

(19)



(10)

LT 4646 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

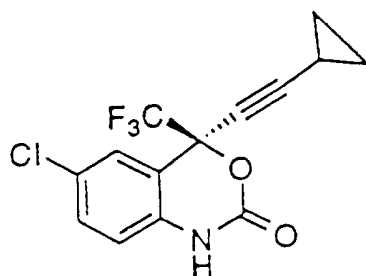
-
- (11) Patent numeris: **4646** (51) Int. Cl.⁷ **C07D 265/18**
- (21) Paraiškos numeris: **99-070**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1999 06 14**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 12 27**
- (45) Patent paskelbimo data: **2000 04 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/22674**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 12 15**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 06 14**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **032980, 1996 12 16, US**
838838, 1997 04 11, US
- (72) Išradėjas:
Ernest Michael Pierce, US
Anusuya Choudhury, US
Jr. Lawrence Rodney Parsons, US
- (73) Patent savininkas:
DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY,
Chestnut Run Plaza, 974 Centre Road, Wilmington, Delaware, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

(54) Pavadinimas:
Benzoksazinonų asimetrinė sintezė

(57) Referatas:

Išradimas pateikia (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ono, kurio formulė yra (VI-i),

LT 4646 B



(VI-i)

ir kuris yra žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, naują asimetrinės sintezės būdą.

Išradimo sritis

5 Šis išradimas pateikia (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ono, kuris yra žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, naujus asimetrinės sintezės būdus.

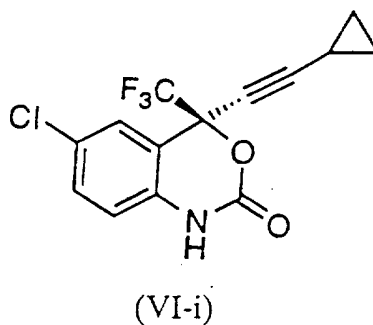
Technikos lygis

10

Atvirkštinė transkripcija yra įprasta retrovirusų replikacijos savybė. Virusų replikacijai reikia viruso koduojamos atvirkštinės transkriptazės, kad DNR sekų kopijos būtų generuojamos viruso genomo RNR atvirkštinės transkripcijos būdu. Todėl atvirkštinė transkriptazė yra klinikiu požiūriu reikšmingas objektas
15 retrovirusinių infekcijų chemoterapijoje, kadangi viruso koduojamos atvirkštinės transkriptazės inhibicija nutrauktų viruso replikaciją.

Veikiant žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV), kuris yra retrovirusas, sukeliantis palaipsnį žmogaus imuninės sistemos sunaikinimą, ko pasekoje pasireiškia AIDS, tam tikras skaičius junginių yra efektyvūs. Žinoma, kad gydant
20 per ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibavimą, efektyvūs yra tiek inhibitoriai nukleozidų pagrindu, tokie kaip azidotimidinas, tiek ne nukleozidų pagrindu. Nustatyta, kad benzoksazinonai veikia kaip ne nukleozidiniai ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai. (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-onas, kurio formulė (VI-i):

25



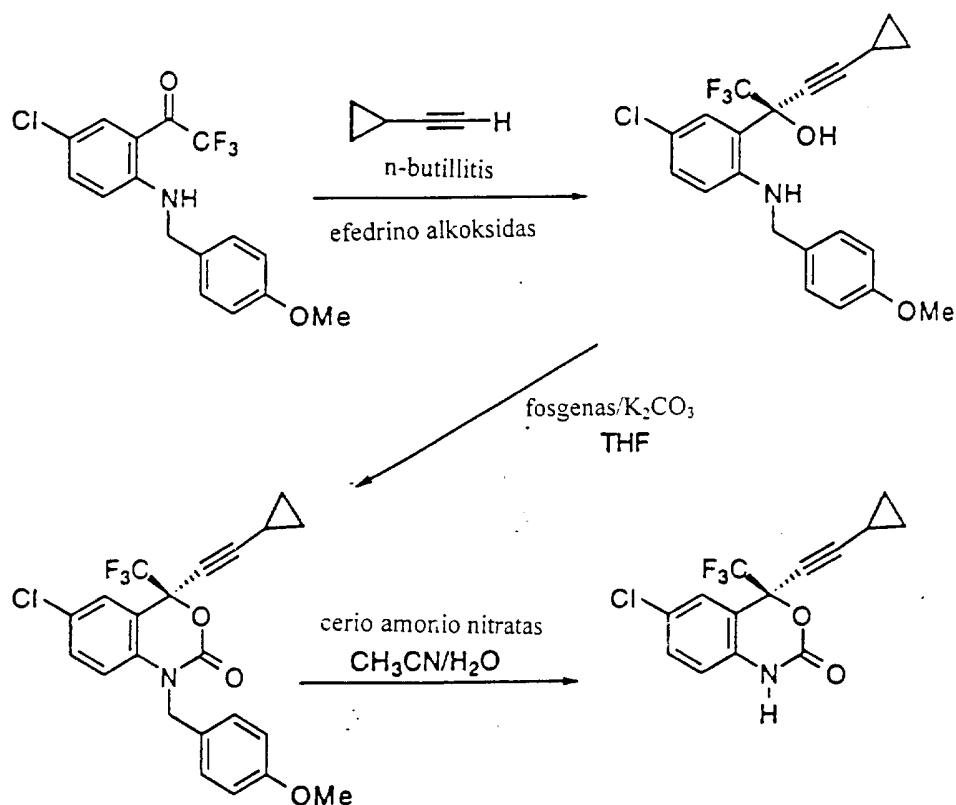
30

yra ne tik stiprus atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, bet ir yra efektyvus prieš ŽIV atvirkštinės transkriptazės stabilumą. Dėl (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ono, kaip ŽIV atvirkštinės

5 trankriptazės inhibitoriaus svarbos, egzistuoja poreikis sukurti ekonomišką ir efektyvų jo sintezės būdą.

Thompson *et al.*, *Tetrahedron Letters* 1995, 36, 937-940, aprašo enantiomerinių benzoksazinonų asimetrinę sintezę, prisijungiant labai enantioselektyviam acetilidui, po to ciklizuojant su kondensuojančiu agentu, kad

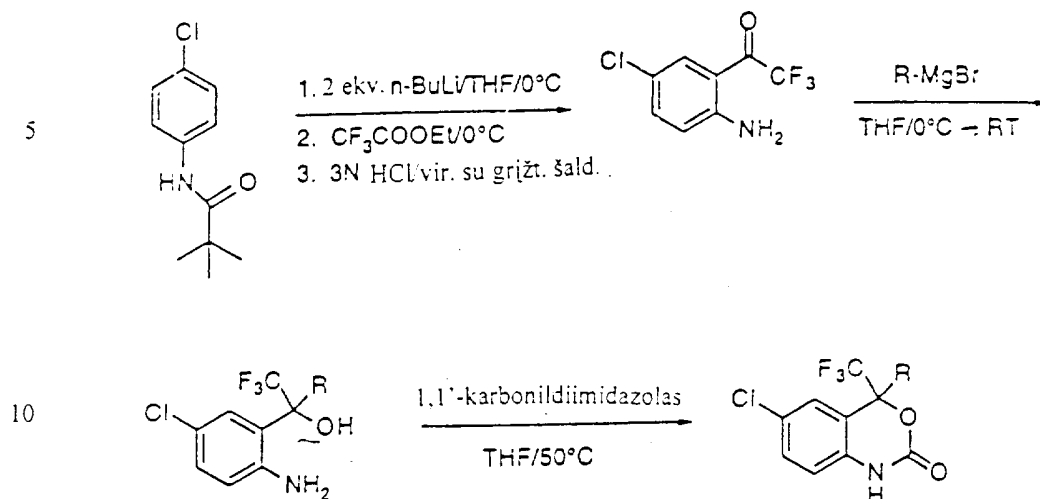
10 susidarytų benzoksazinonas, kaip parodyta žemiau.



Pradinis p-metoksibenzilanilinas sintetinamas benzilinant anilino azotą p-metoksibenzilchloridu. Be to, visame procese susidaro didelis kiekis sunkiųjų metalų atliekų dėl cerio amonio nitrato panaudojimo oksidiniui debenzilinimo

30 stadijoje.

Europos patento paraiškoje 582 455 A1 aprašyta benzoksazinonų sintezė trijų stadijų procese.



Pagrindinė metodika numato: (1) para-chloranilino pivalamido metalinimą n-butilličiu su po to einančia nukleofiline pakaitų reakcija su esteriu, susidarant ketonui, (2) tretinio karbinolio sintezę Grinjaro prisijungimo prie ketono reakcijoje, ir (3) neblokuoto amino ciklizaciją su karbinoliu, pridėdant didelį kondensuojančio agento perteklių, kad susidarytų benzoksazinonas. Būdas reikalauja tolesnio optinių izomerų gryninimo, naudojant optiškai aktyvų tirpinimo agentą, tokį kaip (-)-kampano rūgštis.

20 Young *et al.*, tarptautinėje PCT paraiškoje WO 9520389 A1 aprašo benzoksazinonus, tinkamus ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibavimui. ŽIV profilaktikai arba gydymui bei AIDS gydymui. Paraiška WO 9520389 A1 aprašo sintezės metodus, kurie yra tapatūs aprašytiems EP 582 455, kuris paminėtas aukščiau. Be to, Young *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1995**, 39, 2602-2605, aptariant benzoksazinono (VI) klinikinius privalumus, aktyvumą *in vitro* ir farmakokinetinį aktyvumą kaip ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriaus, gydant ŽIV, pateikia sutrumpintą benzoksazinono (VI) sintezę, analogišką aukščiau paminėtai EP 582 455 A1, kurioje tretinis karbinolis sintetinamas pridėdant ciklopropiletinillicio reagentą prieš ciklizuojant neblokuotą aminą su

30 karbinoliu, pridėjus kondensuojančio agento.

Thompson *et al.*, PCT tarptautinėje paraiškoje WO 9622955 A1 aprašo geresnę ciklopropilacetileno, reikalingo gaminant (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-oną, sintezę. Paraiškoje WO 9622955 A1 aprašyta sintezės būdų, aprašytų aukščiau pateiktose publikacijose, 5 derinys, kuris lieka neefektyviu visos sintezės mastu, kurioje išradimas pateikia žymių pagerinimų.

Aukščiau pateikti benzoksazinonų sintezės būdai naudoja toksiškus, sunkiai manipuliuojamus reagentus, santykinai brangias medžiagas ir neefektyvią chromatografinio gryninimo stadiją, arba visa (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ono sintezė duoda mažas išeigas. 10 Tokiu būdu, būtų naudinga surasti naujus benzoksazinonų sintezės dideliais kiekiais būdus, kurie išvengtų ankstesnių trūkumų ir duotų dideles norimų benzoksazinonų išeigas.

Todėl šis išradimas pateikia naują benzilinio metodiką, naudojant rūgštim 15 katalizuojamus benzilo alkoholius vietoje atitinkamų benzilchloridų analogų, kurie būtų brangesni ir nestabilūs. Procedūros optimizavimas leidžia turėti nenutrūkstamą procesą, kadangi produkto nereikia išskirti.

Šis išradimas aprašo (1R, 2S)-pirolidinilnorefedrino gavimą tokio grynumo pavidale, kad jis gali būti naudojamas kaip nenutrūkstamo proceso reagentas ličio 20 ciklopropilacetilido chiraliniame prisijungime. Šis išradimas aprašo ciklopropilacetileno gavimą tokio grynumo pavidale, kad jis taip pat gali būti naudojamas kaip nenutrūkstamo proceso reagentas ciklopropilacetilido anijono, pavyzdžiui ličio ciklopropilacetilido, chiraliniame prisijungime.

Šis išradimas pateikia geresnį benzoksazinonų asimetrinės sintezės būdą. 25 Šio išradimo būdas nenaudoja labai toksiško cerio amonio nitrato, tokiu būdu eliminuodamas cerio jonus iš nuotekų. Šis išradimas pateikia efektyvų ne chromatografinio gryninimo būdą, duodantį enantiomeriškai gryną produktą. Be to, šis išradimas aprašo tarpinius junginius stabilių kietų medžiagų pavidale, kuriuos galima išgryninti kristalinant. Nė viename iš aukščiau cituotų šaltinių

benzoksazinonų, veikiančių kaip ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, sintezės būdai, analogiškai šio išradimo būdams, neaprašyti.

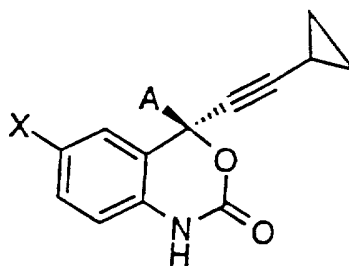
Išradimo santrauka

5

Šis išradimas susijęs su benzoksazinonų, inhibuojančių ŽIV atvirkštinę transkriptazę, naujais sintezės būdais. Išradime pateikta nauja pirminių aminų benzilinio metodika, naudojant rūgštimi katalizuojamus benzilo alkoholius. Šio išradimo būdas leidžia gauti dideles išeigas, jį galima įgyvendinti su kilograminėmis apimtimis, jis duoda stabilius tarpinius junginius. Be to, išradime pateiktas ne chromatografinis atskyrimo būdas, kad pagerėtų bendra išeiga.

