє собою $-C(O)CH_3$ і/або змінний радикал X представляє собою Cl .

Сполука, що відповідає формулі 4, ідентифікована вище, також може бути одержана шляхом зняття захисту з сполуки з формулою 5



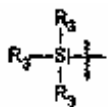
і реагування з ним, при достатніх умовах, сполуки з формулою 3. У цьому випадку, сполука, що відповідає формулі 3, є



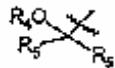
де R_1 є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; або групою з формулою 8



де R_2 є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9



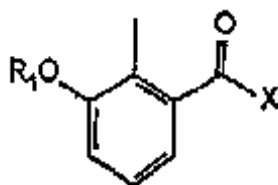
де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10



де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і

$X \in OH; OR_7$, де R_7 є алкілом або арилом; галогеном; псевдогалогеном; OSO_2R_8 , де R_8 є алкілом або арилом; гетероарилом, приєднаним через гетероатом; або N-гідроксигетероциклічним радикалом, приєднаним через атом кисню.

В іншому способі здійснення цього винаходу сполука з формулою 4, ідентифікована вище, може бути одержана шляхом з'єднання сполуки з формулою 3:

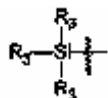


де R_1 є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; або групою з формулою 8

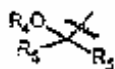


де R_2 є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою;

або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9

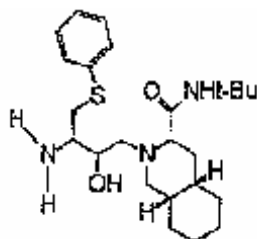


де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10



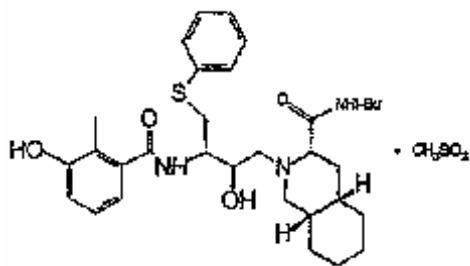
де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і

$X \in OH; OR_7$, де R_7 є алкілом або арилом; галогеном; псевдогалогеном; OSO_2R_8 , де R_8 є алкілом або арилом; гетероарилом, приєднаним через гетероатом; або N-гідроксигетероциклічним радикалом, приєднаним через атом кисню, з сполукою з формулою 6

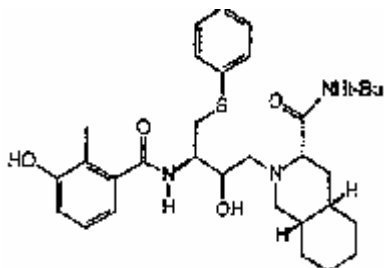


при умовах, достатніх і придатних для одержання сполуки з формулою 4.

Цей винахід далі відноситься до способів одержання сполуки з формулою 7. В одному прикладі здійснення винаходу, сполуку з формулою 7



одержують шляхом конверсії сполуки з формулою 4



при достатніх і придатних умовах у сполуку з формулою 7. При цьому способі конверсія сполуки з формулою 4 у сполуку з формулою 7 відбувається шляхом:

(а) контакту сполуки з формулою 4 з органічним розчинником;
(б) контакту сполуки з формулою 4 з метилсульфою при умовах, достатніх для створення сполуки з формулою 7; і

(в) висушування шляхом розпилення сполуки з формулою 7. В більш специфічному способі здійснення цього способу органічним розчинником є етанол.

В іншому способі одержання сполуки з формулою 7 з сполуки з формулою 4 виконується така процедура:

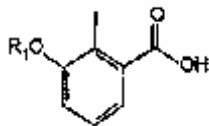
(а) сполуку з формулою 4, придатний розчинник і метилсульфою об'єднують для створення сполуки з формулою 7, причому сполука з формулою 7 виявляється розчиненою у розчині;

(б) до розчину, що містить сполуку з формулою 7, додають перший антирозчинник;

(в) сполуку з формулою 7 і перший антирозчинник сумісно збовтують для створення продукту, що має тверду фазу і рідку фазу; і

(г) продукт відфільтровують і промивають другим антирозчинником, причому другий антирозчинник є таким ж або відрізняється від першого антирозчинника, для одержання твердого кінцевого продукту, що відповідає формулі 7. Після того, як твердий кінцевий продукт промитий, його можна висушити будь-яким придатним способом або засобами. В якості розчинника може бути використаний тетрагідрофуран, а у якості, у всякому разі, одного з антирозчинників може бути використаний діетиловий ефір, переважно, у всякому разі, у якості першого антирозчинника.

Цей винахід також відноситься до способу одержання сполуки, що відповідає формулі 4 (визначеної вище), з сполуки, що відповідає формулі 2. При цьому способі сполуку, що відповідає формулі 2, при достатніх і придатних умовах використовують у реакції для створення сполуки з формулою 4. У цьому випадку сполука з формулою 2 визначена таким чином:

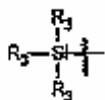


де R_1 є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; групою з формулою 8

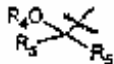


де R_2 є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою;

або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9

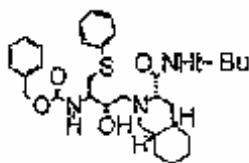


де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10

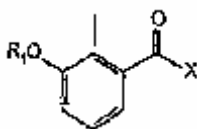


де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою.

Ще один спосіб здійснення цього винаходу відноситься до способу одержання сполуки з формулою 7, що визначена вище. При цьому способі з сполуки, що відповідає формулі 5,



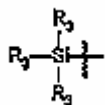
знімається захист. Потім позбавлену захисту сполуку з формулою 5 використовують у реакції при достатніх і придатних умовах з сполукою з формулою 3. Формула 3, у цьому випадку, визначена таким чином:



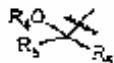
де R_1 є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; або групою з формулою 8



де R_2 є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, або $O-R_6$, де R_6 є алкільною групою, алкільною групою, або арильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 9



де кожен R_3 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою;
або, крім того, де R_1 є групою з формулою 10



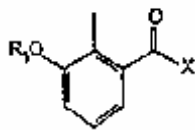
де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і

X є OH ; OR_7 , де R_7 є алкілом або арилом; галогеном; псевдогалогеном; OSO_2R_8 , де R_8 є алкілом або арилом; гетероарилом, приєднаним через гетероатом; або N-гідроксигетероциклічним радикалом, приєднаним через атом кисню. Реакція сполук 3 і 5 дає сполуку з формулою 4, описану вище. Сполуку, що відповідає формулі 4, потім перетворюють у сполуку з формулою 7, наприклад, за допомогою одного з способів, описаних вище.

Відомості, підтверджуючі можливість здійснення винаходу

Цей винахід відноситься до сполук і проміжних сполук, придатних для одержання інгібіторів ВІЛ-протеази, способам одержання сполук і проміжних сполук, і способам одержання інгібіторів ВІЛ-протеази.

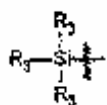
Як вказано вище, один з аспектів цього винаходу відноситься до сполук, які придатні (наприклад, як вихідні матеріали або проміжні сполуки) для одержання інгібіторів ВІЛ-протеази. Одна з таких груп сполук ідентифікована в цій заявці за допомогою формули 3, що вказана нижче:



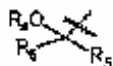
де R₁ є алкілом; циклоалкілом; гетероциклоалкілом; арилом; гетероарилом; групою з формулою 8



де R₂ є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, O-R₆, де R₆ є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою); групою з формулою 9



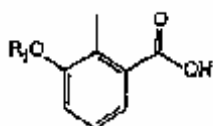
де кожен R₃ незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; або групою з формулою 10



де R₄ і кожен R₅ незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і

X є OH; OR₇ (де R₇ є алкілом або арилом); галогеном; псевдогалогеном, включаючи азид, ціанід, ізоціанат і ізотіоціанат; OSO₂R₈ (де R₈ є алкілом або арилом); гетероарилом, приєднаним через гетероатом; або N-гідроксигетероциклічним радикалом, включаючи гідроксисукцинімід або ефір гідроксибензотриазолу, приєднаним через атом кисню, з умовою, що якщо R₁ є -CH₃, X не може бути -OCH₃ або -OH, а якщо R₁ є CH₃C(O)-, X не може бути -OH; і до фармацевтично сприйнятних солей і сольватів цих сполук. Переважно X є галогеном, особливо, Cl.

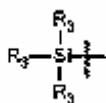
Цей винахід також направлено на нові сполуки з формулою 2



де R₁ є C₂-C₈ алкільною групою; циклоалкільною групою; гетероциклоалкільною групою; арильною групою; гетероарильною групою; групою з формулою 8



де R₂ є C₂-C₈ алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, O-R₆ (де R₆ є алкільною групою, аралкільною групою, або арильною групою); групою з формулою 9



де кожен R₃ незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; або групою з формулою 10



де R_4 і кожен R_5 незалежно є алкільною групою, циклоалкільною групою, гетероциклоалкільною групою, арильною групою, або гетероарильною групою; і на фармацевтично сприйнятні солі і сольвати цих сполук.