Čia pateikiamas šio išradimo gavimo būdas junginio, turinčio (VI) formulę

15



(VI),

20

kurioje:

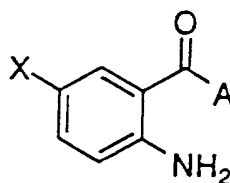
X yra Cl arba F ir

A yra $-CF_3$, $-C_2F_5$ arba $-C_3F_7$;

kai minėtas būdas susideda iš vienos ar daugiau toliau paminėtų stadijų:

25

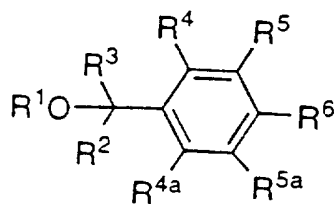
(1) (prisijungimas) junginio, kurio formulė (I):



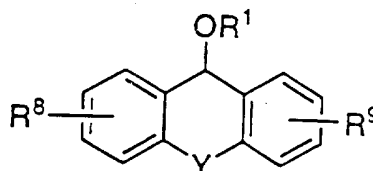
(I)

30

reakcijos su junginiu, kurio formulė (VII) arba (VIII):



(VII)



(VIII),

kuriose:

R^1 yra H arba C_{1-6} alkilas,

R^2 yra H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^3 yra H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

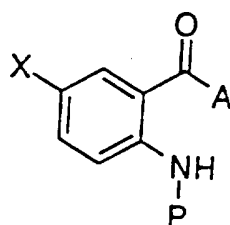
R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio,

R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

Y yra $-(CH_2)_n$ arba O ir

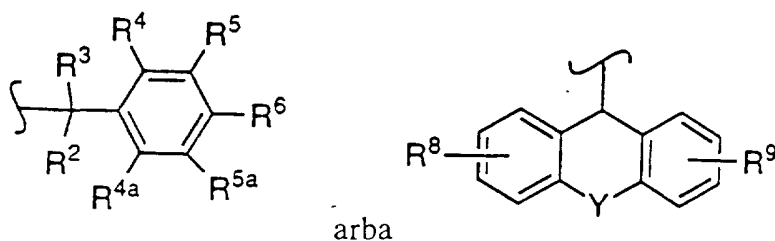
n yra 0, 1, 2 arba 3;

dalyvaujant metansulfonrūgščiai, p-toluensulfonrūgščiai arba kitam tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, kad susidarytų junginys, kurio formulė (II):



(II),

kurioje P yra

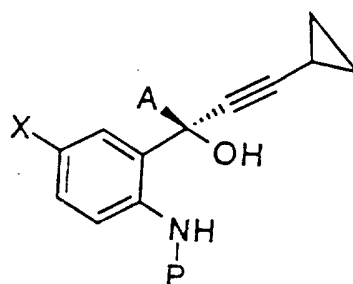


5

(2) (chiralinis prisijungimas) (a) 1R, 2S-pirolidinilnorefedrino reakcijos su n-heksilliciu arba kiti tinkamu alkilliciu ir ciklopropilacetilenu, kad susidarytų 1R,
10 2S-pirolidinilnorefedrino ir ličio ciklopropilacetilido mišinys;

(b) reakcijos mišinio iš (2) (a) stadijos reakcijos su (II) formulės junginiu, kad susidarytų (III) formulės junginys:

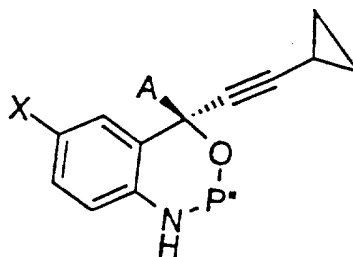
15



20

(III)

(3) (oksidacinė ciklizacija) junginio, kurio formulė (III) reakcijos su p-chloranilu arba kitu tinkamu oksiduojančiu agentu, kad susidarytų (IV) formulės
25 junginys:

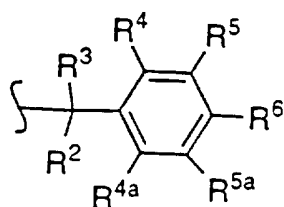


30

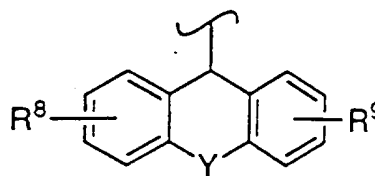
(IV)

kurioje P'' yra

5



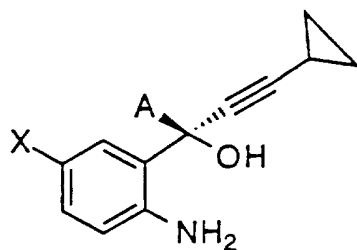
arba



10

(4) (debenzilinimas) junginio, kurio formulė (IV) reakcijos su kalio hidroksidu, natrio hidroksidu arba kitu žiedą skaldančiu agentu, dalyvaujant natrio borhidridui arba kitam tinkamam surišančiam agentui, kad susidarytų (V) formulės junginys:

15



(V)

20

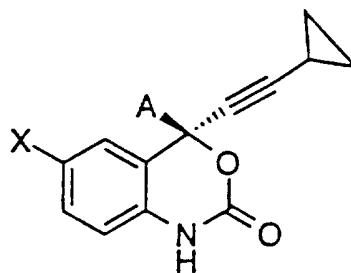
(5) (ciklizacija) junginio, kurio formulė (V) reakcijos su fosgenu arba kitu tinkamu ciklizacijos agentu, kad gautų (VI) formulės junginį.

25

Smulkus išradimo aprašymas

Pagal pirmą šio išradimo įgyvendinimą, šis išradimas pateikia naują gavimo būdą junginiams, kurių formulė (VI):

30



(VI),

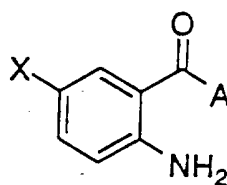
kurioje:

X yra Cl arba F, ir

A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba C_3F_7 ;

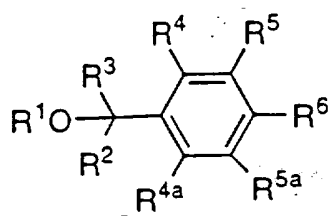
kai minėtas būdas susideda iš:

(1) junginio, kurio formulė (I):

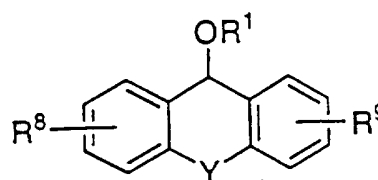


(I)

reakcijos su (VII) arba (VIII) formulės junginiu:



(VII)



(VIII)

kuriose:

R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

R^2 yra H,

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš

H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

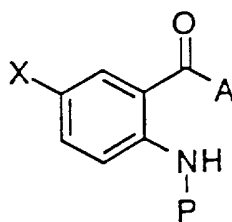
5 R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

Y yra $-(\text{CH}_2)_n$ arba O, ir

n yra 0, 1, 2 arba 3;

dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, kad susidarytų junginys,
kurio formulė (II):

10

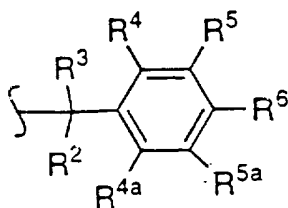


15

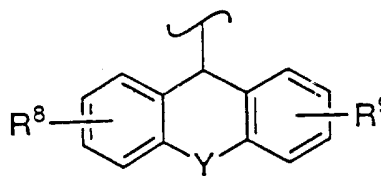
(II),

kurioje aminą blokuojanti grupė P yra

20



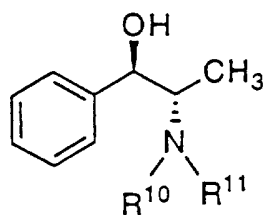
arba



25

(2) (a) junginio, kurio formulė (IX)

30

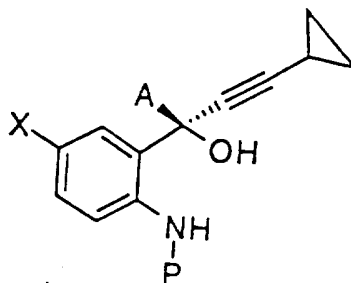


(IX),

kurioje R^{10} ir R^{11} nepriklausomai viens nuo kito yra C_{1-4} alkilas, arba –
 10 $NR^{10}R^{11}$ yra piroolidinilas, piperidinilas arba morfolinilas;

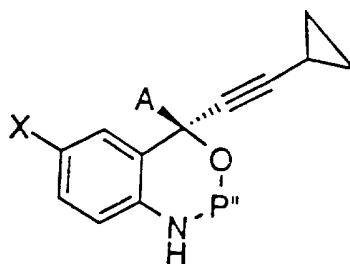
reakcijos su alkiličiu ir ciklopropilacetilenu, susidarant (IX) formulės
 junginio ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

(b) stadijos (2) (a) reakcijos mišinio reakcijos su (II) formulės junginiu,
 susidarant (III) formulės junginiui:



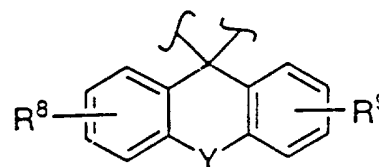
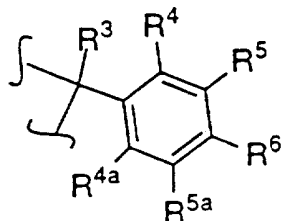
(III);

(3) junginio, kurio formulė (III), reakcijos su tinkamu oksiduojančiu agentu,
 25 susidarant (IV) formulės junginiui:



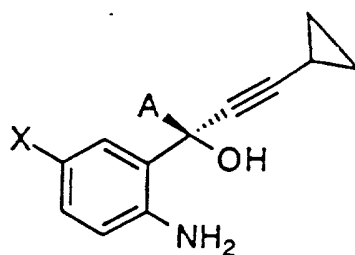
(IV),

kurioje P'' yra



arba

(4) (IV) formulės junginio reakcijos su tinkamu žiedą atidarančiu agentu,
dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui, susidarant (V) formulės junginiui:



(V);

ir

(5) (V) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu,
susidarant (VI) formulės junginiui.

Išradimo įgyvendinime, kuriam teikiama pirmenybė, junginio, kurio formulė
(VI), kurioje

X yra Cl, ir

A yra $-\text{CF}_3$,

gavimo būdas susideda iš:

(1) junginio, kurio formulė (I), reakcijos su (VII) formulės junginiu, kurioje:

R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

R^2 yra H,

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, kad susidarytų (II) formulės junginys;

(2) (a) 1R,2S-pirolidinilnorefedrino reakcijos su n-heksilliciu ir ciklopropilacetilenu, susidarant 1R,2S-pirolidinilnorefedrino ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

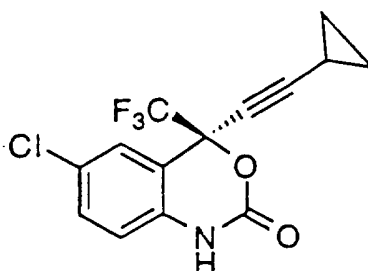
(b) (2) (a) stadijos reakcijos mišinio reakcijos su (II) formulės junginiu, susidarant (III) formulės junginiui;

(3) junginio, kurio formulė (III), reakcijos su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV) formulės junginiui;

(4) (IV) formulės junginio reakcijos su tinkamu žiedą atidarančiu agentu, dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui, susidarant (V) formulės junginiui; ir

(5) (V) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu, susidarant (VI) formulės junginiui.

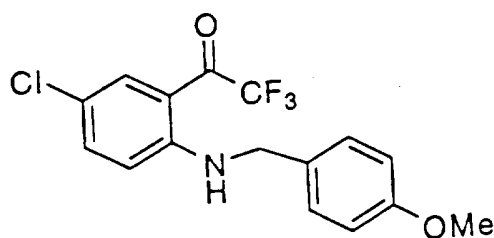
Išradimo įgyvendinime, kuriam labiau teikiama pirmenybė, junginių, kurių formulė yra (VI-i):



(VI-i)

gavimo būdas susideda iš:

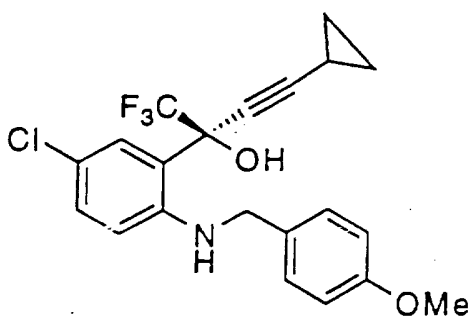
(1) junginio, kurio formulė (I), kurioje X yra Cl ir A yra trifluormetilas, reakcijos su p-metoksibenzilo alkoholiu, dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, susidarant junginiui, kurio formulė (II-i):



(II-i);

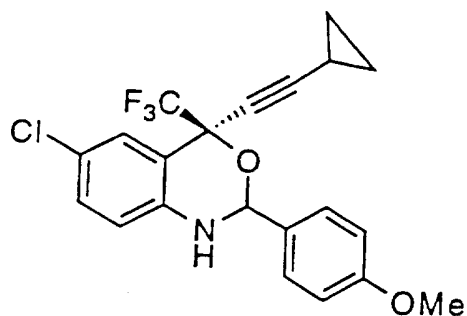
(2) (a) 1R,2S-pirolidinilnorefedrino reakcijos su n-heksilliciu ir ciklopropilacetilenu, susidarant 1R,2S-pirolidinilnorefedrino ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

(b) (2) (a) stadijos reakcijos mišinio reakcijos su (II-i) formulės junginiu, susidarant (III-i) formulės junginiui:



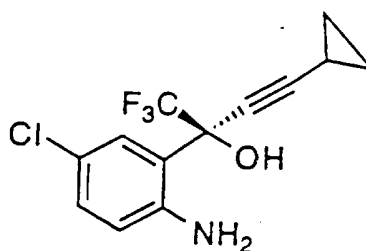
(III-i);

(3) junginio, kurio formulė (III-i), reakcijos su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV-i) formulės junginiui:



(IV-i);

(4) (IV-i) formulės junginio reakcijos su tinkamu žiedą atidarančiu agentu,
10 dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui, susidarant (V-i) formulės junginiui



(V-i); ir

(5) (V-i) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu,
20 susidarant (VI-i) formulės junginiui.

Išradimo įgyvendinime, kuriam taip pat labiau teikiama pirmenybė, (VI) formulės junginių gavimo būdas pasižymi tuo, kad:

tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės agentų: HCl,
25 metansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, fosfato rūgštis, sulfato rūgštis, tri fluoracto rūgštis, trichloracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis,

tinkamas oksiduojantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: MnO₂, 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinono, p-tetrachlorbenzochinono, o-tetrachlorbenzo-chinono ir jodozilbenzeno diacetato,

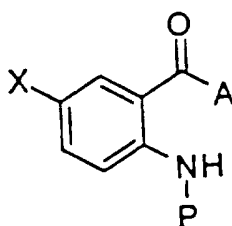
tinkamas žiedą atidarantis agentasyra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{1-4} alkoksido, ličio C_{1-4} alkoksido, kalio C_{1-4} alkoksido, NaOH, LiOH, KOH ir $Ca(OH)_2$,

tinkamas surišantis agentas yra $NaBH_4$, $NaHSO_3$, hidroksilaminas, tozilhidrazidas arba H_2O_2 , ir

tinkamas ciklizuojantis agentas yra fosgenas.

Išradimo įgyvendinime, kuriam dar labiau teikiama pirmenybė, junginių, kurių formulė yra (VI) gavimo būde stadijų (2)(a) ir (b) junginiai pagaminami atskirai ir sumaišomi suliejant tirpalus.

Pagal antrą šio išradimo įgyvendinimą, šis išradimas pateikia junginių, kurių formulė (II):

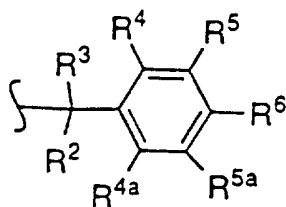


(II),

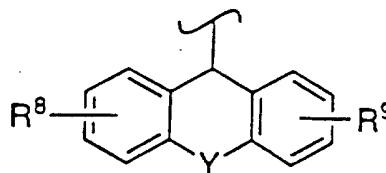
kurioje X yra Cl arba F,

A yra $-CF_3$, $-C_2F_5$ arba C_3F_7 ;

P yra



arba



R^2 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš

H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

5 R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

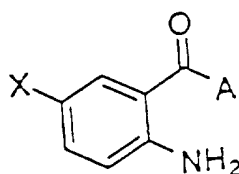
Y yra $-(\text{CH}_2)_n$ arba O, ir

n yra 0, 1, 2 arba 3;

gavimo būdą, kuris susideda iš:

junginio, kurio formulė (I):

10

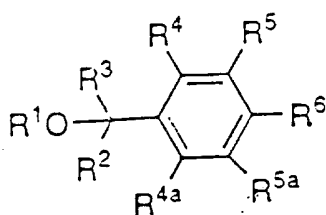


15

(I)

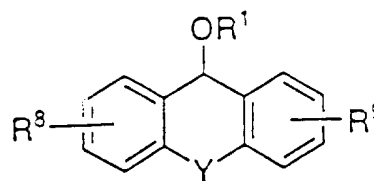
reakcijos su junginiu, kurio formulė (VII) arba (VIII):

20



25

(VII)



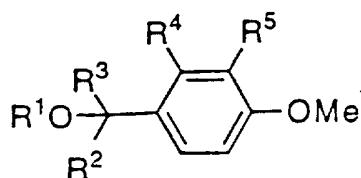
(VIII)

kuriose R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui ir susidarant (II) formulės

30 junginiui.