Якщо R_1 є групою з формулою 8, де R_2 є алкілом, R_1 може бути, наприклад, ацетатом, пропанатом, бутанатом, триметилацетатом, або будь-яким спорідненим алкіловим ефіром або змішаним ефіром вугільної кислоти з такою групою, як бензильна. Інші приклади R_1 груп, де R_1 є групою з формулою 8, містять ефіри ароматичних і гетероароматичних кислот, такі як бензоат, заміщений бензоат, 1- або 2-нафтоат або заміщений 1- або 2-нафтоат, або заміщений 5- або 6-членний гетероароматичний ефір. Приклади R_1 -груп, де R_1 є алкілом, містять метилову, заміщену метилову, етильну, пропілову і бутильну групи. Приклади R_1 , де R_1 є силіловим ефіром з формулою 9, містять триметилсиліл, t-бутилдиметилсиліл, триізопропілсиліл, трифенілсиліл і силілові ефіри, де алкільні групи R_3 є якими-небудь комбінаціями простих алкільних і арильних груп. Прикладами R_1 , де R_1 є частиною ацеталю або кеталю з формулою 10, містять ацетонід, кеталь циклогексилідену, ацеталь бензилідену, ацеталь 2-метоксиетоксиетилу і споріднені ацеталі і кеталі, де R_4 і R_5 є алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, або гетероарилом. В деяких переважних сполуках з формулами 2 і 3 і у їх фармацевтично сприйнятних солях і сольватах, R_1 є $-C(O)CH_3$; альтернативно визначений R_2 у групі з формулою 8 є CH_3 .

Цей винахід, крім того, направлено на різні способи одержання сполук з формулами 2, 3, 4 (вільна основа нелфінавіру) і 7 (нелфінавіру метилсульфонат), що описані вище. Інші способи одержання вільної основи нелфінавіру з використанням сполук з формулами 2 і 3 описані у заявці на патент США з серійним №08/708,607, яку подано 5 вересня 1996, яка також повністю включена сюди як посилання. Суть інших способів використання сполук з формулами 2 і 3 розкрита у патентних документах JP 95-248183 і JP 95-248184, кожен з яких повністю включений сюди як посилання.

В цій заявці використовуються такі визначення:

Термін "алкіл" при використанні тут відноситься до заміщених або незаміщених груп з прямими або розгалуженими ланцюгами, які переважно мають від одного до восьми, більш переважно - від одного до шести, і найбільш переважно - від одного до чотирьох атомів вуглецю. Термін " C_1 - C_6 -алкіл" означає прямий або розгалужений алкільний ланцюг, що має від одного до шести атомів вуглецю. Приклади C_1 - C_6 - алкільних груп містять метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, повторний бутіл, тетрабутил, пентил, непропентил, гексил, ізогексил і тому подібні. Термін " C_1 - C_6 - алкіл" містить усередині цього визначення термін " C_1 - C_4 - алкіл".

Термін "циклоалкіл" означає заміщене або незаміщене, насичене або частково насичене, моно- або полікарбоциклічне кільце, що переважно має у кільці 5-14 атомів вуглецю. Приклади циклоалкілів містять моноциклічні кільця, що мають від 3 до 7, переважно - від 3 до 6, атомів вуглецю, такі, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і тому подібні. Прикладами циклоалкілів є C_5 - C_7 - циклоалкіли, які є насиченими вуглеводневими кільцевими структурами, що містять від п'яти до семи атомів вуглецю.

Термін "арил" при використанні тут відноситься до ароматичного, одновалентного моноциклічного, біциклічного або трициклічного радикалові, що містить 6, 10, 14 або 18 атомів вуглецю у кільці, яке може бути незаміщеним або заміщеним, і до якого можуть бути приєднані одна або декілька циклоалкільних груп, гетероциклоалкільних груп або гетероарильних груп, які самі по собі можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більш придатними заступниками. Ілюстративні приклади арильних груп містять, але не обмежуються ними, феніл, нафтил, антріл, фенантрин, флуорен-2-іл, індан-5-іл і тому подібні.

Термін "галоген" означає хлор, фтор, бром або йод. Термін "гало" означає хлор-, фтор-, бром-, або йод-.

Термін "карбоцикл" означає заміщене або незаміщене ароматичне або насичене або частково насичене 5-14 членне моноциклічне або поліциклічне кільце, яке заміщено або незаміщено, наприклад, 5-7-членне моноциклічне або 7-10-членне біциклічне кільце, де всі атоми кільця є атомами вуглецю.

Термін "гетероциклоалкільна група" повинен означати неароматичний одновалентний моноциклічний, біциклічний або трициклічний радикал, який є насиченим або ненасиченим, містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18 атомів у кільці, і який містить 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, обраних з азоту, кисню і сірки, причому радикал є незаміщеним або заміщеним, і до якого можуть бути приєднані одна або більш циклоалкільних груп, арильних груп, або гетероарильних груп, які самі по собі можуть бути незаміщеними або заміщеними. Ілюстративні приклади гетероциклоалкільних груп містять, але не обмежуються, азетидиніл, піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл, тетрагідро-2H-1, 4-тіазиніл, тетрагідрофурил, дигідрофурил, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, 1,3-диоксоланіл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіоланіл, 1,3-оксатіаніл, 1,3-дитіаніл, азабіцикло[3.2.1]октил,

азабіцикло[3.3.1]ноніл, азабіцикло[4.3.0]ноніл, оксабіцикло[2.2.1]гептил, 1,5,9-триазаціклододецил і тому подібні.

Термін "гетероарильна група" повинен означати ароматичний одновалентний, моноциклічний, біциклічний або трициклічний радикал, що містить 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, або 18 атомів у кільці, включаючи 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, обраних з азоту, кисню і сірки, який може бути незаміщеним або заміщеним, і до якого можуть бути приєднані одна або декілька циклоалкільних груп, гетероциклоалкільних груп або арильних груп, які самі по собі можуть бути незаміщеними або заміщеними. Ілюстративні приклади гетероарильних груп містять, але не обмежуються ними, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, фурил, ізотіазоліл, фуразаніл, ізооксазоліл, тіазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, бензо[b]тієніл, нафто[2,3-b]тіантриніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантиєніл, феноксатієніл, індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалиніл, хінзолініл,

бензотіазоліл, бензімідазоліл, тетрагідрохіноліл, циноліл, птеридиніл, карбазоліл, бета-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, перимідиніл, фенантролініл, феназиніл, ізотіазоліл, фенотіазиніл і феноксазиніл.

Термін "ацил" означає $L_6C(O)L_4$, де L_4 є одинарним зв'язком, -O, або -N, і, крім того, де L_4 переважно є алкілом, аміногрупою, гідроксилом, алкоксилом або воднем. Алкільні, аміно- і алкоксильні групи по вибору можуть бути заміщеними. Прикладом ацилу є C_1-C_4 - алкоксикарбоніл, який є прямим або розгалуженим алкоксильним ланцюгом, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю і є прикріпленим до карбонільної частини. Приклади C_1-C_4 алкоксикарбонільних груп містять метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, і тому подібні. Іншим прикладом ацилу є карбоксигрупа, де L_6 є одинарним зв'язком, а L_4 є алкоксилом, воднем або гідроксилом. Ще одним прикладом ацилу є $N-(C_1-C_4)$ алкілкарбамоїл (L_6 є одинарним зв'язком і L_4 є аміногрупою), який є прямим або розгалуженим алкільним ланцюгом, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, приєднаним до атому азоту карбамоїльної частини. Приклади $N-(C_1-C_4)$ алкілкарбамоїльних груп містять N-метилкарбамоїл, N-метилкарбамоїл, N-пропілкарбамоїл, N-ізопропілкарбамоїл, N-бутилкарбамоїл, і N-тетрабутилкарбамоїл і тому подібні. Ще одним прикладом ацилу є N,N-ди (C_1-C_4) алкілкарбамоїл, який має два прямих або розгалужених алкільних ланцюга, кожен з яких містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, приєднані до атому азоту карбамоїльної частини. Приклади N,N-ди(C_1-C_4)алкілкарбамоїльних груп містять N, N-диметилкарбамоїл, N,N-етилметилкарбамоїл, N,N-метилпропілкарбамоїл, N,N-етилізопропілкарбамоїл, N,N-бутилметилкарбамоїл, N,N-вторинний бутил-етилкарбамоїл і тому подібні.

Придатні захисні групи відомі фахівцям у цій галузі техніки. Приклади придатних захисних груп можна знайти у роботі T. Green & P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2d ed. 1991), яка включена сюди як посилання.

Термін "аралкіл" при використанні тут відноситься до будь-якої заміщеної або незаміщеної групи, яка sp^3 - гібридизована у точці приєднання, що також містить ароматичне кільце або кільце з такою групою.

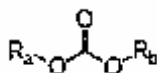
Термін "псевдогалоген" при використанні тут відноситься до азидів, ціанідів, ізоціанатів і ізотіоціанатів.

Термін "N-гідроксигетероциклічний радикал" при використанні тут відноситься до заміщених і незаміщених груп, що мають атом кисню у точці приєднання, який також пов'язаний з азотом азотвмісного гетероциклічного кільця або системи кілець. Приклади таких груп містять:



Термін "алкіловий ефір" при використанні тут відноситься до ефірних груп, де група, приєднана до етерифікованого кисню є алкільною групою.

Термін "змішаний ефір вугільної кислоти" при використанні тут відноситься до сполук, що містять функціональну групу



де R_a і R_b незалежно є алкільними, арильними або аралкільними групами.