Igyvendinime, kuriam teikiama pirmenybė, (VII) formulės junginys
yra



R^1 yra H arba metilas,

R^2 yra H arba fenilas, pakeistas H arba metoksigrupe,

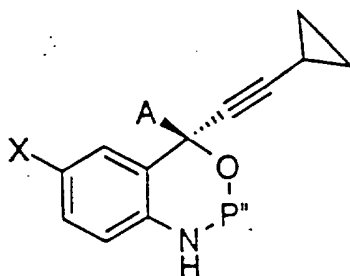
R^3 yra H arba fenilas, pakeistas H arba metoksigrupe,

R^4 yra H arba metoksigrupė ir

R^5 yra H arba metoksigrupė.

Igyvendinime, kuriam dar labiau teikiama pirmenybė, tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės: HCl, metansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, fosfato rūgštis, sulfato rūgštis, trifluoracto rūgštis, trichloracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis.

Pagal trečią išradimo įgyvendinimą, šis išradimas pateikia junginių, kurių formulė (IV):



(IV)

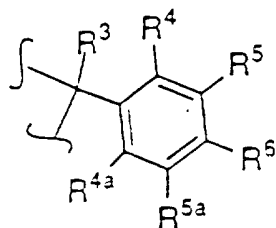
kurioje:

X yra Cl arba F,

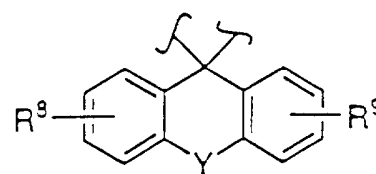
A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba $-\text{C}_3\text{H}_7$,

P'' yra

5



10



arba

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš

15 H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

Y yra $-(\text{CH}_2)_n$ arba O, ir

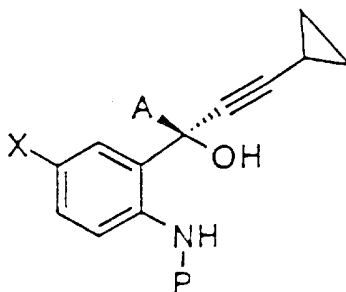
n yra 0, 1, 2 arba 3;

gavimo būdą, kuris susideda iš:

20

junginio, kurio formulė (III):

25

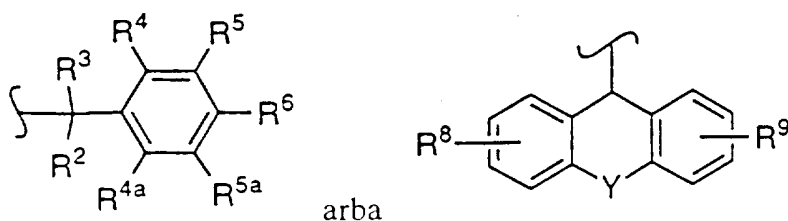


30

(III),

kurioje:

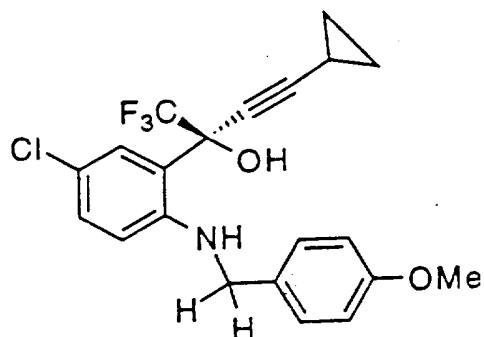
P yra



10 R^2 yra H,

reakcijos nevandeniniame tirpiklyje su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV) formulės junginiui.

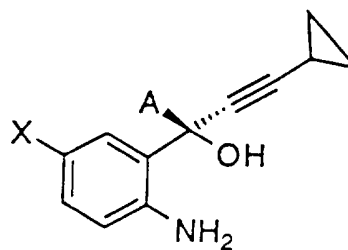
Igyvendinime, kuriam teikiama pirmenybė, (III) formulės junginys yra



Igyvendinime, kuriam labiau teikiama pirmenybė, tinkamas oksiduojantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: MnO_2 , 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinono, p-tetrachlorbenzochinono, o-tetrachlorbenzochinono ir jodozilbenzeno diacetato.

25

Pagal ketvirtą įgyvendinimą, šis išradimas pateikia junginių, kurių formulė (V):



(V),

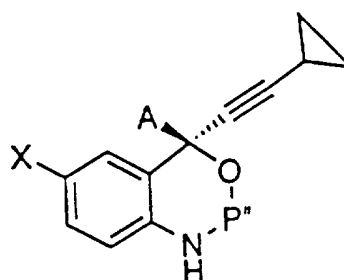
kurioje:

X yra Cl arba F, ir

A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba $-\text{C}_3\text{F}_7$,

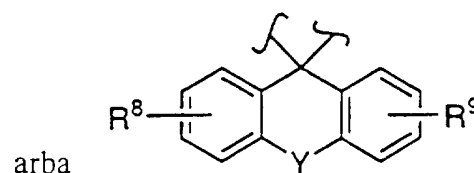
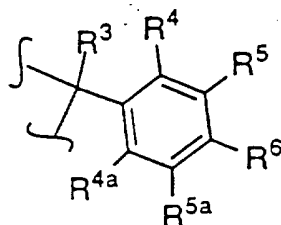
gavimo būdą, susidedantį iš:

junginio, kurio formulė (IV):



(IV),

kurioje P'' yra



arba

R³ yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R¹²,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

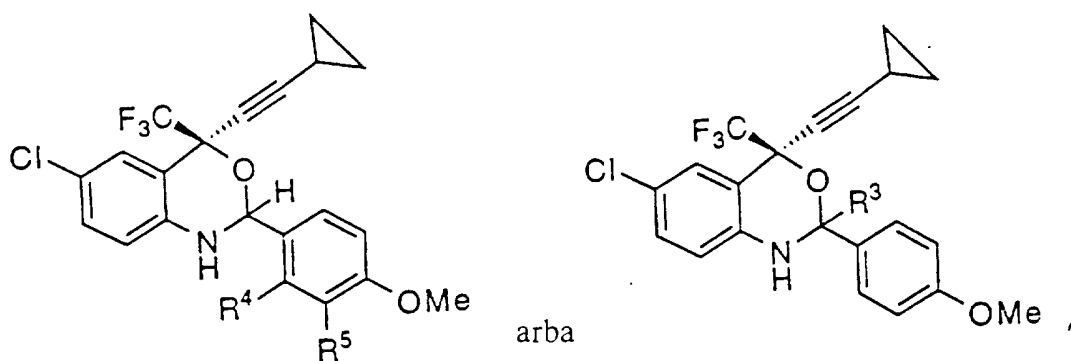
R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

Y yra $-(CH_2)_n$ arba O, ir

n yra 0, 1, 2 arba 3;

reakcijos su tinkamu žiedą atidarantiu agentu, dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui ir susidarant (V) formulės junginiui.

Įgyvendinime, kuriam teikiama pirmenybė, (IV) formulės junginys yra



R^3 yra fenilas, pakeistas H arba metoksigrupe,

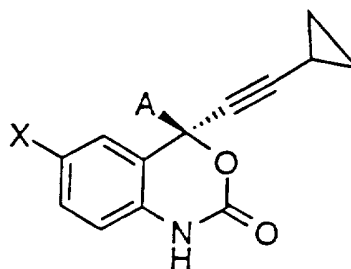
R^4 yra H arba metoksigrupė,

R^5 yra H arba metoksigrupė.

Įgyvendinime, kuriam labiau teikiama pirmenybė, tinkamas žiedą atidarantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{1-4} alkoksido, ličio C_{1-4} alkoksido, kalio C_{1-4} alkoksido, NaOH, LiOH, KOH ir $Ca(OH)_2$,

tinkamas surišantis agentas yra parinktas iš grupės: $NaBH_4$, $NaHSO_3$, hidroksilaminas, tozilhiazidas arba H_2O_2 .

Pagal penktą įgyvendinimą, šis išradimas pateikia junginio kurio formulė (VI):



(VI),

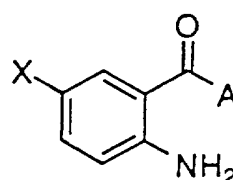
kurioje:

X yra Cl arba F, ir

A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba $-\text{C}_3\text{F}_7$,

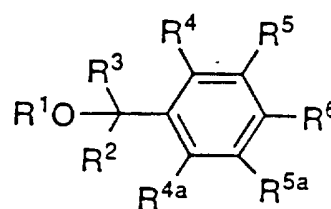
gavimo būdą, susidedantį iš:

(1) junginio, kurio formulė (I):



(I)

reakcijos su junginiu, kurio formulė (VII):



(VII),

kurioje:

R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

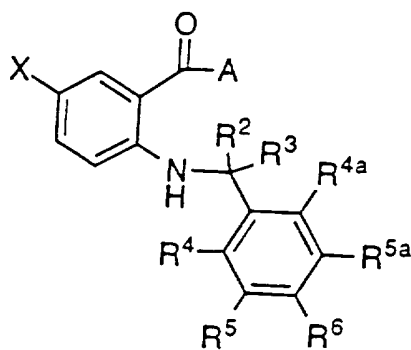
R^2 yra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^3 yra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio; ir

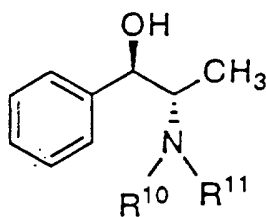
R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, kad susidarytų junginys, kurio formulė (II):



(II)

(2) (a) junginio, kurio formulė (IX):



(IX),

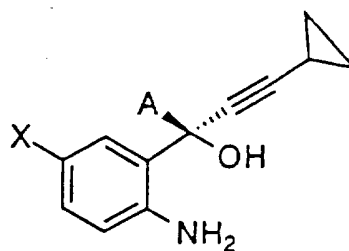
kurioje R^{10} ir R^{11} nepriklausomai viens nuo kito yra C_{1-4} alkilas, arba $-NR^{10}R^{11}$ yra pirolidinilas, piperidinilas arba morfolinilas;

(b) stadijos (2) (a) reakcijos mišinio reakcijos su (II) formulės junginiu, susidarant (III) formulės junginiui:

The chemical structure shows a benzene ring with a substituent X at the para position and an NH group at the ortho position. The NH group is connected to a chiral center (C*) which is also bonded to a hydroxyl group (OH) and a group A. The chiral center is further connected to a cyclopropyl group via a triple bond.

(III)

20

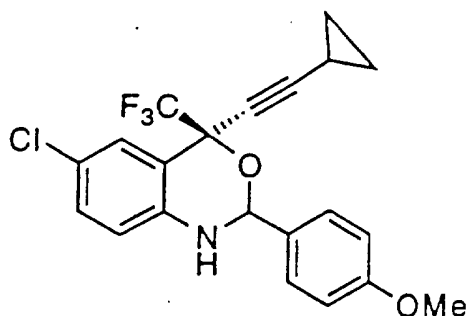


(V)

(4) (V) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu, susidarant (VI) formulės junginiui:

30

Pagal septintą įgyvendinimą, šis išradimas pateikia naują junginį, kurio formulė (IV-i):



(IV-i)

arba jo farmaciškai priimtina druską.

Šio išradimo gavimo būdai yra naudojami gauti (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-oną, kuris veikia kaip žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, ir junginius, kurie yra (S)-6-chlor-4-ciklopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ono sintezės tarpiniai junginiai. Tokie ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai naudojami ŽIV inhibavimui bei ŽIV infekcijų gydymui. ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai naudojami ŽIV inhibavimui pavyzdžiuose *ex vivo*, kuriuose ŽIV yra arba numatomas kontaktas su ŽIV. Tokiu būdu, tokie ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai gali būti naudojami ŽIV inhibavimui organizmo skysčių (pavyzdžiui, kūno skysčio arba sėklos) pavyzdyje, kuriame ŽIV yra arba įtariama, jog tame pavyzdyje yra ŽIV, arba tas pavyzdys kontaktuos su ŽIV. Tokie ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai taip pat naudojami kaip standartiniai arba palyginimo junginiai tyrimuose arba metodikose, nustatant agento sugebėjimą inhibuoti viruso replikaciją ir/arba ŽIV atvirkštinę transkriptazę, pavyzdžiui, farmacinėse tyrimo programose. Tokiu būdu, šie ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai gali būti naudojami kaip kontroliniai arba palyginimo junginiai tokiose analizėse bei kaip kokybės standartai.

Čia vartojami sutrumpinimai reiškia:

THF – tetrahidrofuraną,

DMSO – dimetilsulfoksida,

5 DMAC – dimetilacetamida,

MTBE – metil-t-butileterį,

BuLi – butillitį,

NaH – natrio hidridą,

LDA – ličio diizopropilamidą,

10 TsOH – p-toluensulfonrūgštį,

TMEDA – N, N, N', N'-tetrametil-etilendiaminą ir

DDQ – 2, 3-dichlor-4, 5-diciano-benzochinoną.

Čia pareikštų sintezės metodų reakcijos vykdomos tinkamuose tirpikliuose, kuriuos organinės sintezės specialistas gali lengvai parinkti; toks tinkamas tirpiklis
15 paprastai būna bet koks tirpiklis, nereaguojantis su pradinėmis medžiagomis (reagentais), su tarpiniais junginiais arba su reakcijos produktais temperatūroje, kurioje reakcija vyksta, t.y., temperatūroje, kuri gali svyruoti nuo tirpiklio užšalimo temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros. Reakcija gali būti vykdoma viename tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje. Priklausomai nuo konkrečios reakcijos
20 stadijos, jai gali būti parinktas konkretus tinkamas tirpiklis.

Tinkami halogeninti tirpikliai apima chlorbenzeną, fluorbenzeną arba dichlormetaną.

Tinkami eteriniai tirpikliai apima: tetrahidrofuraną, dietileterį, etilenglikolio dimetileterį, etilenglikolio dietileterį, dietilenglikolio dimetileterį,
25 dietilenglikolio dietileterį, trietilenglikolio dimetileterį arba t-butilmetileterį.

Tinkami protoniniai tirpikliai apima, pavyzdžiui, bet jais neapsiriboja: vandenį, metanolį, etanolį, 2-nitroetanolį, 2-fluoretanolį, 2, 2, 2-trifluoretanolį, etilenglikolį, 1-propanolį, 2-propanolį, 2-metoksietanolį, 1-butanolį, 2-butanolį, i-butilo alkoholį, t-butilo alkoholį, 2-etoksietanolį, dietilenglikolį, 1-, 2- arba 3-
30 pentanolį, neo-pentilo alkoholį, t-pentilo alkoholį, dietilenglikolio monometileterį,

dietilenglikolio monoetileterį, cikloheksanolį, benzilo alkoholį, fenolį arba glicerolį.