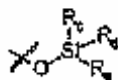
Термін "складний ефір ароматичної або гетероароматичної кислоти" при використанні тут відноситься до карбонових кислот, у яких карбоксильна група приєднана безпосередньо до заміщеного або незаміщеного ароматичного або гетероароматичного кільця, такого, як бензойна кислота або 2-фуранкарбонова кислота.

Термін "ДАБЦО" при використанні тут відноситься до реагента 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану.

Термін "ДБН" при використанні тут відноситься до реагента 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену.

Термін "ДБУ" при використанні тут відноситься до реагента 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену.

Термін "силіловий ефір" при використанні тут відноситься до групи

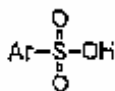


де R_c , R_d і R_e незалежно є алкільною, арильною або аралкільною групами.

Термін "перфторалкансульфонат" при використанні тут відноситься до алканових ефірів сульфокислоти, де один або декілька атомів водню замінені атомами фтору.

Термін "вінілалкіловий ефір" при використанні тут відноситься до ефірних груп, де алкільна група і заміщена або незаміщена олефін-вміщуюча група приєднані до кисню ефіру, і олефін-вміщуюча група приєднана до кисню ефіру через один з атомів вуглецю з подвійним зв'язком.

Термін "арилсульфокислота" при використанні тут відноситься до груп з формулою



де Ar є заміщеним або незаміщеним ароматичним кільцем.

Термін "залишкова група" при використанні тут відноситься до будь-якої групи, яка відділяється від молекули у реакції заміщення при розриві зв'язку. Приклади залишкових груп містять, але не обмежені ними, галіди, аренсульфонати, алкілсульфонати і трифториди.

Термін "аренсульфонат" при використанні тут відноситься до будь-якої заміщеної або незаміщеної групи, яка є ефіром арилсульфокислоти.

Термін "алкіл- або арилкарбодііміди" при використанні тут відноситься до будь-якого реагента з формулою $R_f-N=C=N-R_g$, де R_f і R_g незалежно є арилом, алкілом або аралкілом.

Термін "ДМФ" при використанні тут відноситься до розчинника N,N-диметилформаміду.

Термін "N-МГ" при використанні тут відноситься до розчинника N-метил-2-піролідінону.

Термін "ТГФ" при використанні тут відноситься до розчинника тетрагідрофурану.

Термін "алкантиолати" при використанні тут відноситься до заміщених або незаміщених сполук, які є алкантиоловими солями металів.

Термін "триалкілсилілові галіди" при використанні тут відноситься до сполук, що містять кремній, який несе 3 алкільні групи, які можуть бути однаковими або різними.

Термін "гідрогеноліз" при використанні тут відноситься до реакції, при якій одинарний зв'язок розривається, а до раніше пов'язаних атомів приєднуються атоми водню.

Приклади заступників для алкілів і арилів містять меркапто-, тіоефирні, нітро- (NO_2), аміно-, арилоксильні, галогенові, гідроксильні, алкоксильні і ацильні, а також арильні, циклоалкільні і насичені і частково насичені гетероциклічні радикали. Приклади заступників для циклоалкілів містять ті, які зазначені вище для алкілів і арилів, а також арильні і алкільні групи.

Приклади заміщених арилів містять фенілові або нафтилові кільця, заміщені одним або декількома заступниками, переважно - одним-трьма заступниками, незалежно обраними з гало-; гідрокси-; морфоліно($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкоксикарбонільних; піридил($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкоксикарбонільних; гало ($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкільних; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкільних; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси-; карбокси-; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкоксикарбонільних; карбамохльних; N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілкарбамоїльних; аміно-; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіламіно; ди($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкіламіногруп; або груп з формулою $(\text{CH}_2)_a\text{-R}^7$, де "a" дорівнює 1, 2, 3 або 4, а R^7 є гідрокси-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси-, карбокси-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкоксикарбонільною, аміно-, карбамоїльною, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіламіно-, або ди($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіламіногрупою.

Ще одним заміщеним алкілом є гало ($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкіл, який представляє собою прямий або розгалужений алкільний ланцюг, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, з приєднаними до нього 1-3 атомами галогенів. Приклади гало ($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкільних груп містять хлорметил, 2-брометил, 1-хлорізопропіл, 3-фторпропіл, 2,3-дибромбутил, 3-хлорізобутил, йод-тетрабутил, трифторметил і тому подібні.

Ще одним заміщеним алкілом є гідрокси ($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкіл, який представляє собою прямий або розгалужений алкільний ланцюг, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, з приєднаною до нього гідроксигрупою. Приклади гідрокси ($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкільних груп містять гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл, 2-гідроксиізопропіл, 4-гідроксибутил і тому подібні.

Ще одним заміщеним алкілом є $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілтіо ($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкіл, який є прямою або розгалуженою $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкільною групою з $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілтіогрупою, приєднаною до неї. Приклади $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілтіо($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкільних груп містять метилтіометил, етилтіометил, пропілтіопропіл, вторинний бутилтіометил і тому подібні.

Ще одним прикладом заміщеного алкіла є гетероцикл($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіл, який є прямим або розгалуженим алкільним ланцюгом, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, з приєднаним до нього гетероциклом. Приклади гетероцикл($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілів містять піролілметил, хінолілметил, 1-індолілетил, 2-фурилетил, - 3-тієн-2-ілпропіл, 1-імідазолілізопропіл, 4-тіазолілбутил і тому подібні.

Ще одним прикладом заміщеного алкіла є арил($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкіл, який є прямим або розгалуженим алкільним ланцюгом, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, з приєднаною до нього арильною групою. Приклади арил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкільних груп містять фенілметил, 2-фенілетил, 3-нафтил-пропіл, 1-нафтілізопропіл, 4-фенілбутил і тому подібні.

Гетероциклоалкілі і гетероарили можуть, наприклад, бути заміщені 1, 2 або 3 заступниками, незалежно обраними з гало-; гало($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкільних; $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкільних; $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси-; карбокси-; $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксикарбонільних; карбамоїльної; N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)

алкілкарбамоїльних; аміно-; $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіламіно-; ди($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкіламіногруп; або груп, що мають структури - $(\text{CH}_2)_a\text{-R}^7$, де "a" дорівнює 1, 2, 3 або 4, а R^7 є гідрокси-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси-, карбокси-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксикарбонільною, аміно-, карбамоїльною, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіламіно- або ди($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкіламіногрупами.

Приклади заміщених гетероциклоалкілов містять, але не обмежуються ними, 3-N-трет-бутилкарбоксаміддекагідроізохінолініл і 6-N-трет-бутилкарбоксамід октагідро-тієно[3,2-c]піридиніл. Приклади заміщених гетероарилів містять, але не обмежуються ними, 3-метилімідазоліл, 3-метоксипіридил, 4-хлорхінолініл, 4-амінотіазоліл, 8-метилхінолініл, 6-хлорхіноксалініл, 3-етилпіридил, 6-метоксибензімідазоліл, 4-гідроксифурил, 4-метилізохінолініл, 6,8-дибромхінолініл, 4,8-диметилнафтил, 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, N-метилхінолін-2-іл, 2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-ізохінолін-7-іл і тому подібні.

Термін "фармацевтично сприйнятний сольват" призначений для того, щоб позначати сольват, який зберігає біологічну ефективність і властивості біологічно активних компонентів сполук з формулами 2 і 3.

Приклади фармацевтично сприйнятних сольватів містять, але не обмежені ними, сполуки, одержані з використанням води, ізопропанолу, етанолу, метанолу, ДМСО, етилацетату, оцтової кислоти або етаноламіну.

У випадку твердих рецептур ясно, що сполуки, що є предметом винаходу, можуть існувати у різних формах, таких, як сталі і метастабільні кристалічні форми і ізотропні і аморфні форми, які всі входять до обсягу цього винаходу.

Термін "фармацевтично сприйнятна сіль" призначений для того, щоб позначати такі солі, які зберігають біологічну активність і властивості вільних кислот і основ, і які не є небажаними з біологічної або інших точок зору.

Приклади фармацевтично прийнятних солей містять, але не обмежуються ними, сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, дизаміщені фосфати, однозаміщені фосфати, метафосфати, пірофосфати, хлоріди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, соль мурашиної кислоти, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, солі пробкової кислоти, солі себацінової кислоти, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метилсульфонати, пропілсульфонати, нафтален-1-сульфонати, нафтален-2-сульфонати, і солі мигдалевої кислоти.

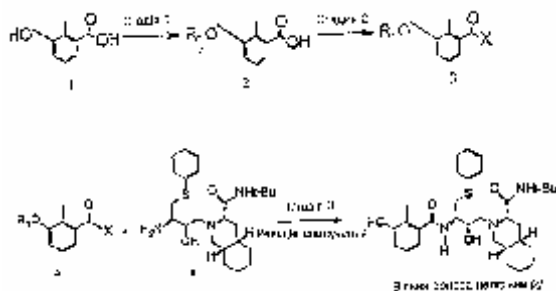
Якщо сполука, яка є предметом винаходу, є основою, бажану сіль можна одержати з використанням будь-якого придатного методу, відомого у цій галузі техніки, включаючи обробку вільної основи неорганічною кислотою, такою, як хлористоводнева кислота; бромистоводнева кислота; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота; і тому подібні, або органічною кислотою, такою, як оцтова кислота; малеїнова кислота; янтарна кислота; мигдалева кислота; фумарова кислота; малінова кислота; піровиноградна кислота; щавлева кислота; гліколева кислота; саліцилова кислота; піранозидилові кислоти, такі, як глюкуронова кислота і галактуринона кислота; альфа-гідроксикислоти, такі, як лимонна кислота і винна кислота; амінокислоти, такі, як аспарагінова кислота і глутамінова кислота; ароматичні кислоти, такі, як бензойна кислота і корична кислота; сульфокислоти, такі, як паратолуолсульфокислота або етилсульфокислота; або тому подібні.

Якщо сполука, що є предметом винаходу, є кислотою, бажану сіль можна одержати за допомогою будь-якого придатного методу, відомого у цій галузі техніки, включаючи обробку вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою, як амін (первинний, вторинний, або третинний), гідроокис лужного або лужноземельного металу, або тому подібні сполуки. Ілюстративні приклади придатних солей містять органічні солі, одержані з амінокислот, таких, як гліцин і аргінін; аміаку; первинних, вторинних і третинних амінів; і циклічних амінів, таких, як піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі, одержані з натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Всі сполуки, що є предметом винаходу, які містять хоча б один хіральний центр, можуть існувати як окремі стереоізомери, рацемати, і/або суміші енантіомерів і/або диастереомерів. Всі ці окремі стереоізомери, рацемати і їх суміші входять до обсягу цього винаходу. Переважно, сполуки по цьому винаходу використовуються у формі, яка містить не менше як 90% окремого ізомеру (80%-ний надлишок енантіомеру або диастереомеру), більш переважно - не менше як 95% (90%-ний надлишок енантіомеру або диастереомеру), ще більш переважно - не менше як 97,5% (95% надлишок енантіомеру або диастереомеру), і найбільш переважно - у всякому разі 99% (98%-ний надлишок енантіомеру або диастереомеру). Сполуки, ідентифіковані тут, як окремі стереоізомери означають сполуки, використовувані у формі, яка містить не менше як 90% окремого ізомеру.

Сполуки, є предметом винаходу, можуть бути одержані за допомогою раніше невідомих способів по цьому винаходу, які нижче описані у деталях. Крім того, ці сполуки можуть бути використані для одержання вільної основи нелфінавіру і нелфінавіру метилсульфонату згідно з способами, що є предметом винаходу, описаними нижче.

Схема реакції для конверсії похідних 3-гідрокси-2-метилбензойної кислоти у вільну основу нелфінавіру є такою:



Кислоту 1 можна придбати у компанії LancasterLabs and Sugai Chemical Industries у Японії. Також кислоту 1 можна одержати згідно з процедурою, яку описано у патенті США №5,484,926 для Препарату 9С.

Якщо R₁ є ацильною групою або ефіром ароматичної або гетероароматичної кислоти, R₁ може бути приєднаний до 3-гідрокси-2-метилбензойної кислоти (Стадія 1) з використанням відповідних ацилгалогідів або ангідридів у типових для даного типу реакцій органічних розчинниках, таких, як галогеновані розчинники, прості ефіри і вуглеводні, у сполученні з основою. Такими основами типово є неорганічні основи, такі, як гідроокисі, бікарбонати і карбонати металів, або органічні основи, такі, як аміни типу триетиламіну, діетиламіну, діетилізопропіламіну, ДАБЦО, або споріднені ди- або триалкіламіни, а також амідинові основи типу ДБУ і ДБН. Ці реакції звичайно відбуваються при будь-яких температурах від температури кімнатної до приблизно 100°C. Альтернативно, етерифікація може бути каталізована кислотами, такими, як сірчана кислота, при використанні у сполученні з ангідридами.

Якщо R₁ є ефірною групою, R₁ може бути приєднаний при створенні умов, при яких використовується відповідна R₁-група, пов'язана з залишковою групою, яка згодом заміщається. Ці реакції звичайно виконують у найбільш звичайних органічних розчинниках, таких, як ТНФ, діетиловий ефір, діоксан, метил-трет-бутиловий ефір, або інші прості ефіри; складні ефіри, такі, як етил-, метил- і ізопропілацетат; галогеновані розчинники, такі, як галогеновані метан і етан, хлорбензол і інші галогеновані бензоли; нітрили, такі, як ацетонітрил і пропіонітрил; найнижчі спирти, такі, як етанол, ізопропанол, трет-бутанол і споріднені спирти; і полярні

органічні розчинники, такі, як диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метил-2-піролідинон і споріднені амідвміщуючі розчинники. Такий процес звичайно сполучається з основою. Основи звичайно є неорганічними основами, такими, як гідроокиси, бікарбонати і карбонати металів, або органічними, такими, як аміни типу триетиламіну, діетиламіну, діетилізопропіламіну, ДАБЦО або споріднені ди- або триетиламіни, а також амідінові основи типу ДБУ і ДБН. Ці реакції звичайно проходять при будь-яких температурах - від температури нижче кімнатної до приблизно 100°C.

Якщо R₁ є силіловим ефіром, його можна приєднати з використанням відповідних силілових галоїдів або перфторалкансульфонатів у найбільш типових органічних розчинниках, таких, як ТНФ, діетиловий ефір, діоксан, метил-трет-бутиловий ефір або інші прості ефіри; складні ефіри, такі, як етил-, метил- і ізопропілацетат; галогеновані розчинники, такі, як галогеновані метан і етан, хлорбензол і інші галогеновані бензоли; нітрили, такі, як ацетонітрил і пропіонітрил; і полярні органічні розчинники, такі, як диметилформамід, N-метил-2-піролідинон і споріднені амідвміщуючі розчинники. Такий процес звичайно сполучається з основою. Основи звичайно є неорганічними основами, такими, як гідроокиси, бікарбонати і карбонати металів, або органічними основами, такими, як аміни типу триетиламіну, діетиламіну, діетилізопропіламіну, ДАБЦО або споріднені ди- або триетиламіни, а також амідінові основи типу ДБУ і ДБН.

Якщо R₁ є частиною ацеталевої або кеталевої групи, R₁ може бути вбудований шляхом алкілювання з відповідним α-галеоефіром способом, схожим з описаним вище для інших галоїдних алкілів. Альтернативно, може бути використано приєднання, що промотується кислоту, 3-гідрокси-2-метилбензойної кислоти до відповідного простого алкілового ефіру вінілового спирту. Ці реакції промотуються як органічними кислотами (такими, як пара-толуолсульфокислота і споріднені алкіл- і арилсульфокислоти, трифтороцтова кислота і споріднені органічні карбонові кислоти з pK менше 2), так і неорганічними кислотами (такими, як сірчана, хлористоводнева, фосфорна і азотна кислоти).

Групу X вбудовують на Стадії 2 шляхом реакції з похідною карбонової кислоти 2. Галоїдні ацили з формулою 3 можуть бути одержані при використанні неорганічних галогенуючих агентів, таких, як тіонілхлорид або тіонілбромід, трьоххлористий або трьохбромистий фосфор, п'ятихлористий або п'ятибромистий фосфор, або органічних агентів, таких, як оксалілхлорид або трихлорфосфінурова кислота. Цей процес може бути каталізований за допомогою ДМФ або споріднених алкіламінів.

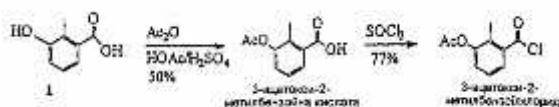
Складні ефіри з формулою 3 можуть бути одержані різними способами, починаючи з хлориду кислоти (сполука з формулою 3), шляхом сполучення з бажаним спиртом у присутності органічної або неорганічної основи, визначеної раніше. Альтернативно, складний ефір може бути одержаний шляхом промотуємої кислотою етерифікації у присутності бажаного спирту. Сульфонати звичайно одержують шляхом реакції похідних карбонової кислоти (сполуки з формулою 2) з алкіл- або арилсульфонілхлоридами у присутності органічної амінової основи, такої, як триетиламін, у неполярному розчиннику при температурах нижче 0°C. Похідні псевдогалогенів звичайно одержують з галоїдангідридов (сполуки з формулою 3) шляхом реакції з неорганічними псевдогалоедами у присутності основи. Похідні гетероарилів (сполуки з формулою 2) також одержують з галоїдангідридів з формулою 3, використовуючи специфічну гетероарильну сполуку у присутності амінової основи у неполярному розчиннику. N-гідроксигетероциклічні похідні можуть бути одержані з галоїдангідридів з формулою 3, приведеної вище, і також можуть бути одержані з використанням алкіл- або арилкарбодіімідів і амінової основи як конденсуючих агентів.