Tinkami aprotoniniai tirpikliai apima, pavyzdžiui, bet jais neapsiriboja: tetrahidrofuraną (THF), dimetilformamidą (DMF), dimetilacetamidą (DMAC),
5 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2 (1H)-pirimidinoną (DMPU), 1, 3-dimetil-2-imidazolidinoną (DMI), N-metilpirolidinoną (NMP), formamidą, N-metilacetamidą, N-metilformamidą, acetonitrilą, dimetilsulfoksida, propionitrilą, etilformiatą, metilacetatą, heksachloracetoną, acetoną, etilmetilketoną, etilo acetatą, sulfolaną, N,N-dimetilpropionamidą, tetrametilkarbamidą, nitrometaną,
10 nitrobenzeną arba heksametilfosforamidą.

Tinkami baziniai tirpikliai apima: 2-, 3- arba 4- pikoliną, pirolą, pirolidiną, morfoliną, piridiną arba piperidiną.

Tinkami angliavandenilių tirpikliai apima: benzeną, cikloheksaną, pentaną, heksaną, tolueną, cikloheptaną, metilcikloheksaną, heptaną, etilbenzeną, m-, o-
15 arba p-ksileną, oktaną, indaną, nonaną arba naftaleną.

Čia vartojamas terminas “aminą blokuojanti grupė” arba “N-blokuojanti” reiškia bet kurią organinėje sintezėje žinomą grupę, naudojamą amino grupės blokavimui. Tokios aminą blokuojančios grupės apima išvardintas Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” John Wiley & Sons, New York
20 (1991), kuris čia cituojamas. Aminą blokuojančios grupės apima, bet jais neapsiriboja, alkilus, tokius kaip benzilas, α -metilbenzilas, difenilmetilas (benzhidrilas), dimetoksibenzhidrilas, trifenilmetilas (tritilas), 9-fluorenilas, fenilfluorenilas, dihidroantraceniilas, monometoksitritilas, p-metoksibenzilas, 3,4-dimetoksibenzilas, 2,4-dimetoksibenzilas, 3,4,5-trimetoksibenzilas.

Čia vartojamas terminas “chirališkumą indukuojantis agentas” arba “chiralinės indukcijos agentas” reiškia nereaktyvų chiralinį agentą, kuris selektyviai indukuoja chiralinio centro enantiomere sukūrimą, nechiraliniam substratui jungiantis prie prochiralinio centro. Chirališkumą indukuojantys agentai apima, bet jais neapsiriboja, 1R,2S-N-pakeistus efedrinus, tokius kaip 1R,2S-N-metilnefedrinas, 1R,2S-N-pirolidinilnorefedrinas. “Chiralinės indukcijos agentas”
30

reiškia nereaktyvų chiralinį agentą, kuris selektyviai indukuoja chiralinio centro enantiomere sukūrimą, nechiraliniam substratui jungiantis prie prochiralinio centro. Chiraliskumą indukuojantys agentai apima, bet jais neapsiriboja, 1R,2S-N-pakeistus efedrinus, tokius kaip 1R,2S-N-metilefedrinas, 1R,2S-N-pirolidinilnorefedrinas, 1R,2S-N-piperidinilnorefedrinas ir 1R,2S-N-morfolinilnorefedrinas.

Čia vartojamas terminas “rūgštinis katalizatorius” reiškia bet kokį rūgštinį agentą, kuris katalizuoja alkilo tipo aminą blokuojančios grupės alkoholio darinio, tokio kaip benzilo alkoholis, benzhidrolis arba tritilo alkoholis, prisijungimą prie nebazinio amino laisvos bazės formos, tokios kaip (I) junginys. Rūgštinių katalizatorių pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, HCl, HBr, metansulfonrūgštį, benzensulfonrūgštį, toluensulfonrūgštį, sulfato rūgštį, trifluoracto rūgštį, trichloracto rūgštį, fosfato rūgštį ir polifosfato rūgštį.

Čia vartojamas terminas “oksiduojantis agentas” reiškia bet kokį agentą, kuris oksiduoja bezilu blokuotą aminą iki imino, tokiu būdu įgalindamas intramolekulinės ciklizacijos būdu iš (III) formulę turinčio junginio susidaryti (IV) junginiui. Oksiduojančių agentų pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, mangano dioksida, KMnO_4 , K_2SO_5 , KHSO_5 , DDQ, p-chloranilą, o-chloranilą ir jodozilbenzeno diacetatą.

Čia vartojamas terminas “deblokuojantis agentas” reiškia bet kurį rūgštinį agentą, kuris gali efektyviai pašalinti alkilo tipo aminą blokuojančią grupę, tokią kaip benzilas, benzhidrilas arba tritilas, susidarant amino laisvos bazės formai, tokiai kaip (IV) junginys. Deblokuojančių agentų pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, HCl, HBr, metansulfonrūgštį, trichloracto rūgštį, trifluoracto rūgštį, fosfato rūgštį ir p-toluensulfonrūgštį.

Čia vartojamas terminas “žiedą atidarantis agentas” reiškia bet kokį agentą, kuris gali veikti (V) formulės junginio susidarymą pašalinant arba debenzilinant P” nuo (IV) formulės hemiaminalio. Tokie žiedą atidarantys agentai yra stiprios bazės, kurių pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, metalų hidroksidus ir metalų

alkoksidus: NaOH , KOH , LiOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, NaOCH_3 , NaOC_2H_5 , NaOC_3H_7 , NaOC_4H_9 , KOCH_3 , KOC_2H_5 ir KOC_4H_9 .

Čia vartojamas terminas “surišantis agentas” reiškia bet koki agentą, kuris gali įtakoti šalutinio produkto, pašalinant arba debenzilinant P” nuo (IV) formulės hemiaminalio, virtimą į medžiagą, kuri nereaguos su siekiamu gauti produktu - junginiu (V), kur, priklausomai nuo P” struktūros, šalutinis produktas yra aromatinis aldehidas arba ketonas. Surišantys agentai, naudojami šios srities specialistų, yra standartiniai redukuojantys agentai, darinius sudarantys agentai arba oksiduojantys agentai; visi jie naudojami, kad tirpale selektyviai reguotų su vienais junginiais ir nereaguotų su kitais. Surišančių agentų, kurie redukuoja aromatinį aldehidą arba ketoną iki alkoholio, pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, natrio borhidridą, ličio borhidridą, kalio borhidridą, natrio bisulfitą ir natrio trimetoksiborhidridą; natrio borhidridui teikiama pirmenybė. Surišančių agentų, kurie su aromatiniais aldehidais ar ketonais sudaro oksimų arba hidrazonų darinius, pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, hidraziną, dimetilhidraziną, hidroksilaminą ir tozilhidrazidą. Surišančių agentų, kurie oksiduoja aromatinį aldehidą iki aromatinės karboksirūgšties, pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, vandenilio peroksidą, t-butilhidroperoksidą, K_2SO_5 ir KHSO_5 .

Čia vartojamas terminas “ciklizuojantis agentas” reiškia bet kurį agentą, kuris įtakoja benzoksazino susidarymą iš aminokarbinolio junginio, turinčio (V) formulę. Ciklizuojančių agentų pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, fosgeną, 1,1-karbonildiimidazolą, metilchlorformiatą ir dimetilkarbonatą.

Čia vartojamas terminas “litinimo agentas” arba “alkillitis” reiškia organinį ličio reagentą, kuris gali kiekybiškai paversti alkiną į alkinilitį. Litinimo agentų pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, n-heksilitį, n-oktilitį, n-butilitį, t-butilitį, antr-butilitį, izobutilitį, ličio diizopropilamidą, fenilitį ir trifenilmetilitį.

Čia vartojamas “halogenas” reiškia fluorą, chlorą ir bromą.

Čia vartojamas “alkilas” apima tiek šakotos, tiek tiesios grandinės sotaus alifatinio angliavandenilio grupes, turinčias nuo vieno iki dvylikos anglies atomų.

Čia vartojamas “alkoksilas” apima nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per deguonies tiltelį; čia vartojamas “alkiltio” apima nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per sieros tiltelį.

Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Šis išradimas apima
5 visas chiralines, diastereomerines ir racemines formas. Suprantama, kad kai kurie šio išradimo junginiai turi asimetriškai pakeistą anglies atomą ir gali būti išskirti optiškai aktyvioje arba raceminėje formoje. Šioje srityje gerai žinomi būdai, kaip gauti optiškai aktyvias formas, tokie kaip išskirstant raceminę formą arba sintezės keliu iš optiškai aktyvių pradinių medžiagų. Jei nenurodyta ypatinga stereomerinė
10 arba izomero forma, turima mintyje visos chiralinės, diastereomerinės, raceminės ir geometrinių izomerų formos.

Pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai leidžiami tik tada, jei jie duoda stabilius junginius. Stabiliu junginiu arba stabilia struktūra suprantamas junginys, kuris yra pakankami stabilus išskiriant jį iš reakcijos mišinio ir išgryninat iki naudingo
15 grynumo.

Čia vartojamas terminas “pakeistas” reiškia, kad vienas ar daugiau vandenilių prie nurodyto atomo yra pakeisti pasirinkta nurodyta grupe, su sąlyga, kad nurodyto atomo normalus valentingumas nepakinta ir kad pakeitimas duoda stabilų junginį.

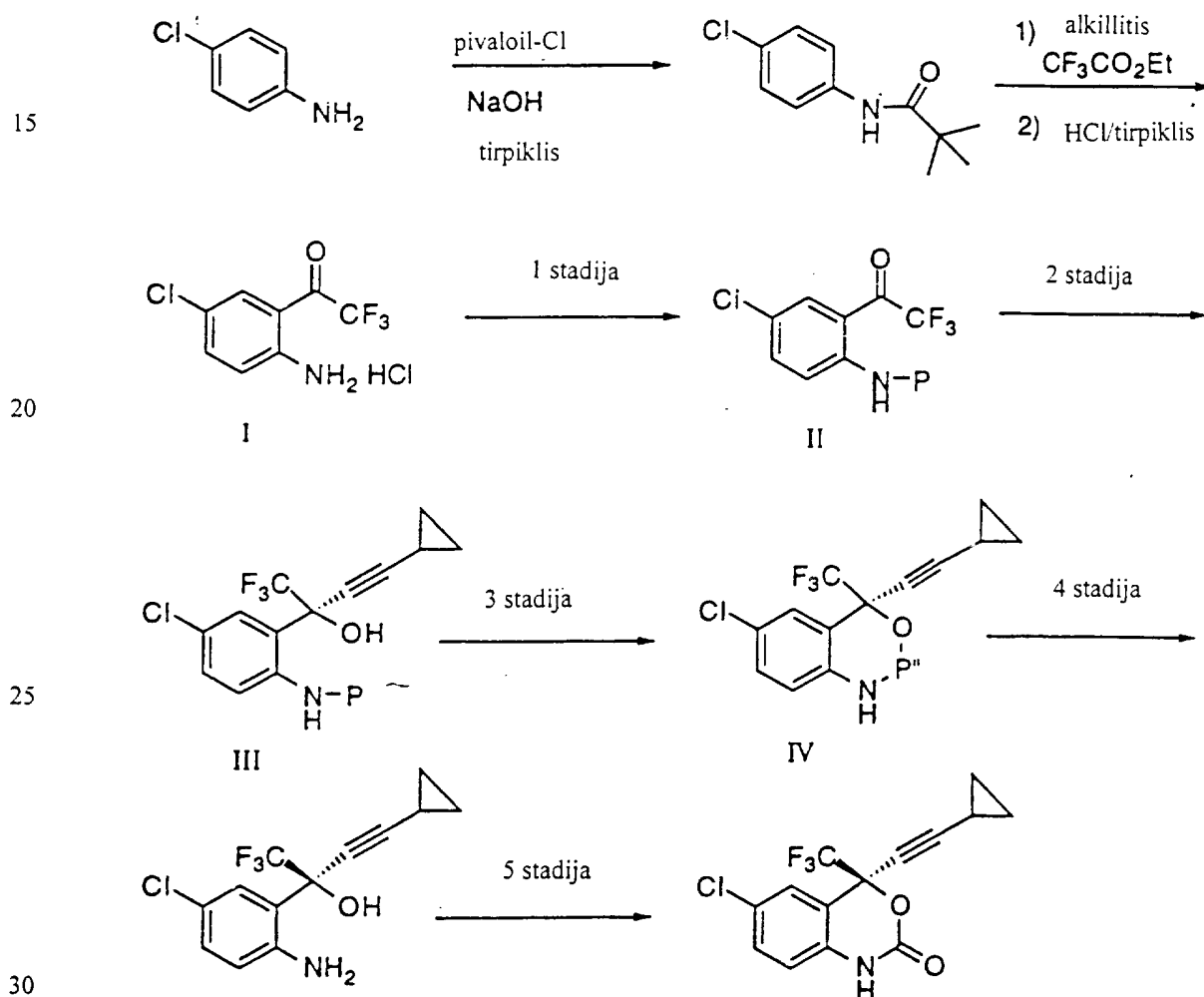
Šis išradimas sukurtas realizuoti gramų mastu, vieno kilogramo mastu, kilogramų mastu arba pramoniniu mastu. Kalbant apie gramų mastą, turima mintyje tokia apimtis, kai mažiausiai vienos pradinės medžiagos imama 10 gramų arba daugiau, teikiama pirmenybė mažiausiai 50 gramų ar daugiau, dar labiau teikiama pirmenybė mažiausiai 100 gramų ar daugiau. Kalbant apie kilogramų
20 mastą, turima mintyje apimtis, kai mažiausiai vienos pradinės medžiagos imama daugiau nei vienas kilogramas. Kalbant apie pramoninį mastą, turima mintyje apimtis, kuri skiriasi nuo laboratorinės ir kuri gali pateikti pakankamai produkto tiek klinikiniams tyrimams, tiek vartotojams.

Šio išradimo metodai gali būti geriau suprasti iš 1 schemos, kuri pateikta
30 kaip pavyzdys, neapribojantis išradimo apimtį. 1 scheme detalizuojami bendri

sintezės būdai (I) formulės junginių asimetrinės sintezės per (VI), kur X yra Cl ir A yra trifluormetilas, atveju.

Suprantama, kad organinės sintezės specialistas gali, naudodamasis čia aprašytais metodikomis, pagaminti (I) formulės junginių homologus per (VI), kur X yra Cl arba F, ir A yra trifluormetilas, pentafluoretilas arba heptafluorpropilas, (I) formulės junginių sintezėje tinkamai parinkdamas p-chloranilino arba p-fluoranilino darinį su $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ arba $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

1 schema



Šio išradimo tikslas yra pateikti geresnį benzoksazinonų, kurie yra ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, asimetrinės sintezės būdą.

1 stadija: prisijungimas. Junginio, kurio formulė (II), gavimas.

5 Ši stadija vyksta (I) formulės junginiui reaguojant, prieš tai pavertus jį laisva baze, tinkamame tirpiklyje ir tinkamoje temperatūroje su benzilo alkoholiu, benzilo eteriu, benzhidrilo alkoholiu arba benzhidrilo eteriu, dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui ir susidarant (II) formulės junginiu. Pagal bendrus nurodymus, (I) junginys vandeniniame/organiniame tirpiklyje maždaug
10 kambario temperatūroje gali būti neutralizuotas baze iki pH maždaug 7, toliau reaguoja su maždaug 1 moliniu ekvivalentu benzilo alkoholio, benzilo eterio, benzhidrilo alkoholio arba benzhidrilo eterio, be to dar kontaktuojant su maždaug 0,1-5,0 molinių % tinkamo rūgštinio katalizatoriaus, ir kaitinamas iki temperatūros, pakankamos, kad susidarytų (II) junginys. (II) junginys gali būti išskirtas iš
15 reakcijos mišinio kietos stabilios medžiagos pavidale pagal standartines apdorojimo metodikas. Standartinio apdorojimo pavyzdys parodytas 3 pavyzdyje. (II) junginys gali būti pasirinktinai panaudojamas (III) formulės junginių sintezei.