Сполучення сполуки 3 з аміном 6 (Стадія 3) може бути виконано багатьма способами, залежно від виду X. Якщо використовують вільну кислоту (X=ОН), сполучення може бути виконано з застосуванням способів на основі карбодіімідів з використанням будь-яких звичайних реагентів цього класу, включаючи дициклогексилкарбодіімід або споріднені диалкілкарбодіімід, ЕДК (солі 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду) або споріднені водорозчинні реагенти разом з органічною аміновою основою у полярних органічних розчинниках, таких, як діоксан, ДМФ, N-МП і ацетонітрил у присутності N-гідроксигетероциклічних сполук, включаючи гідроксисукцинімід або ефір N-гідроксибензотриазолу. Якщо X є галогеном або псевдогалогеном, сполучення може бути виконано у більшості звичайних органічних розчинників, таких, як ТГФ; діетиловий ефір, діоксан, метил-трет-бутиловий ефір або інші прості ефіри; ацетон, циклогексанон, метилізобутилкетон і інші кетони; складні ефіри, такі як етил-, метил- і ізопропілацетат; галогеновані розчинники, такі, як галогеновані метан і етан; хлорбензол і інші галогеновані бензоли; нітрили, такі, як ацетонітрил і пропіонітрил; найнижші спирти, такі, як етанол, ізопропанол, трет-бутанол і споріднені спирти; і полярні органічні розчинники, такі, як диметилформамід, циметилсульфоксид, N-метил-2-піролідинон і споріднені амідвміщуючі розчинники. Часто використовують основу, і вона може бути будь-якою з множини неорганічних основ (таких, як гідроокиси, бікарбонати і карбонати металів) або органічних основ (таких, як аміни типу триетиламіну, діетиламіну, діетилізопропіламіну, ДАБЦО або споріднені ди- або триалкіламіни, а також амідінові основи типу ДБУ і ДБН).

Видалення захисної групи виконують з використанням будь-якого з стандартних методів для зняття захисту визначеним класом захисних груп. Складні ефіри і карбонати звичайно видаляють водними або спиртовими розчинами неорганічних основ, таких, як гідроокиси, карбонати і бікарбонати металів, при температурах оточуючого середовища до 100°C. Захист у вигляді простих ефірів знімають з використанням борвміщуючих кислотних сполук по Льюїсу, таких, як BBr₃ і BCl₃, алкілтіолів або триалкілсилілових галоїдів. Як ефірні, так і карбонатні захисні групи, які містять бензильні групи, пов'язані з гетероатомами, можуть бути видалені шляхом гідрогенолізу з паладієвим або платиновим каталізатором. Захисні групи на основі ацеталю можуть бути видалені в умовах водних або спиртових кислотних розчинів з використанням як промоторів кислот Льюїса, таких, як галоїди перехідних металів або галоїди металів 3 групи, або таких що є донорами протонів органічних кислот (таких, як паратолуолсульфокислота і споріднені алкіл- або арилсульфокислоти, трифтороцтова кислота і споріднені органічні карбонові кислоти з pK менше 2) і неорганічних кислот (таких, як сірчана, хлористоводнева, фосфорна і азотна кислоти). Видалення захисної групи типу простого силілового ефіру може бути виконано за допомогою водного або спиртового розчину кислоти або основи або за допомогою промотуємого іона фтору десилілювання з використанням неорганічних джерел фтору, таких, як

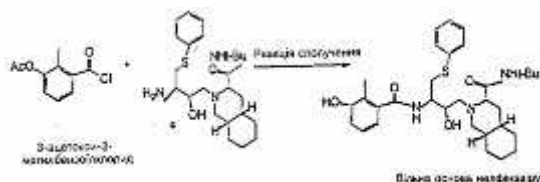
фториди калію або цезію, або фтористих солей тетраалкіламонію.

Нелфінавіру метилсульфонат може бути одержаний з 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлориду (хлорід кислоти). Хлорід кислоти може бути одержаний з відповідної 3-гідрокси-2-метилбензойної кислоти за допомогою такої двостадійної процедури:



При одержанні хлоріда кислоти кислоту 1 конвертують у ацетоксикислоту (сполуку з формулою 2), яку обробляють тіонілхлоридом для одержання 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлориду з хорошим виходом.

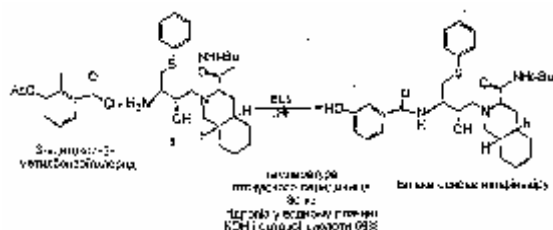
Хлорід кислоти потім сполучають з аміном 6 при класичних умовах, що приводить до одержання вільної основи нелфінавіру таким чином:



Хлорід кислоти обробляють аміном 6 у присутності триетиламіну у ТНФ при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин з подальшим основним гідролізом ацетатної групи для одержання вільної основи нелфінавіру. Вільна основа може бути конвертована у нелфінавіру метилсульфонат способами, більш детально описаними нижче.

Одержання вільної основи нелфінавіру з хлориду 3-ацетокси-2-метилбензойної кислоти

Суть процесу



Щоб одержати 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлорид, з 3-гідрокси-2-метилбензойної кислоти одержували пасту у оцтовій кислоті з оцтовим ангідридом і каталітичною кількістю сірчаної кислоти. Ацетилювання гідроксигрупи завершувалось протягом 2 годин при температурі зовнішнього середовища. Після завершення реакції, пасту, що утворилась, переносили у воду, і продукт виділяли шляхом фільтрування. Вологий віджятий осад повторно розводили до пастоподібного стану у воді, виділяли шляхом фільтрації і висушували під вакуумом. Продукт був одержаний з 80-90%-ним виходом при уявній чистоті 89-92% за даними вискооефективної рідкісної хроматографії (ВЕРХ). Неочищену суху 3-ацетокси-2-метилбензойну кислоту розчиняли у чотирьох об'ємах етилацетату з зворотним холодильником. Розчин, що створюється, охолоджували до $<70^{\circ}\text{C}$, і додавали п'ять об'ємів гексану. Суміш повертали у систему з зворотним холодильником, а потім охолоджували до $<10^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години. Пасту фільтрували, промиваючи реактор фільтратом. Продукт висушували під вакуумом. Перекристалізація підвищувала уявну чистоту за даними УФ ВЕРХ з 89-92% до $>98\%$. Рівень найбільшого забруднення знижувався з 4-5% до $\sim 0,5\%$. Продуктом була 3-ацетокси-2-метилбензойна кислота.

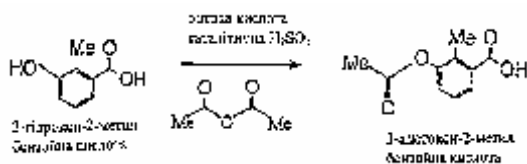
3-ацетокси-2-метилбензойну кислоту переводили у пастоподібний стан у метил-трет-бутиловому ефірі (МТБЕ) і обробляли 1.2 еквівалентами тіонілхлориду і каталітичною кількістю диметилформаміду. Через три години при температурі оточуючого середовища реакція завершувалась, даючи коричневий розчин. Розчинник (МТБЕ) видаляли шляхом вакуумної перегонки. Залишковий тіонілхлорид видаляли шляхом додавання толуолу з подальшою вакуумною перегонкою. Результуючий 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлорид виділяли або безпосередньо у вигляді масла, або шляхом кристалізації з двох об'ємів гептану при $<10^{\circ}\text{C}$. Продукт одержували з $>100\%$ -ним виходом при виділенні у вигляді масла і 82-85%-ним виходом при кристалізації з гептану.

Щоб одержати сполуку 6 для сполучення, сполуку з формулою 5 (одержану як описано нижче) нагрівали з зворотним холодильником у суміші етанолу і водного розчину NaOH, щоб розщепити захисну групу CBZ зі створенням сполуки з формулою 6. Додавали воду і HCl, щоб розтворити Na_2CO_3 і нейтралізувати надлишок NaOH, получаючи двофазну суміш. Суміш охолоджували, і нижній водний шар видаляли. Додавали триетиламін, а потім розчин 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлориду у тетрагідрофурані, щоб одержати ацетат сполуки з формулою 4. Додавали водний розчин NaOH, і суміш нагрівали з зворотним холодильником, щоб одержати сполуку з формулою 4. Суміш концентрували при атмосферному тиску, щоб видалити тетрагідрофуран, триетиламін і більшу частину етанолу. Суміш додавали до нагрітого розчину води і крижаної оцтової кислоти, щоб преципітувати продукт. pH регулювали додатковою кількістю кислоти, і тверді речовини

відфільтровували у гарячому стані. Вологий віджятий осад промивали гарячою водою і висушували з одержанням вогкої вільної основи нелфінавіру.

Цей спосіб більш детально описаний нижче.

Одержання 3-ацетокси-2-метилбензойної кислоти



Процедура:

Матеріали

3-гідрокси-2-метилбензойна кислота	FW 152,15	3500г 1,0 еквів
оцтова кислота		8750мл
сірчана кислота		70мл
оцтовий ангідрид	FW 102,1 d 1.082	2390мл 1,1 еквів
очищена вода		28000мл

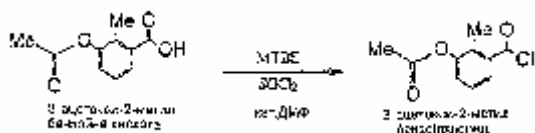
Оцтову кислоту (8750мл), 3-гідрокси-2-метилбензойну кислоту (3500г) і сірчану кислоту (70мл) завантажували у реактор об'ємом 22 літра. Вміст реактора перемішували для одержання гомогенної суміші. За рахунок екзотермічної реакції суміш нагрівалась до 36°C. До суміші у 22 літровому реакторі додавали оцтовий ангідрид (2390мл). Тепло, що виділяється, нагрівало вміст реактора від 36 до 44°C. Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом двох годин (вмісту реактора давали повільно охолонути). Реакцію перевіряли на повноту конверсії вихідного матеріалу за хроматографії. Після завершення реакції реакційна суміш звичайно представляла собою жовто-коричневу пасту.

Очищену воду (17500мл) додавали у екстрактор на 50л, і до цієї води додавали реакційну суміш з реактора на 22л. Реактор на 22л промивали очищеною водою (3500мл) у екстрактор на 50л. Реакційну суміш піддавали вакуумній фільтрації, промиваючи реактор і вологий осад на фільтрі очищеною водою (3500мл). Вологий осад з фільтру переносили у екстрактор на 50л і додавали очищену воду (14000мл) при перемішуванні до одержання гомогенної пасту. Повторно переведену у пастоподібний стан суміш піддавали вакуумній фільтрації, а реактор і вологий віджятий осад на фільтрі промивали очищеною водою (3500мл). З віджатою водою на фільтрі, наскільки це можливо, витягували вологу, потім переносили на сушильні сковороди. Продукт сушили у вакуумному термостаті при 60-80°C і >28мм рт. ст. протягом 12-72 годин. Теоретичний вихід: 4466г. Реально одержана вага: 3910г (87,6%). Проба ВЕРХ: 89,4% або 87,7%.

Очищення здійснювали таким чином. Неочищену 3-ацетокси-2-метилбензойну кислоту (3910г, одержані у вищезазначеному способі) і етилацетат (16,0л) завантажували у реактор на 50л. Вміст реактора нагрівали зворотним холодильником (77°C) до тих пір, поки всі тверді речовини не переходили у розчин. Вміст реактора охолоджували до <70°C. В реактор додавали гексан (19,5л). Вміст реактора знову нагрівали зворотним холодильником (69°C), а потім суміш охолоджували до < 10°C протягом 1 години. Охолоджену пасту, одержану на цій стадії, піддавали вакуумній фільтрації, а реактор промивали холодними вихідними рідинами. Вологий віджятий осад висушували, наскільки це було можливо, і потім переносили на сушильні сковороди. Продукт висушували у

вакуумному термостаті при 60-70°C і >28мм рт. ст. протягом 12-72 годин. Теоретичний вихід: 3910г. Реальна одержана вага: 3128г (80%). Ця процедура підвищує уявну чистоту, визначену з використанням УФ ВЕРХ, з 89-92% до >98%. Окреме найбільше забруднення знизилось з 4-6% до <1%. Виділений продукт є жовто-коричневою твердою речовиною. ¹H ЯМР δ 8.0 (d, 1H), 7.3 (нечітко, m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

Одержання 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлориду



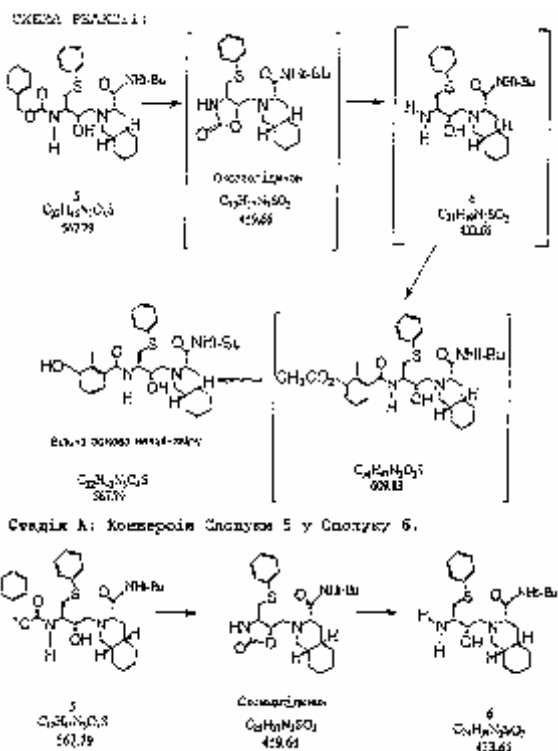
Процедура:

Матеріали	Мол. Вага	d	вага	еквів.
3-ацетокси-2-метилбензойна кислота	194,19		3000г	1,0
метил- <i>t</i> -бутиловий ефір			12000мл	
тіонілхлорид	118,97	1,638	1350мл	1,2
диметилформамід	73,09	0,944	60мл	0,05

толуол		7500мл	
гептан		7500мл	

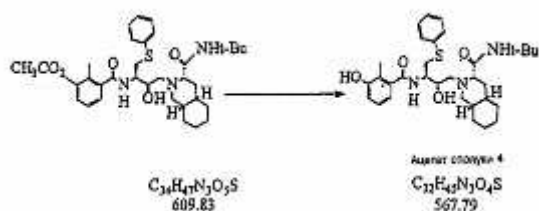
Реактор на 22л продували азотом і завантажували перекристалізованою 3-ацетокси-2-метилбензойною кислотою (3000г), МТБЕ (12000мл) і диметилформамідом (60мл). Вміст реактора перемішували для одержання гомогенної суміші. В реактор додавали тіонілхлорид (1350мл). Цю реакційну суміш перемішували при температурі зовнішнього середовища протягом 19 годин. (Звичайно для завершення реакції було потрібно не більш 3 годин, але суміш можна було витримувати довше для зручності). Реакційний розчин переносили у ротаційний випарювач Бючі, а реактор зрошували толуолом (1500мл). Розчин концентрували, наскільки це було можливо, підтримуючи температуру ванни 40-50°C. До цього концентрованого розчину додавали толуол (6000мл). Толуол перегоняли за допомогою ротаційного випарювача для видалення надлишку тіонілхлориду. Концентрат переносили назад у реактор на 22 л, а колбу Бючі промивали гептаном (6000 мл). Гептанову суміш охолоджували до <5°C під азотом. Після витримання кристалізаційної суміші при <5°C протягом >30 хвилин, суміші фільтрували, і відфільтрований осад промивали охолодженим гептаном (1500мл, <5°C). Осад на фільтрі висушували у вакуумному термостаті при 15-20°C і ≥ 28 мм рт. ст. протягом 24 годин, отримуючи жовто-коричневу, гранулярну тверду речовину. Теоретичний вихід: 3285г. Реально одержана вага: 2704г (82,3%). Дослідження за допомогою ВЕРХ 97,51%; ^1H ЯМР δ 8.1 (d, 1H), 7.4 (нечітко m, 2H), 2.4 (s, 6H).

Конверсія 3-ацетокси-1-2-метилбензоїлхлориду і сполуки 6 у вільну основу нелфінавіру



Круглодонну колбу (КДК) на 22 літра з 3-ма шийками, оснащену холодильником, датчиком температури і механічною мішалкою, завантажували сполукою з формулою 5 (1кг, 97,7%, 1,72моль, 1,00екв) (яку можна одержати, як описано нижче), етанолом (51,95%), NaOH (280мл, 50%, 5,33 моль, 3,1екв) і водою (2л, дистильована). Суміш перемішували і нагрівали з зворотним холодильником (80-82°C). Всі тверді речовини розчинялись при 50°C зі створенням прозорого жовтого розчину. Суміш становилась каламутною з-за преципітації Na_2CO_3 , коли відбувалась реакція (об'єм = 8280мл). Депротекцію реєстрували за допомогою вискоєфективної рідкісної хроматографії. Аналіз через 210 хвилин показав повну витрату сполуки з формулою 5, 0,95% оксазолідинону, 36% бензилового спирту і 62,5% сполуки з формулою 6. Аналіз через 300 хвилин показав 0,34% оксазолідинону, 36% бензилового спирту і 62,6% сполуки з формулою 6. Для розчинення всіх твердих речовин до суміші додавали воду (1260мл), і суміш охолоджували до 67°C (об'єм = 9450мл). Потім до суміші додавали HCl (344мл, 6 N, 2,06 моль, 1,2екв). Суміш збовтували протягом 10 хвилин і потім давали відстоятись протягом 20 хвилин зі створенням двох шарів (об'єм = 9884мл). Нижній водний шар з Na_2CO_3 видаляли при 60°C. Об'єм водної частини дорівнював 365мл, pH=14. pH верхнього прозорого світло-жовтого шару був 10-10,5. Верхній шар без подальшої обробки використали у наступній стадії.

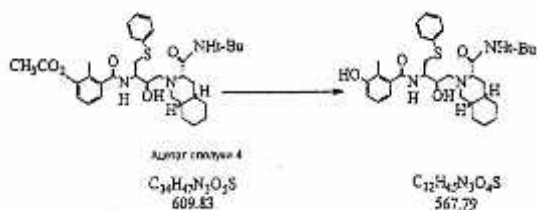
Стадія Б: Конверсія Сполуки 6 у ацетат Сполуки 4



Хімічні сполуки	Джерело	Аналіз	Кг	Л	d	м. вага	моль	еквів.
Сполука 6 / етил. спирт	1040-090		(0,746)			433,65	(1,72)	1,00
триетиламін	Фішер		0,26	0,36	0,726	101,19	2,58	1,50
тетрагідрофуран	Фішер		0,40	0,45	0,889	72,11		
3-ацетокси-2-метилбензоїл хлорид	АС1322	98,9%	0,39			212,63	1,81	1,05
Посилання:	1040-092							

Розчин з Стадії А охолоджували до 25°C, до розчину додавали триетиламін (360мл, 2,58 моль, 1,50екв), і суміш охолоджували до 7°C (pH=11,5-12,0). Суміш становилась каламутною при 23°C (об'єм=9879мл). Цю суміш завантажували до суміші 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлориду (388,5г, 98,8%, 1,81 моль, 1,05екв) і тетрагідрофурану (440мл) протягом 5 хвилин. ТГФ (10мл) використали для завершення перенесення. Спостерігалось нагрівання за рахунок виділення тепла на 7,4°C. Суміш у кінці додавання становилась молочно-білою. (Об'єм=10,717мл). Аналіз за допомогою ВЕРХ через 30 хвилин показав присутність <0,2% сполуки з формулою 6,77% ацетата сполуки з формулою 4, 18,2% бензилового спирту і відсутність складного ефіру. Молочно-білу суміш використали на наступній стадії без додаткової обробки.