P yra benzilo arba benzhidrilo grupė iš atitinkamai, (VII) arba (VIII) formulės junginių, geriausia, ji yra p-metoksibenzilas, 3,4-dimetoksibenzilas, 2,4-
20 dimetoksibenzilas arba 4,4'-dimetoksibenzhidrilas. Dar geriau, jei P yra p-metoksibenzilas.

(1) stadijos rūgštinis katalizatorius, kuriam teikiama pirmenybė, apima HCl, metansulfonrūgštį, sulfato rūgštį, trifluoracto rūgštį, trichloracto rūgštį ir p-
25 toluensulfonrūgštį. Labiau teikiama pirmenybė metansulfonrūgščiai ir p-toluensulfonrūgščiai.

(1) stadijos tirpikliai ir jų mišiniai, kuriems teikiama pirmenybė, yra toluenas, dioksanas, etilo acetatas, cikloheksanas, dimetoksietanas, metilcikloheksanas, 2-propanolis ir acto rūgštis. Labiau teikiama pirmenybė toluenui.

(1) stadijos temperatūros intervalas, kuriam teikiama pirmenybė, yra nuo maždaug kambario temperatūros iki maždaug 120 °C, kai P yra p-metoksibenzilas, labiau teikiama pirmenybė temperatūros intervalui nuo maždaug 60 iki maždaug 90 °C.

5 Suprantama, kad šios srities specialistas gali nustatyti geriausią 1 stadijos reakcijos trukmės lauką priklausomai nuo temperatūros, rūgštinio katalizatoriaus ir grupės P. paprastai reakcijos laikas yra nuo 0,5 iki 12 valandų.

2 stadija: chiraliskumo indukavimas. Junginio, kurio formulė (III), gavimas.

10 Ši chiraliskumo indukavimo stadija susideda iš (II) formulės junginio achiralinio ketono karbonilo alkilinio, dalyvaujant chiraliskumą indukuojančiam agentui, kurio formulė (IX), tinkamame tirpiklyje su, geriausia, bent maždaug dviem ekvivalentais ciklopropiletinillio, kai minėtas ciklopropiletinillitis generuojamas *in situ* ciklopropiletinilpakaito prisijungimui prie (II) junginio, 15 supilant ciklopropilacetileną su tinkamu alkilliciu, tinkamą laiko tarpą, temperatūroje, pakankamoje, kad susidarytų (III) formulės junginys. Maždaug dviejų ekvivalentų ciklopropiletinillio generavimas *in situ* gali būti vykdomas reaguojant maždaug dviem ekvivalentams ciklopropilacetileno su maždaug keturiais ekvivalentais tinkamo alkillicio tinkamame tirpiklyje, žemesnėje nei 0 °C 20 temperatūroje maždaug 1-3 valandas. Pagal bendrus nurodymus, pridedama maždaug du ekvivalentai chiraliskumą indukuojančio agento, kurio formulė (IX), maždaug du ekvivalentai tinkamo alkillicio ir maždaug du ekvivalentai ciklopropilacetileno, nepriklausomų tirpalų pavidale, ir laikoma, kol pakankamai susidaro ciklopropiletinillio, po to pridedamas vienas ekvivalentas (II) formulės 25 junginio tinkamame tirpiklyje ir laikoma žemesnėje nei –30 °C temperatūroje 1-3 val., kad susidarytų (III) junginys. (III) junginys gali būti išskirtas iš reakcijos mišinio kietame pavidale pagal standartines apdorojimo metodikas. Standartinio apdorojimo pavyzdys pateiktas 4 pavyzdyje.

Pageidautina, bet nebūtina, kad reagentai šioje stadijoje būtų pridedami 30 tirpalų pavidale, tai yra, kad būtų pagaminti jų atskiri tirpalai, prieš juos sumaišant.

Reagentai, kuriais lengva manipuluoti kietame pavidale, tokiame pavidale ir gali būti dedami į reakcijos mišinį, pavyzdžiui, (II) formulės junginiai arba chiraliskumą indukuojantys agentai.

(2) stadijoje teikiama pirmenybė chiraliskumą indukuojančiam agentui
5 1R,2S-pirolidinilnorefedrinui.

(2) stadijoje alkililčių agentai, kuriems teikiama pirmenybė, apima n-butilitį, antr-butilitį, t-butilitį, izobutilitį, n-heksilitį ir oktilitį. Labiau teikiama pirmenybė n-heksililčiui.

(2) stadijos tirpikliai ir jų mišiniai, kuriems teikiama pirmenybė, yra
10 tetrahidrofuranas, heksanas, cikloheksanas, metilcikloheksanas ir toluenas.

(2) stadijos trukmė, geriausia, yra maždaug dvi valandos ciklopropiletinililčių susidarymui ir maždaug 1-2 valandos (II) junginio prisijungimui prie 1R,2S-pirolidinilnorefedrino/ciklopropiletinililčių.

(2) stadijos temperatūrų intervalas, kuriam teikiama pirmenybė, yra nuo
15 maždaug -50 iki maždaug 0 °C ciklopropiletinililčių susidarymui, ir nuo maždaug -60 iki maždaug -40 °C (II) junginio prisijungimui prie 1R,2S-pirolidinilnorefedrino/ciklopropiletinililčių.

3 stadija: oksidacinė ciklizacija. Junginio, kurio formulė (IV) gavimas.

20 Ši stadija susideda iš karbinolio – (III) formulės junginio reakcijos tinkamame tirpiklyje, geriausia, su bent vienu ekvivalentu tinkamo oksiduojančio agento pakankamoje temperatūroje ir pakankamą laiko tarpą, kad susidarytų (IV) formulės junginys. Pagal bendrus nurodymus, (III) junginys tinkamame nevandeniniame tirpiklyje gali reaguoti su maždaug vienu moliniu ekvivalentu
25 tinkamo oksiduojančio agento, kaitinant maždaug 1-6 valandas temperatūroje, pakankamoje, kad susidarytų (IV) junginys. (IV) junginys gali būti išskirtas iš reakcijos mišinio kietos medžiagos pavidale, užpylus tinkamo nevandeninio tirpiklio, o po to apdorojant pagal standartinę metodiką. Standartinės metodikos pavyzdys pateiktas 5 pavyzdyje. Be to, (IV) junginys neišskirtas gali būti
30 naudojamas 4 stadijoje, kaip parodyta 6b pavyzdyje.

Oksiduojantys (3) stadijos agentai, kuriems teikiama pirmenybė, apima p-tetrachlorbenzochinoną ir 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinoną.

5 Tirpikliai ir jų mišiniai, kuriems teikiama pirmenybė (3) stadijoje, yra toluenas, heptanas, etilo acetatas, metil-t-butileteris, tetrahidrofuranas, dichlormetanas ir cikloheksanas. Reakcijose, kur naudojamas 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinonas, tinka etanolis ir metanolis.

(3) stadijos reakcijos trukmė priklauso nuo tirpiklio ir temperatūros. Kai (3) stadijos tirpiklis yra heptanas/etilo acetatas, geriausia, jei oksiduojančio agento prisijungimas trunka maždaug 4-6 valandas.

10 Geriausias temperatūrų intervalas oksiduojančio agento prisijungimui prie (III) junginio, priklauso nuo tirpiklio. Kai (3) stadijos tirpiklis yra heptanas/etilo acetatas, teikiama pirmenybė temperatūrų intervalui pradžioje maždaug nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

15 4 stadija: debenzilinimas. Junginio, kurio formulė (V) gavimas.

Ši stadija susideda iš (IV) formulės junginio reakcijos tinkamame tirpiklyje su tinkama stipria baze, susidarant (V) formulės junginiui. Kadangi hemiaminalio debenzilinimo produktas yra, priklausomai nuo P' struktūros, aromatinis aldehidas arba ketonas, jis turi būti surištas arba paverstas į darinį tinkamu surišančiu agentu, susidarant medžiagai, kuri nereaguoja su (V) junginiu.

20 Pašalinių aromatinių aldehydų ar ketonų surišimo būdai gali būti trys. Pirma, hemiaminaliui (IV) sureagavus su stipria baze ir susidarius (V) formulės junginiui bei pašaliniam aromatiniam aldehidui ar ketonui, pašalinis produktas gali būti suredukuotas tinkamu redukuojančiu agentu iki atitinkamo alkoholio; 25 įgalinant išskirti aminą (V) neutralizuojant reakcijos mišinį ir po to jį nufiltruojant. Antra, pašalinis produktas gali būti surištas reagentu, kuris žymiai geriau reaguoja su pašaliniu produktu, negu su laisvu aminu (V), pavyzdžiui, pašalinio produkto reakcijoje su hidroksilaminu, susidarant atitinkamam oksimui, arba, geriau, pašalinio produkto reakcijoje su tozilhidrazidu, susidarant atitinkamam 30 tozilhidrazidui, kuriose aminos (V) gali būti išskirtas kruopščiai nustačius pH, kad

amino (V) produktas išsikristalintų arba iškristų į nuosėdas. Trečia, šalutinis produktas, jei jis yra aromatinis aldehidas, gali būti surištas reagentu, kuris oksiduoja aldehidą iki atitinkamos rūgšties, bet nereaguoja su (V) amino grupe arba acetileno fragmentu; toks surišantis agentas yra vandenilio peroksidas
5 šarminėje aplinkoje.

Pagal bendrus nurodymus, (IV) junginys vandeniniame/organiniame tirpiklyje reaguoja su tinkama stipria baze, geriausia, natrio hidroksidu arba kalio hidroksidu, tinkamoje temperatūroje pakankamą laiko tarpą, susidarant (V) formulės junginiui, po to prisijungiant tinkamam surišančiam agentui, geriausia
10 natrio borhidridui, temperatūroje, pakankamoje, kad (V) junginys susidarytų su kiekybine išeiga, tuo pat metu paverčiant pašalinį aldehidą arba ketoną atitinkamu alkoholiu. (V) junginys gali būti išskirtas iš reakcijos mišinio kietos stabilios medžiagos pavidale, užpilant surišančio agento, po to nustatant tirpalo pH ir apdorojant standartiniais būdais. Standartinio apdorojimo pavyzdys pateiktas 6
15 pavyzdyje. (V) junginys gali būti pasirinktinai panaudotas (VI) formulės junginių sintezei.

Stiprios bazės, kurioms teikiama pirmenybė (4) stadijoje, paima natrio, kalio, ličio arba kalcio hidroksidus, taip pat metalų alkoksidas. Labiausiai teikiama pirmenybė natrio arba kalio hidroksidui.

20 Teikiama pirmenybė surišantiems agentams, kurie redukuoja pašalinį aldehidą/ketoną iki alkoholio, bet nereaguoja nei su (V) junginio amino grupe, nei su acetileno fragmentu. Iš surišančių agentų, kurie kartu yra redukuojančios medžiagos, teikiama pirmenybė natrio borhidridui.

(4) stadijos tirpikliai, kuriems teikiama pirmenybė, yra alkoholio ir vandens
25 mišiniai. Labiausiai teikiama pirmenybė metanoliui ir vandeniui.

(4) stadijos trukmė, geriausia, yra maždaug 1-3 valandos.

Temperatūrų intervalas bazės prisijungimui prie (IV) junginio (4) stadijoje, kuriam teikiama pirmenybė, yra maždaug 0-100 °C; labiau teikiama pirmenybė maždaug 30-60 °C temperatūrų intervalui, po to prisijungiant surišančiam agentui.

5 5 stadija: ciklizacija. Junginio, kurio formulė (VI), gavimas.

Ši stadija susideda iš chiralinio (V) formulės junginio ciklizacijos, reaguojant su ciklizuojančiu agentu tinkamame tirpiklyje, temperatūroje, pakankamoje, kad susidarytų (VI) formulės junginys. Pagal bendrus nurodymus, maždaug vienas ekvivalentas (V) junginio supilamas su maždaug dviem ekvivalentais ciklizuojančio agento ir maišomas maždaug 20-25 °C temperatūroje, kol reakcija įvyksta kiekybiškai. (IV) junginys gali būti išskirtas iš reakcijos mišinio stabilios kietos medžiagos pavidale pagal standartinę apdorojimo metodiką. Standartinio apdorojimo pavyzdys pateiktas 7 pavyzdyje.

10 Teikiama pirmenybė ciklizuojančiam (5) stadijos agentui fosgenui.

Tirpikliai, kuriems (5) stadijoje teikiama pirmenybė, yra heptanai, toluenas ir tetrahidrofuranas. Labiausiai teikiama pirmenybė heptanų/tetrahidrofurano mišiniui.

15 Geriausia temperatūra ciklizuojančio agento prisijungimui (5) stadijoje yra žemesnė arba maždaug 0 °C.

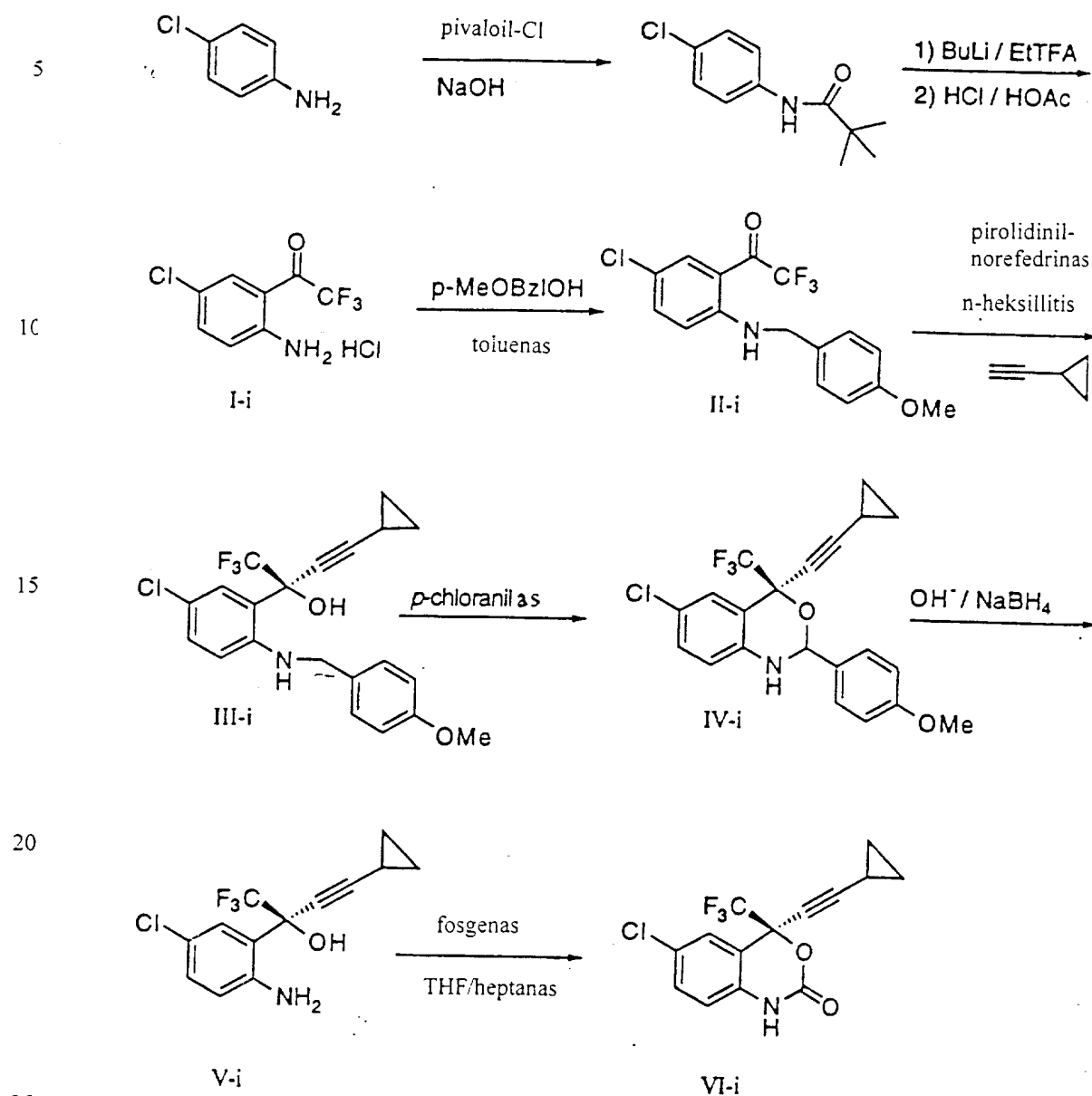
Kaip suprantama organinės sintezės specialistams, protingai parinkus reagentus, išradime pareikštais būdais nesunkiai gaunami (II), (III), (IV), (V) ir (VI) formules turintys junginiai.