Стадія В: Омилення Сполуки 4



Хімічні сполуки	Джерело	Аналіз	Кг	Л	d	м. вага	моль	еквів.
Ацетат Сполуки 4/РА	1040-092		(1,05)			609,83	(1,72)	1,00
NaOH	Фішер	50%	0,55	0,36	1,515	40,00	6,88	3,00
Вода	Дистил.		15,0	15	1,000	18,02		
НОАс, крижана	Фішер	17,4 N	0,25	0,23	1,049	60,05	3,07	2,37
Етанол, (5% метанолу)	МакКормик	95%	0,04	0,05	0,785	46,07		-

NaOH (50%, 364мл, 6,88 моль, 4,0екв) додавали до суміші із Стадії Б. Молочно-біла суміш становилась прозорою, потім - каламутною, світло-коричневою. Суміш збовтували при 20°C протягом 35 хвилин. ВЕРХ показала присутність 15,9% бензилового спирту, 78,6% сполуки 4, і відсутність ацетата (об'єм = 11,081мл). Суміш нагрівали з зворотним холодильником і частково концентрували шляхом відкритої перегонки, поки температура не досягла 82°C. Об'єм дистилята становив 4275мл. pH суміші дорівнює 14. Виміряли об'єм перегнаної рідини (об'єм = 6000мл).

Воду (5л) і оцтову кислоту (100мл) завантажували у круглодонну колбу на 12л з трьома шийками, оснащену датчиком температури і механічною мішалкою. Розчин нагрівали до 54°C (pH = 2-2,5) (об'єм = 5100мл). Половину суміші, що містить сполуку 4, яку одержано вище (3л), додавали до цього теплої водного розчину оцтової кислоти для преципітації дрібних часток твердої речовини. Потім pH доводили до 7-6,5 оцтовою кислотою (19мл), а температура була 53°C (об'єм = 8119мл). Тверді речовини відфільтровували при 53°C з використанням ізольованого вакууму. Фільтрація була швидкою і легкою. Реактор і відфільтрований осад промивали теплою (35°C) водою (2,5л), і фільтрати об'єднували. З вологого відфільтрованого осаду витягували воду протягом 15-20 хвилин.

Воду (5л) і оцтову кислоту (100мл) знову завантажували у круглодонну колбу з трьома шийками об'ємом 12л. Розчин нагрівали до 41°C (об'єм 5100мл). Залишену половину реакційної суміші з сполукою 4 (3л) додавали до нового теплої розчину оцтової кислоти для преципітації дрібних часток твердої речовини. Потім pH доводили до 7-6,5 оцтовою кислотою (15мл). Температура була 44°C (об'єм 8115мл). Тверді речовини відфільтровували при 53°C з використанням ізольованого вакууму. Фільтрація була швидкою і легкою. Реактор і відфільтрований осад промивали теплою (35°C) водою (2,5л), і фільтрати об'єднували. З вологого відфільтрованого осаду витягували воду протягом 15-20 хвилин.

Два вологих відфільтрованих осада (3587г) висушували під вакуумом при 60°C протягом 90 годин з

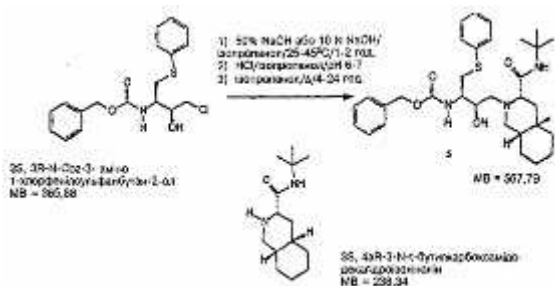
одержанням неочищеної Сполуки 4 з сухою вагою 1075,38г. Теоретичний вихід 977г.

Хімічні сполуки	Джерело	Аналіз	Кг	Л	d	м. вага	моль	еквів.
Вогка Сполука	895-131	91,82%	290г			566,79	469	1,00
Ацетон	Фишер		4038г	5105	0,791	58,08		
Вода	Дист.		1070г	1070	1,000	18,02		
Целіт	Олдрич	29г						
Активоване вугілля Darco G-60	Фишер		44г			12,01		

Круглодонну колбу з 3-ма шийками на 12 літрів, оснащену холодильником, температурним датчиком і механічною мішалкою, завантажували неочищеною сполукою 4 (290г, 92%, 469 ммоль), активованим вугіллем (Darco G-60, 44г), ацетоном (4305мл) і водою (870мл, дист.). Суміш нагрівали з зворотним холодильником (60-64°C) і витримували протягом 45 хвилин (об'єм = 5509мл). Гарячу пасту фільтрували через целіт (29г) з використанням ізольованого вакууму. Реактор і відфільтрований осад промивали ацетоном (200мл), і прозорі світло-жовті фільтрати об'єднували. Суміші давали повільно охолонути до 25°C протягом 2,5 годин при перемішуванні для преципітації дрібних часток білої твердої речовини (об'єм = 5665мл). Білу пасту охолоджували до 0-10°C і витримували протягом 1 години. Тверді речовини відфільтровували з використанням ізольованого вакууму, а рівень рідини відсмоктували через поверхню вологого відфільтрованого осаду. Реактор і вологий осад промивали холодною (0-10°C) сумішшю ацетону/води (2:1, 300мл). Рідину відсмоктували через поверхню вологого відфільтрованого осаду, і реактор і відфільтрований осад знову промивали холодною (0-10°C) сумішшю ацетону/води (2:1, 300мл). З вологого осаду відсмоктували рідину, наскільки це було можливо, з використанням ізольованого вакууму і гумового каптажа з одержанням сухої ваги 581г. Продукт висушували під вакуумом при 65°C протягом 16 годин з одержанням сполуки 4 з сухою вагою 221,61г. Теоретичний вихід був 266,28г. ВЕРХ і ROI аналізи показали 99% і 0,14%, відповідно. Встановлений вихід був 82%.

Цей винахід також направлено на нові способи конвертування вільної основи нелфінавіру, сполуки 4, у нелфінавіру метилсульфонат, сполуку 7. Ці способи більш детально описані нижче, включаючи спосіб одержання сполуки 4 з сполуки 5 і спосіб одержання сполуки 5.

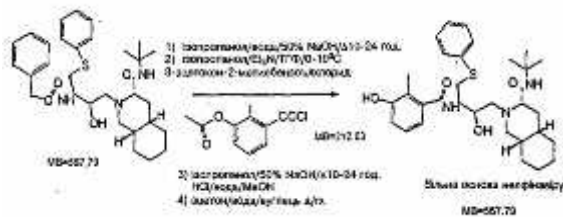
Процедура одержання Сполуки 5



Один еквівалент 2S, 3R-N-Cbz-3-аміно-1-хлорфеніл-сульфанілбутан-2-ола (який може бути придбаний у Корпорації Канека або одержаний, як описано у патенті США №5,484,926) перемішують у достатньому обсязі метанолу, етанолу, ізопропанолу, або спиртових розчинниках з низькою температурою кипіння при 20-45°C. Переважним розчинником є ізопропанол. Невелику нестачу лужної основи, такої, як гідроокис натрію або гідроокис калію, як у вигляді водного розчину, так і у вигляді твердої речовини, додавали до цієї суміші при перемішуванні. Переважною основою є 10N гідроокис натрію. Суміш перемішували від 30 хвилин до 24 годин до завершення створення епоксиду. Коли період перемішування закінчувався, pH доводили до 6-7 кислотою, що є донором протонів, такою, як HCl, або чистою, або розчиненою у реакційному розчиннику.

Невеликий надлишок 3S, 4aR, 8aR-3-N-трет-бутилкарбокс-амідодекагідрізохіноліну (який може бути одержаний так, як описано у патенті США №5,256,783, який включений сюди повністю як посилання) додавали або у вигляді твердої речовини, або пасти до реакційної суміші, і суміш нагрівали до 40°C з зворотним холодильником протягом 12-24 годин або до тих пір, поки не приймалось рішення, що реакція завершена. Альтернативно, 3S, 4aR, 8aR-3-N-трет-бутилкарбоксамідодекагідрізохінолін міг бути введений у реакцію у той ж самий час, коли у реактор завантажували 2S, 3R-N-Cbz-3-аміно-1-хлорфенілсульфанілбутан-2-ол. Створенню епоксиду давали відбутись, як описано. У цьому випадку, реакційну суміш не нейтралізували до pH 6-7, але додавали фіксовану кількість кислоти, що дає протони, для нейтралізації залишеного надлишку основи. В будь-якому випадку реакційну суміш частково концентрували у вакуумі. Суміш розводили еквівалентним об'ємом води і нагрівали з зворотним холодильником. Альтернативно, реакційну суміш повністю концентрували, і додавали ацетон або інший кетонний розчинник. Суміш у цей момент можна було відфільтрувати, потім додавали еквівалентну кількість води, і суміш нагрівали. Суміш, що створювалась, охолоджували при перемішуванні. Пасту, що утворилась, фільтрували, промивали водним розчинником і висушували з виходом сполуки 5.

Процедура одержання вільної основи нелфінавіру (сполуки 4)



Окрім процедури, яку описано вище, така процедура може бути використана для конверсії сполуки 5 у вільну основу нелфінавіру (сполука 4):

Один еквівалент сполуки 5, надлишок лужної основи (такої, як гідроокис натрію або гідроокис калію) і спиртовий розчинник (такий, як метанол, етанол або ізопропанол) об'єднують, і суміш нагрівають з зворотним холодильником при перемішуванні. Переважною основою є 50%-на каустична сода, а ізопропанол є переважним розчинником. Для підвищення розчинюваності основи може бути додана вода. Якщо реакцію визнають завершеною, суміш охолоджують до 30°C-35°C, а нижній водний шар, якщо він є, може бути видалений. Суміш охолоджують до температури нижче 25°C, і додають надмірну кількість органічної основи (такої, як діізопропілетиламін або триетиламін). Триетиламін є основою вибору.

Розчин надлишку 3-ацетокси-2-метилбензоїлхлориду у метанолі, етанолі, ізопропанолі, ТГФ або інших спиртових розчинниках повільно додають до холодної суміші при перемішуванні. ТГФ є переважним розчинником.

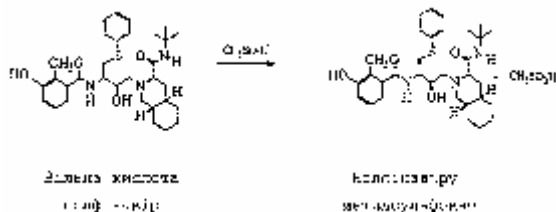
Додають надлишок лужної основи, такої, як гідроокис натрію або гідроокис калію, і суміш нагрівають до 40°C з зворотним холодильником при перемішуванні. Переважною основою є 50%-на каустична сода. Коли визнають, що реакція закінчилась, суміш охолоджують, і нижній водний шар видаляють.

Реакційну суміш частково концентрують у вакуумі. Якщо визнано необхідним, суміш можна розвести спиртовим розчинником для полегшення перемішування. Метанол є переважним розчинником. Суміш додають до водного розчину кислоти для створення пасти. HCl є переважною кислотою. pH доводять до 7-8 водним розчином кислоти. Пасту фільтрують і промивають водою. Вологий відфільтрований осад можна повторно розвести водою до пастоподібного стану. Неочищений продукт висушують (частково або повністю) або його можна взяти у наступну стадію вологим.

Як сухий, так і вологий неочищений продукт розчиняють у водному розчині ацетона з зворотним холодильником у присутності активованого вугілля. Гарячу суміш фільтрують, додають воду, і всю суміш охолоджують при перемішуванні зі створенням пасти. Пасту фільтрують, промивають водним розчином ацетону і висушують з одержанням вільної основи нелфінавіру.

Інші способи одержання вільної основи нелфінавіру розкриті у патенті США №5,484,926 і в патентній заявці США, що знаходиться у процесі одночасного розгляду, авторів винаходу S. Babu, B. Borer, T. Remarchuk, R. Szendroi, K. Whitten, J. Busse і K. Albizzati, озаглавленої "Методи одержання інгібіторів ВІЛ-протеази і проміжних сполук для одержання інгібіторів ВІЛ-протеази", патентна заявка США №08/708,607, зареєстрована 5 вересня 1996, яку включено сюди повністю як посилання.

Процедура сушки розпиленням вільної основи нелфінавіру з одержанням нелфінавіру метилсульфонату



Звичайно вільна основа нелфінавір може бути конвертована у нелфінавіру метилсульфонат з використанням такої нової процедури сушки розпиленням.

Вільну основу нелфінавір і органічний розчинник (такий, як метанол, етанол, ізопропанол, ТГФ, ацетон або М1ВК) змішують у придатній посудині і додають еквівалентну кількість метилсульфонокислоти. Переважним розчинником є етанол. Суміш перемішують до тих пір, поки не створюється нелфінавіру метилсульфонат. Пасту або розчин, що створюється, перекачують у розпилювальну сушарку, причому встановлюються такі параметри:

Температура на вході: 100-190°C

Температура на виході: 60-120°C

Тип розпилювача: крильчастий, сумісний потік або протиструм

Швидкість висихання газу: залежить від масштабу обладнання

Температури на вході і виході, швидкість подачі і типу розпилювача можуть бути підібрані для оптимізації виходу і розподілу часток по розмірах. Висушений розпиленням нелфінавіру метилсульфонат збирають на виході розпилювальної сушарки.

Специфічно, цю конверсію здійснювали як описано нижче. 19,4кг±5% спирту (USP, 190 міцність) і 6,00кг±1% вільної основи нелфінавіру помішували у чистий, сухий контейнер з нержавіючої сталі на 20-40л. Суміш перемішували до гомогенності, потім додавали 1,04кг±1% метилсульфонокислоти, 99%. Суміш перемішували до розчинення всіх твердих речовин. Фільтрувальний картридж на 0,2мкм приєднували до

виходу насоса, і спиртовий розчин прокочували через фільтр у розпилювальну сушарку, на якій були встановлені такі початкові параметри:

Температура на вході: 160°C

Температура на виході: 90°C

Тип маховика: 50мм крильчасте колесо

Швидкість маховика: 27000об/хв

Швидкість висушування газу: 75кг/година

Температури на вході і виході, швидкість подачі і тип розпилювача можуть бути підібрані для оптимізації виходу і розподілу часток по розмірах. Специфічною розпилювальною сушаркою, що використовувалась, була портативна розпилювальна сушарка Niro Atomizer, тип НТ (обладнана для інертного газу), з'єднана з фільтром з активованого вугілля для видалення залишків органічного розчинника. Після того як об'єм розчину висушували розпиленням, бак для змішування промивали у розпилювальну сушарку 1,0кг±5% спирту, USP, міцність 190. Висушений при розпиленні нелфінавіру метилсульфонат збирали з 80-100% від теоретичного виходу.

Процедура преципітації вільної основи нелфінавіру для одержання нелфінавіру медилсульфонату

Альтернативно, вільна основа нелфінавіру може бути конвертована у нелфінавіру метилсульфонат з використанням такої нової процедури преципітації.

Вільну основу нелфінавіру переводили у пастоподібний стан або розчиняли у придатному розчиннику (такому, як ТГФ, метанол або етанол). Переважним розчинником є ТГФ. Додавали еквівалентну молярну кількість метилсульфоокислоти, і суміш перемішували до тих пір, поки всі тверді речовини не розчинялись. Розчин додавали до декількох об'ємів антирозчинника (такого, як метил-трет-бутиловий ефір, діетиловий ефір, гексан або гептан), який швидко перемішували. Діетиловий ефір є переважним розчинником. Після перемішування суміш фільтрували і промивали антирозчинником. Тверду речовину висушували у вакуумному термостаті з виходом нелфінавіру метилсульфонату.

Специфічно, цю конверсію виконували як описано нижче.

Вільна основа нелфінавіру (10,2кг, 18,0 моль) і 24л тетрагідрофурана додавали у реактор на 100л. Метилсульфоокислоту (1,8кг, 18,48 моль) також додавали у реактор. Реактор перемішували до тих пір, поки всі тверді речовини не розчинялись, а потім розчин фільтрували у поліпропіленову цистерну на 100 галонів, яка містить 306л метил-трет-бутилового ефіру або діетилового ефіру, який швидко перемішували. Після перемішування протягом 2 годин вміст цистерни на 100 галонів фільтрували, промивали 17л метил-трет-бутилового ефіру або діетилового ефіру, і витягували рідину настільки, наскільки це було можливо. Тверду речовину переносили у конічну сушарку, що обертається, і висушували у вакуумному термостаті при 60-65°C (рівень вакууму мінімум 660мм рт. ст. або більш високий) протягом 12-72 годин або до тих пір, поки вміст метил-трет-бутилового ефіру або діетилового ефіру у висушеній твердій речовині не становився нижче 1%. Якщо було необхідно, вміст сушарки можна було розмолоти на млину Fitzmill для прискорення висихання. Типові виходи нелфінавіру метилсульфонату варіювали від 9 до 11кг (76%-92% теоретичного виходу).

В цій заявці заявники описали деякі теорії і механізми реакцій, намагаючись пояснити, як і чому цей винахід працює так, як він працює. Ці теорії і механізми представлені тільки з метою інформації. Заявники не пов'язані якою-небудь визначеною хімічною, фізичною або механічною теорією дії.

Хоч винахід було описано відносно різних переважних способів здійснення винаходу з використанням специфічних прикладів, фахівці у цій галузі техніки зрозуміють, що можуть бути здійснені різні змінення і модифікації без відхилення від смислу і об'єму винаходу, які визначені у формулі винаходу, що додається.