20 Šis išradimas toliau aiškinamas, nurodant į 2 schemą, kurioje $R^2 = H$, pavyzdyje su (VII) formulės junginiu.

25

30

2 schema

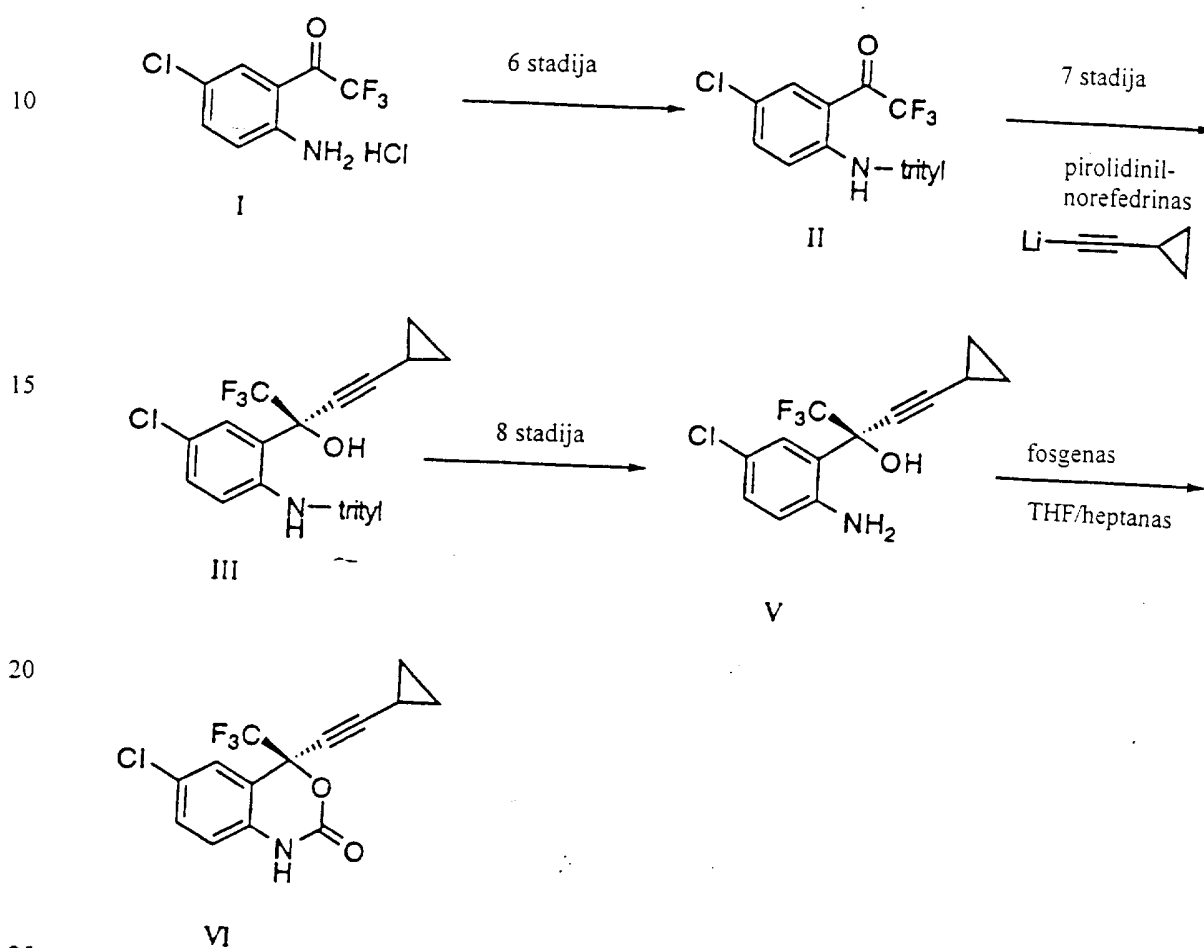


Šio išradimo metodai, pateikti kaip pavyzdys, bet juo neapribojant, gali būti geriau suprasti, nurodant į 3 schemą, kurioje nei R^2 , nei R^3 nėra H, pavyzdyje su (VIII) formulės junginiu. Ši schema detalizuoja tolimesnį bendrą (VI) formulės junginio sintezės būdų tolimesnį įgyvendinimą, naudojant rūgšties atžvilgiu labai

nestabilią aminą blokuojančią grupę. Be to, kad gaunamos aukštos enantiomero išeigos chiraliskumo indukavimo stadijoje, įmanoma išskirti (V) junginį, nenaudojant chromatografijos vienoje stadijoje, greitai ir švelniose sąlygose kambario temperatūroje.

5

3 schema



6 stadija: prisijungimas. Junginio, kurio formulė (II) gavimas, kai (VII) arba (VIII) junginiuose R^2 ir R^3 nėra H.

Ši stadija apima (I) formulės junginio, paversto laisva baze, reakciją
30 tinkamame tirpiklyje tinkamoje temperatūroje su (VII) arba (VIII) junginiu, kur

nei R^2 , nei R^3 nėra H, dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, ir susidarant (II) formulės junginiui. Pagal bendrus nurodymus, (I) junginys vandeniniame/organiniame tirpiklyje maždaug kambario temperatūroje gali būti neutralizuojamas baze iki pH maždaug 7, pridedama maždaug 1 molinis ekvivalentas (VII) arba (VIII) junginio, kuriuose nei R^2 , nei R^3 nėra H, geriausia, tritilo alkoholio, papildomai pridedama maždaug 0,1-5,0 molinių % tinkamo rūgštinio katalizatoriaus, ir kaitinama temperatūroje, pakankamoje, kad susidarytų (II) junginys. (II) junginys gali būti išskirtas iš reakcijos mišinio kietos stabilios medžiagos pavidale pagal standartines apdorojimo metodikas. Standartinio apdorojimo pavyzdys pateiktas 11 pavyzdyje. (II) junginys pasirinktinai gali būti naudojamas (III) formulės junginio sintezei.

Geriausia, jei (VII) ar (VIII) junginys, kuriame nei R^2 , nei R^3 nėra H, yra tritilo alkoholis arba metoksigrupe pakeistas tritilo alkoholis.

Rūgštiniai katalizatoriai, kuriems (6) stadijoje teikiama pirmenybė, apima HCl, metansulfonrūgštį, sulfato rūgštį, trifluoracto rūgštį ir p-toluensulfonrūgštį. Labiau teikiama pirmenybė metansulfonrūgščiai ir p-toluensulfonrūgščiai.

Tirpikliai ir jų mišiniai, kuriems (6) stadijoje teikiama pirmenybė, yra toluenas, dioksanas, cikloheksanas, acetonitrilas, etilo acetatas, dimetoksietanas, 2-propanolis ir acto rūgštis.

Teikiama pirmenybė reakcijos temperatūrai maždaug nuo kambario temperatūros iki 120 °C. Kai (VIII) junginys yra tritilo alkoholis, labiau teikiama pirmenybė temperatūrų intervalui nuo maždaug 60 iki 90 °C.

Suprantama, kad šios srities specialistas gali nustatyti geriausią reakcijos trukmę, priklausomai nuo temperatūros, rūgštinio katalizatoriaus ir P grupės. Paprastai reakcijos trukmė yra 0,5-12 valandų.

7 stadija: chiraliskumo indukavimo stadija 3 schemeje yra analogiška chiraliskumo indukavimo stadijai 1 schemeje; (III) formulės junginio, kuriame P yra tritilo grupė, sintezės pavyzdys pateiktas 12 pavyzdyje.

8 stadija: detritilinimas. Junginio, kurio formulė (V), gavimas.

Ši stadija apima (III) formulės junginio, kuriame aminą blokuojanti grupė yra labai labili rūgšties atžvilgiu, reakciją tinkamame tirpiklyje su maždaug 0,1-2,0 ekvivalentais tinkamos rūgšties, pakankamai švelniose temperatūrose susidarant (V) formulės junginiui. Detritilinimo pašalinis produktas yra aromatinis alkoholis, po to jo nereikia surišti, kaip 1 schemos (4) stadijoje. (V) junginys gali būti išskirtas iš reakcijos mišinio stabilios kietos medžiagos pavidale, suregulavus tirpalo pH ir apdorojant pagal standartines metodikas. Standartinio apdorojimo pavyzdys pateiktas 13 pavyzdyje. (V) junginys toliau pasirinktinai gali būti naudojamas (VI) formulės junginio sintezei.

Priimtinos (8) stadijoje aminą blokuojančios grupės yra tritilo, p-metoksitritilo, 4,4'-dimetoksitritilo, taip pat netritilinės grupės, tokios kaip 2,4-dimetoksibenzilo, ir 4,4'-dimetoksibenzhidrilo. Labiau teikiama pirmenybė tritilo grupei.

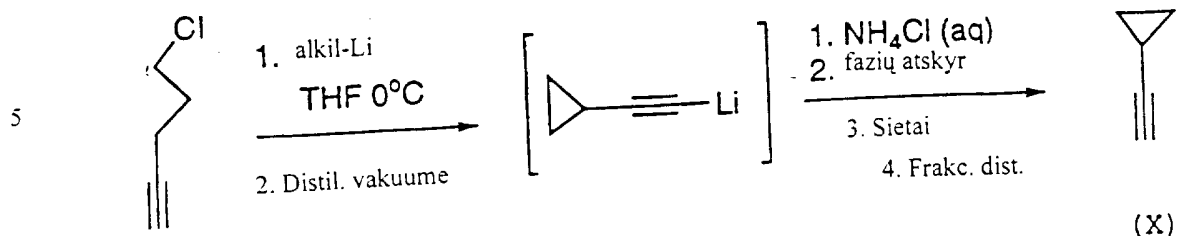
Stiprios rūgštys, kurioms (8) stadijoje teikiama pirmenybė, apima HCl, HBr, metansulfonrūgštį, trifluoracto rūgštį ir p-toluensulfonrūgštį. Labiau teikiama pirmenybė HCl arba trifluoracto rūgščiai.

Tirpikliai, kuriems (8) stadijoje teikiama pirmenybė, yra žemesniųjų alkilų alkoholiai, jie turi būti bevandeniai, tokie kaip metanolis, etanolis ir propanolis. Labiausiai teikiama pirmenybė metanoliui.

Geriausia, jei rūgšties prisijungimo prie (III) junginio (8) stadijoje temperatūra yra maždaug 0-50 °C, dar geriau maždaug 0-30 °C.

Ciklopropilacetileno (X), kuris dalyvauja (III) formulės junginio susidaryme, sintezė parodyta 4 schemeje.

4 schema



Ciklopropilacetileno (X) gavimas pagal 4 schemą parodytas 15 pavyzdyje. Ši
 10 ciklopropilacetileno sintezė užtikrina chlorpentino vartimą maždaug 100 %, ir
 didesnę negu maždaug 90 % ciklopropilacetileno išeigą, tokiu būdu, galima (X)
 produktą naudoti tirpalo pavidale, sintetinant (III) formulės junginį.

Toliau einantys pavyzdžiai pateikiami kaip šio išradimo iliustracija. Šie
 15 pavyzdžiai paaiškina išradimą, bet neapriboja išradimo apimties.

1 pavyzdys

N-(4-chlorfenil)-2,2-dimetilpropanamido sintezė. 4-Chloranilinas (52,7 kg,
 20 413 mol) ištirpinamas t-butilmetileterio (180 kg) 30 % vandeninio natrio
 hidroksido (61,6 kg, 463 mol) ir vandens (24,2 kg) mišinyje, po to atšaldoma iki 15
 °C. Į susidariusią košelę per 1 val. pridedama trimetilacetilchlorido (52,2 kg, 448
 mol), palaikant ne aukštesnę kaip 40 °C temperatūrą. Pamaišius 30 min. 30 °C
 temperatūroje, mišinys atšaldomas iki -10 °C ir laikomas 2 val. Produktas
 25 atskiriamas filtruojant, praplaunamas 90/10 vandens/metanolio tirpalu (175 kg),
 išdžiovinamas vakuume ir gauna 85 kg (išeiga 97 %) nurodyto junginio kietos
 kristalinės medžiagos pavidale. Lyd. temp. 152-153 °C; ¹H BMR (300 MHz,
 CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H) 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H); ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃)
 d 176,7, 136,6, 129,1, 128,9, 121,4, 39,6, 27,6.

N-(4-fluorfenil)-2,2-dimetilpropanamido sintezė. Organinės sintezės specialistui bus aišku, kad 4-chloraniliną pakeitus 4-fluoranilinu, lengvai gausime nurodytą junginį.

5

2 pavyzdys

4-Chlor-2-trifluoracetilanilino hidrochlorido sintezė. Į TMEDA (20,2 kg, 174 mol) tirpalą sausame t-butilmetilo eteryje (271,5 kg) supilamas N-(4-chlorfenil)-2,2-dimetilpropanamidas (36,7 kg, 173 mol) ir atšaldoma iki $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Į atšaldytą pusiau skystą mišinį pridedama 2,7 N n-butillio heksane (101,9 kg, 393 mol), palaikant žemesnę nei $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrą. Palaikius 2 val. $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, tirpalas atšaldomas iki $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, ir po to leidžiama greitai sureaguoti su etiltrifluoracetatu (34,5 kg, 243 mol). Po 30 min., susidaręs tirpalas išpilamas į 3N HCl (196 l, 589 mol), palaikant žemesnę nei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrą. Atskyrus vandeningą fazę, organinis tirpiklis sukonzentruojamas nudistiliuojant maždaug 200 l tirpiklio. Pridedama acto rūgštis, ir 100 mm vakuume nudistiliuojama 325 kg tirpiklio. Atšaldžius tirpalą iki $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, pridedama 12 N HCl (43,4 kg, 434 mol) ir mišinys kaitinamas $65-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 4 val. Susidaręs pusiau kietas mišinys atšaldomas iki $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, produktas atskiriamas filtruojant, praplaunamas etilo acetatu (50,5 kg) ir, išdžiovinus vakuume, gauna 42,1 kg (87 %) pavadinime nurodyto junginio baltos kristalinės medžiagos pavidale. Lyd. temp. $159-162\text{ }^{\circ}\text{C}$ (skyla); ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65-7,5 (sudėtingas, 2H), 7,1 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,0 (pl.s., 3H); ^{19}F BMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -69,5.

Organinės sintezės specialistui bus aišku, kad, norint susintetinti atitinkamus homologus, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ arba $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ galima lengvai pakeisti etiltrifluoracetatu.

3-a pavyzdys

4-Chlor-2-trifluoracetilanilino sintezė. 4-Chlor-2-trifluoracetilanilino hidrochloridas (17,1 g, 62 mmol) maišomas tolueno (100 ml) ir vandens (50 ml) mišinyje. Mišinys neutralizuojamas sočiu NaHCO_3 tirpalu iki pH 7. Organinė fazė sukonzentruojama vakuume ir liekana perkristalinama iš heptano; gauna 12,5 g (91 %) pavadinime nurodyto junginio geltonų adatų pavidale. Lyd. temp. 98-99 °C; ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 2, 9$ Hz, 1H), 6,7 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,44 (pl.s., 2H); ^{13}C BMR (75 MHz CDCl_3) δ 180,0, 151,6, 136,9, 130,1, 120,9, 119,0, 116,8, 111,4; ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -70,3.

3 pavyzdys

N-((4'-metoksi)benzil)-4-chlor-2-trifluoracetilanilino sintezė. Junginys (II-i). Į 4-chlor-2-trifluoracetilanilino hidrochlorido pusiau skystą mišinį toluene (140 kg) ir vandenyje (50 l) pridedama 30 % NaOH (18 kg), kad pH būtų 7,0. Atskyrus vandeningą fazę, pridedama 4-metoksibenzilo alkoholio (20 kg, 144 mol) ir TsOH (1,0 kg, 5,3 mol). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, ir nudistiliuojama 30 l aceotropinio vandens/tolueno mišinio. Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros, ir praplaunamas sočiu valgomosios druskos tirpalu (80 kg). Organinis tirpalas sukonzentruojamas vakuume iki 35-40 l tūrio, po to praskiedžiamas THF (52 kg). HPLC duomenimis tolueno/THF tirpale yra 43 % pavadinime nurodyto junginio. Pagal šiuos duomenis išeiga yra 47,7 kg (96 %). Tirpiklį nugarinus vakuume ir perkristalinus iš heptano, gautas analitinis pavyzdys. Lyd. temp. 82-84 °C; ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 2, 9$ Hz), 7,24 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H); ^{13}C BMR (75 MHz, 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.

4 pavyzdys

(S)-5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-[(4-metoksifenil)metil]-amino]- α -(trifluormetil)benzenmetanolio sintezė. Junginys (III-i). Į (1R, 2S)-pirolidinilnorefedrino (80 kg, 60,7 mol) tirpalą toluene sudedama trifenilmetanas (100 g). Tirpalas sukonzentruojamas vakuume iki maždaug pusės pradinio tūrio. Pridedama sauso THF, ir tirpalas atšaldomas $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros termostate. Kai temperatūra nukrenta iki $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, pridedama n-heksilicio (33 masės % heksane, 33,4 kg, 119,5 mol), palaikant temperatūrą žemiau $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Į susidariusį raudoną tirpalą supilamas ciklopropilacetileno tirpalas (30 masės % THF/heksane/toluene; turintis apie 4 kg, 65 mol ciklopropilacetileno), palaikant reakcijos mišinio temperatūrą žemiau $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Susidaręs tirpalas laikomas $-45 \div -50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 1 val. Į šaltą tirpalą supilamas N-((4'-metoksi)benzil)-4-chlor-2-trifluoracetilanilinas (43 masės % THF/toluene, turintis apie 10 kg, 28,8 mol N-((4'-metoksi)benzil)-4-chlor-2-trifluoracetilanilino), palaikant reakcijos temperatūrą žemiau $-0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Palaikius reakcijos mišinį 1 val nuo -43 iki $\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, jis išpilamas į 140 kg 1N HCl, atšaldytą iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Organinis sluoksnis atskiriamas ir du kartus po 25 kg 1N HCl, du kartus 40 kg vandens, po to sukonzentruojamas vakuume iki maždaug 29 l tūrio. Pridedama tolueno (47 kg), ir tirpalas sukonzentruojamas iki 28-30 l tūrio. Užpilama 23 kg heptano, mišinys atšaldomas ir laikomas $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 4 val. Produktas nufiltruojamas, praplaunamas du kartus po 10 kg heptano, išdžiovinamas vakuume; gauna 10 kg (85 %) pavadinime nurodyto junginio balkšvos kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. $163-165\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +8,15^{\circ}$ (c 1,006, MeOH); ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (pl.s., 1H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,95 (pl.s., 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 BMR (75 MHz, 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 BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -80,19.

5 pavyzdys

(S)-6-chlor-4-(ciklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluormetil)-2-(4'-metoksifenil)-3,1-benzoksazino sintezė. Junginys (IV-I). Į heptano (295,5 kg) ir etilacetato (32,5 kg) mišinį pridedama p-chloranilo (57 kg, 232 mol) ir (S)-5-chlor- α -ciklopropiletinil-2-[(4-metoksifenil)metil]-amino]- α -(trifluormetil)-benzenmetanolio (89 kg, 217 mol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5,5 val., energingai maišant, po to praskiedžiamas etilacetatu (64,1 kg) ir atšaldomas iki 30 °C. Tetrachlorhidrochinonas atskiriamas filtruojant, praplaunamas heptano (104,7 kg) ir etilacetato (31 kg) mišiniu. Filtratas dalinai sukonzentruojamas, nudistiliuojant 260 l tirpiklio, po to praskiedžiamas heptanu (177 kg) ir atšaldomas iki -10/-15 °C. Susidaręs pusiau skystas mišinys filtruojamas ir produktas praplaunamas heptanu (41 kg), džiovinamas ant filtro, kol lieka mažiau nei 20 % heptano. (IV) išeiga, apskaičiuota pagal HPLC duomenis, yra 71 kg (80 %). Analitinis pavyzdys gautas ištrinant mėginį su 1N NaOH, po to perkristalinant iš heksano/etilacetato. Lyd. temp. 130-131,7 °C; ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,0 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,52-1,47 (m, 1H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 1H); ^{13}C BMR (75 MHz, 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 BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -157,5.

6 pavyzdys

Junginio (V-i) sintezė: (S)-5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-amino- α -(trifluormetil)benzenmetanolis. Nevalytas (S)-5-chlor-4-(ciklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluormetil)-2-(4'-metoksifenil)-3,1-benzoksazinas (71 kg, skaičiuojant sausam svoriui) supilamas į metanolio (301 kg), 30 % NaOH (121 kg) ir vandens (61 l) mišinį. Reakcijos mišinys kaitinamas iki 60 °C, kol tirpalas tampa skaidrus, po to atšaldomas iki 30 °C. Į metanolinį tirpalą per 20 min. sudedama natrio

borhidrido (3,2 kg, 84,2 mol) tirpalas 0,2 N NaOH (29 l), palaikant ne aukštesnę kaip 35 °C temperatūrą. Po 30 min. borhidrido perteklius suskaidomas acetonu (5,8 kg), tirpalas praskiedžiamas vandeniu (175 l), po to neutralizuojamas acto rūgštimi iki pH 8-9. Susidaręs pusiau skystas mišinys atšaldomas iki maždaug 0 °C, nufiltruojamas, produktas praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas vakuume 40 °C temperatūroje. Nevalytas produktas sumaišomas su tolueno (133 kg) ir heptano (106 kg) mišiniu, pradžioje 25 °C temperatūroje, po to šaldant žemiau -10 °C. Produktas nufiltruojamas, praplaunamas heptanu (41 kg), išdžiovinamas vakuume 40 °C temperatūroje; gauna 44,5 kg (88 %) balkšvų-blyškiai gelsvų kristalų.

Analitinis pavyzdys perkristalinamas iš t-butilmetileterio/heptano. Lyd. temp. 141-143 °C; $[\alpha]^{25}_D$ -28,3° (c 0,106, MeOH); ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,61 (pl.s., 1H), 4,40 (pl.s., 1H), 1,44-135 (m, 1H), 0,94-0,78 (m, 2H) : ^{13}C BMR (75 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146,7, 129,4, 129,0, 124,3, 118,4, 118,07, 118,05, 92,3, 72,6, 71,0, 8,2, 8,1, -1,1; ^{19}F BMR (282 MHz CDCl_3) δ -80,5.

6b pavyzdys

Junginio (V-i) gavimas iš junginio (III-i), pirmesnėje sintezės stadijoje neišskiriant (IV-i) junginio: (S)-5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-amino- α -(trifluormetil)benzenmetanolis. Į DDQ (9,42 g), 41,5 mmol) mišinį su t-butilmetileteriu (33 ml) 10 °C temperatūroje pridedamas (S)-5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-[(4-metoksifenil)metil]-amino]- α -(trifluormetil)-benzenmetanolio (16,38 g, 40 mmol). Po 5 min. susidaręs pusiau skystas mišinys nufiltruojamas 30 °C temperatūroje, gauta kieta medžiaga praplaunama 5 ml t-butilmetileteriu. Filtratas praplaunamas 5 % vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, po to dalinai sukonzentruojamas, nudistiliuojant 70 ml tirpiklio. Pridedama metanolio (25 ml) ir 6N NaOH (4 ml), po to nudistiliuojama 20 ml tirpiklio. Į mišinį pridedama 4N NaOH (26 ml) ir trumpai pakaitinama iki 58 °C, po to atšaldoma iki 30 °C. Pridedama natrio borhidrido (0,60 g, 15,9 mmol) tirpalas 0,5 N NaOH (6 ml). Po

15 min. pridedama 45 ml vandens, po to 1 ml acetono. Po 0,5 val. pridedama acto rūgšties (12 ml, 210 mmol), kad pH būtų 7,5. Susidaręs pusiau skystas mišinys atšaldomas iki maždaug 0 °C ir nufiltruojamas. Medžiaga toliau gryninama perkristalinant iš t-butilmetileterio/heksano; gauna 9,95 g (86 %) kietos baltos medžiagos. Fizikinės charakteristikos tokios pat kaip ir produkto, gauto dviejų stadijų procese (iš p-chloranilo/NaBH₄, žiūr. 6 pavyzdį).

7 pavyzdys

10 **(S)-6-chlor-4-(ciklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluormetil)-2H-3,1-benzoksazin-2-ono sintezė. Junginys (VI-i).** (S)-5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-amino- α -(trifluormetil)benzenmetanolis (15,7 kg, 54,3 mol) ištirpinamas heptano (32 kg) ir THF (52 kg) mišinyje temperatūroje, žemesnėje nei -10 °C. Į tirpalą 1 val. leidžiamas fosgenas (~8,0 kg, 80 mol), palaikant temperatūrą žemiau 0 °C. Susidaręs pusiau skystas mišinys pašildomas ir laikomas 20-25 °C temperatūroje 1 val. Pridedama metanolio (6,5 kg, 203 mol) ir tirpalas maišomas apie 30 min. Pridedama heptano (97 kg), po to sumažintame slėgyje nudistiliuojama ~140 l tirpiklio. Pridedama 97 kg heptano ir 22 kg THF, tirpalas praplaunamas 5 % vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (15 l), po to vandeniu (15 l). Tirpalas pašildomas iki 50 °C, nufiltruojamas į švarų reaktorių, kur pridedama 40 kg heptano. Tirpalas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, praskiedžiamas heptanu (22 kg) ir atšaldomas žemiau -10 °C. Produktas nufiltruojamas, praplaunamas heptanu (37 kg), džiovinamas vakuume 90-100 °C temperatūroje; gauna 16,0 kg (95 %) balkšvos su rausvu atspalviu kietos medžiagos. HPLC: 99,8 ploto%; lyd. temp. 139-141 °C; $[\alpha]^{25}_D$ - 94,1° (c 0,300 MeOH); ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,5, 7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (m, 2H); ¹³C BMR (100 MHz, 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 BMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -81,1.

8 pavyzdys

N-((3',4'-dimetoksi)benzil)-4-chlor-2-trifluoracetilanilinas. Į 2-propanolį (40 ml) pridedama 4-chlor-2-trifluoracetilanilino (4,96 g, 40 mmol) ir 3,4-dimetoksibenzilo alkoholio (7,39 g, 44 mmol). Pridedama TsOH (76 mg, 0,4 mmol) ir mišinys kaitinamas 60 °C temperatūroje 3,5 val. Tirpalas sukcentruojamas vakuume iki ½ pradinio tūrio, praskiedžiamas vandeniu (10 ml) ir maišomas kambario temperatūroje. Susidaręs pusiau skystas mišinys nufiltruojamas, produktas išdžiovinamas vakuume 30 °C temperatūroje; gauna 10,16 g (68 %) pavadinime nurodyto junginio geltonų miltelių pavidale. Analitinis pavyzdys gautas perkristalinus iš acetonitrilo. Lyd. temp. 82-84 °C; ¹H BMR (CDCl₃) δ 9,05 (pl.s., 1H), 7,75 (pl.t., J = 2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 8 Hz, 3H), 6,75 (d, J = 8 Hz 1H), 4,43 (d, J = 5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); ¹³C BMR (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 BMR (CDCl₃) δ -69,61.

9 pavyzdys

(S)-5-chlor-α-(ciklopropiletinil)-2-[(3,4-dimetoksifenil)metil]-amino]-α-(trifluormetil)benzenmetanolis. 17,2 masės % (1R, 2S)-pirolidinilnorefedrino (254 g, 213 mmol) tirpalas sukcentruojamas, nudistiliuojant atmosferos slėgyje 160 ml tirpiklio. Pridedama trifenilmetano (0,2 g, 0,8 mmol), ir tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros. Pridedama THF (130 ml), ir tirpalas atšaldomas iki -20 °C. Palaikant temperatūrą žemiau 0 °C, sudedamas n-heksillitis (2,0 M tirpalas heksane, 203 ml, 0,406 mol). Sudėjus 108 ml, mišinys įgauna raudoną spalvą. Dedamas 16 masės % ciklopropilacetileno (103 g, 0,25 mol) tirpalas, kol reakcijos mišinys išblunka. Tirpalas maišomas -5/0 °C temperatūroje 20 min., po to atšaldomas iki -45 °C, tada sudedamas n-(3',4'-dimetoksi)benzil-4-chlor-2-trifluoracetilanilinas (29,7 g, 81,8 mmol), ištirpintas 50 ml THF. Palaikius 1 val. 45 °C temperatūroje, mišinys išpilamas į 2 N HCl (400 ml). Organinis sluoksnis du

- kartus praplaunamas 2 N HCl (100 ml), po to sukonzentruojamas vakuume. Pridedama 150 ml tolueno ir mišinys sukonzentruojamas iki 80 ml tūrio. Pridedama 100 ml heptano, pridėjus 43 ml tolueno, tirpiklių santykis heptanas:toluenas, stebint dujų chromatografijos pagalba, padaromas 60:40.
- 5 Iškristalinus, produktas nufiltruojamas ir perkristalinamas iš tolueno:heptano (3:1); gauna 23,1 g (64 %) pavadinime nurodyto junginio blyškiai geltonos kietos medžiagos pavidale. Lyd. temp. 128-129,5 °C; $[\alpha]^{25}_D + 11,00^\circ$ (c 0,300, MeOH); ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,58 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,34 (m, 1H),
- 10 0,90-0,74 (m, 4H); ^{13}C BMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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; ^{19}F BMR (282 MHz CDCl_3) δ -80,0.

10 pavyzdys

15

- (S)-6-chlor-4-(ciklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluormetil)-2-(3',4'-dime-toksifenil)-3,1-benzoksazinas. Į (S)-5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-[(3,4-dime-toksifenil)metil]-amino]- α -(trifluormetil)benzenmetanolio (2,68 g, 6,1 mmol) tirpalą 10 ml metanolio 40 °C temperatūroje pridedama DQQ (1,40 g, 6,1 mmol).
- 20 Susidaręs pusiau skystas mišinys 30 min. šaldomas ledo vonioje, po to nufiltruojamas. Produktas praplaunamas 5 ml šalto metanolio, išdžiovinamas vakuume; gauna 2,36 g (88 %) pavadinime nurodyto junginio. Lyd. temp. 172-175 °C, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,62 (d, J =
- 25 4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,90-0,72 (sudėtingas, 4H); ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3) 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; ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79,2.

11 pavyzdys

N-trifenilmetil-4-chlor-trifluoracetilanilinas. Metodas A. 4-Chlor-2-trifluoracetilanilinas (22,4 g, 100 mmol), tritilo chloridas (30,0 g, 107 mmol), trietilaminas (11,6 g, 115 mmol) ir DMAP (0,5 g, 4 mmol) ištirpinami DMF (50 ml) ir laikomi 60 °C temperatūroje 14 val. Susidaręs pusiau skystas mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas 20 ml vandens ir nufiltruojamas; gauna 35,9 g (77 %) pavadinime nurodyto junginio. Analitinis pavyzdys gautas perkristalinus iš acetonitrilo. Lyd. temp. 165-167 °C, ¹H BMR (CDCl₃) δ 10,4 (pl.s., 1H), 7,71 (pl.t., J = 2 Hz, 1H), 7,3 (pl.s., 15 H), 6,9 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8 Hz, 1H); ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃) 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; ¹⁹F BMR (282 MHz, CDCl₃) δ -69,5.

N-trifenilmetil-4-chlor-trifluoracetilanilinas. Metodas B. 4-Chlor-2-trifluoracetilanilino hidrochloridas (84,4 g, 304 mmol), cikloheksanas (350 ml) MTBE (95 ml) ir vanduo (100 ml) maišomi kambario temperatūroje. Susidaręs pusiau skystas mišinys neutralizuojamas 30 ml 10 N NaOH. Į organinę fazę pridedama tritilo alkoholio (91,0 g, 350 mmol) ir TsOH (0,36 g, 1,9 mmol). Mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu, nudistiliuojama 300 ml tirpiklio. Pridedama 350 ml acetonitrilo ir 0,5 ml diizopropiletilamino, ir dar nudistiliuojama 220 ml tirpiklio. Tirpalas atšaldomas ledo vonioje, nufiltruojama ir gauna 126,5 g (89 %) produkto, kurio spektrinės ir fizikinės charakteristikos yra tokios pat, kaip ir produkto, pagaminto metodu A.

25

12 pavyzdys

(S)-5-chlor-α-(ciklopropiletinil)-2-trifenilmetil]-amino]-α-(trifluormetil)-benzenmetanolio sintezė. Į ciklopropilacetileno (3,15 g, 48 mmol) ir (1R, 2S)-pirolidinilnorefedrino (10,9 g, 53 mmol) tirpalą 50 ml THF pridedama 2N n-heksililio (46 ml, 92 mmol), temperatūrą palaikant žemiau 0 °C. Į anijoninį tirpalą

30

pridama N-trifenil-metil-4-chlor-2-trifluoracetilanilino (9,32 g, 20 mmol),
 ištirpinto 20 ml THF, ir laikoma 1 val. $-45/-50^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, po to užpilama 1
 N citrinų rūgštimi (92 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas natrio
 sulfatu ir sukonzentruojamas iki alyvos. Iškristalinus iš heptano/tolueno gauna 6,34
 5 g (60 %) pavadinime nurodyto junginio. Lyd. temp. $180-182^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +7,77^{\circ}$ (c
 1,004, CH_3CN); ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,4-7,1
 (sudėtingas, 16 H), 6,67 (dd, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3,17 (pl.s., 1H),
 1,07 (m, 1H), 0,72 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); ^{13}C BMR (75 MHz, 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,
 10 70,2, 8,4, 8,3, -0,8; ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79,9.

13 pavyzdys

(S)-5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-amino]- α -(trifluormetil)-benzenme-
 15 **tanolio sintezė. Vienos stadijos debenzilinimas.** 5-chlor- α -(ciklopropiletinil)-2-
 (trifenilmetil)-amino- α -(trifluormetil)-benzenmetanolio (5,32 g, 10 mmol) tirpalas
 metanolyje (25 ml) reaguoja kambario temperatūroje su 12 N HCl (0,5 ml). Po 15
 min. pridama 2 ml 2 N NaOH ir 20 ml vandens. Vandėninis metanolinis tirpalas
 ekstrahuojamas cikloheksanu (22 ml), po to heksanu (20 ml), po to dalinai
 20 sukonzentruojamas vakuume ir neutralizuojamas acto rūgštimi iki pH 7. Produktas
 nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas; gauna 2,65 g (92 %); lyd.
 temp. $140-143^{\circ}\text{C}$. Spektrinės charakteristikos tokios pat kaip ir medžiagos, gautos
 6 pavyzdyje.

25

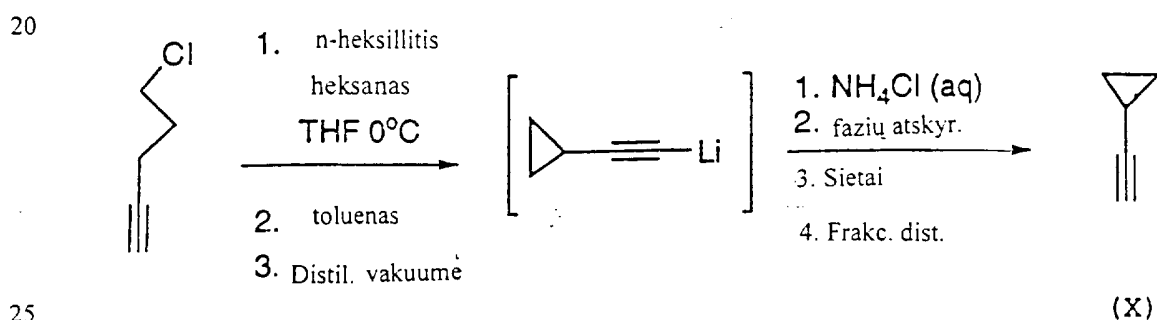
14 pavyzdys

(1R, 2S)-pirolidinilnorefedrino sintezė. Į n-butanolio (227 kg), vandens
 (144 kg) ir kalio karbonato (144 kg, 1043 mol) mišinį pridama (1R, 2S)-
 norefedrino (68,6 kg, 454 mol). Mišinys kaitinamas iki 90°C ir per 2 val.
 30 sudedamas 1,4-dibrombutanas (113,4 kg, 525 mol). Reakcijos mišinys virinamas su

grįžtamam šaldytuvui 5 val., po to atšaldomas iki 40 °C. Pridedama 181 kg vandens ir 30 °C temperatūroje fazės atskiriamos. Į organinę fazę pridedama 12 N HCl (54,3 kg, 543 mol). Tirpalas kaitinamas sugrįžtamam šaldytuvui, ir 200-300 mm slėgyje nudistiliuojama 150 ml distiliato. Pridedama 39,5 kg tolueno 70 °C temperatūroje, susidaręs pusiau skystas mišinys atšaldomas iki 0-5 °C, kad išsikristalintų. Produktas atskiriamas, du kartus praplaunamas po 39 kg tolueno, išdžiovinamas azoto atmosferoje ir gauna 83,6 kg pavadinime nurodyto junginio hidrochlorido druskos pavidale. Hidrochlorido druska supilama į tolueno (392 kg) ir vandens (42 kg) mišinį, ir veikiama 30 % NaOH (maždaug 55 kg, 414 mol) iki pH, didesnio nei 12.. Pašalinus vandeningą fazę, organinis tirpalas dalinai sukonzentruojamas nudistiliavus 140 l tirpiklio; gauna 20 masės % pavadinime nurodyto junginio tirpalą toluene. Apskaičiuota išeiga yra 50 kg (75 %). Analitinis pavyzdys gautas sukonzentravus tolueno tirpalą vakuume, po to perkristalinus pavadinime nurodytą junginį iš heptano. Lyd. temp. 46-48 °C.

15 pavyzdys

Ciklopropilacetileno (X) sintezė.



5-Chlor-1-pentino (23,0 kg, 224 mol) ir sauso THF (150 kg mišinys atšaldomas iki -20 °C. Į mišinį dedamas n-heksillitis heksane (2,3 ekv., 158 kg 30 masės %) tokiu greičiu, kad temperatūra nepakiltų virš 5 °C (apie 2 val.). Dedant antrą pusę n-heksillio porcijos, temperatūra turi būti virš -5 °C, kad nesikauptų

organinis ličio junginys ir neprasidėtų audringa egzoterminė reakcija. Reakcijos mišinys laikomas 2 val. $-5/0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kol dujų chromatografijos metodu nustatoma, jog reakcija įvyko bent 99 %. Tada pridedama tolueno (35-40 kg), reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume iki 1/3 pradinio tūrio. Mišinys

5 kaitinamas iki maždaug $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, kad būtų tinkamas distiliacijos greitis. Po to mišinys atšaldomas iki $15/-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir pridedama amonio chlorido (11-12 kg) tirpalas 50-60 l vandens tokiu greičiu, kad temperatūra nepakiltų virš $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Atskyrus vandeninį sluoksnį (apie 70 kg), reakcijos mišinys leidžiamas per kolonėlę su maždaug 15 kg molekulinį 3Å sietų, kol vandens kiekis, nustatytas Karlo Fišerio metodu,

10 pasidaro apie 300 milijoninių dalių ar mažesnis. Išdžiovintas organinis tirpalas distiliuojamas per rektifikacinę kolonėlę, pakrautą plienine viela, atmosferos slėgyje, atskiriant ciklopropilacetileną jo tirpalo THF/toluene/heksane pavidale. Apskaičiuota išeiga yra 14,0 kg.

15 Nors šis išradimas aprašytas nurodant konkrečius įgyvendinimo būdus, šių įgyvendinimų detalės neriboja išradimo. Nenukrypstant nuo išradimo idėjos ir apimties, gali būti atlikti įvairūs ekvivalentai, pakeitimai ir modifikacijos, ir suprantama, kad visa tai yra šio išradimo dalis. Šis išradimas gali būti įgyvendintas kitokiomis konkrečiomis formomis, nenukrypstant nuo jo idėjos ir esminių

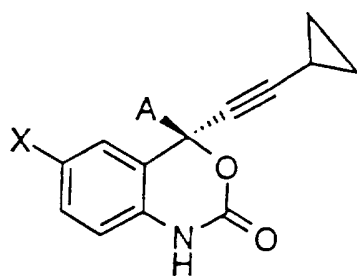
20 požymių, ir, atitinkamai, nustatant išradimo apimtį, turėtų būti nukreipiama į pridedamą apibrėžtį.

25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginių, kurių formulė yra (VI):



(VI),

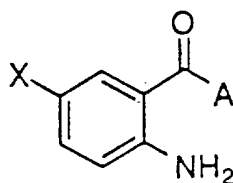
kurioje:

X yra Cl arba F, ir

A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba $-\text{C}_3\text{H}_7$,

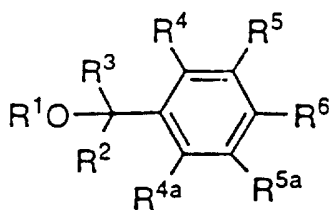
asimetrinės sintezės būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš:

(1) junginio, kurio formulė (I):

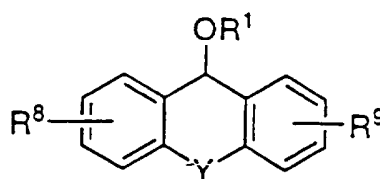


(I)

reakcijos su (VII) arba (VIII) formulės junginiu:



(VII)



(VIII)

kuriose:

R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

R^2 yra H,

R^3 yra H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

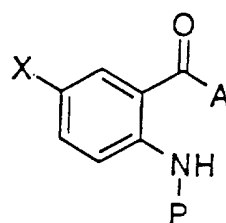
5 R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

Y yra $-(CH_2)_n$ arba O, ir

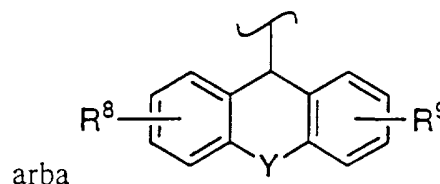
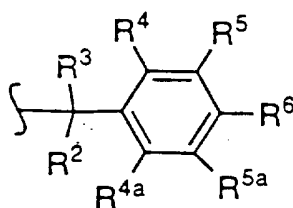
n yra 0, 1, 2 arba 3;

10 dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, kad susidarytų junginys, kurio formulė (II):

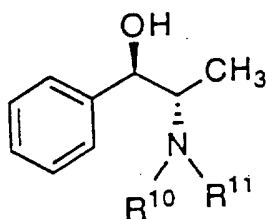


(II)

20 kurioje aminą blokuojanti grupė P yra



(2) (a) junginio, kurio formulė (IX)

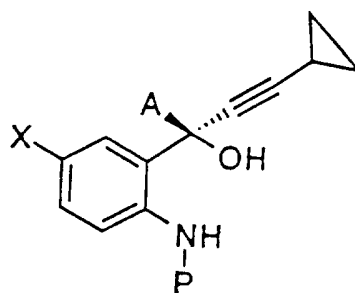


(IX),

kurioje R¹⁰ ir R¹¹ nepriklausomai viens nuo kito yra C₁₋₄ alkilas, arba – NR¹⁰R¹¹ yra pirolidinilas, piperidinilas arba morfolinilas;

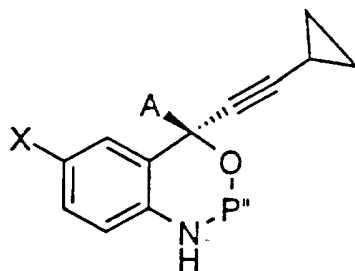
reakcijos su alkiličiu ir ciklopropilacetilenu, susidarant (IX) formulės junginio ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

(b) stadijos (2) (a) reakcijos mišinio reakcijos su (II) formulės junginiu, susidarant (III) formulės junginiui:



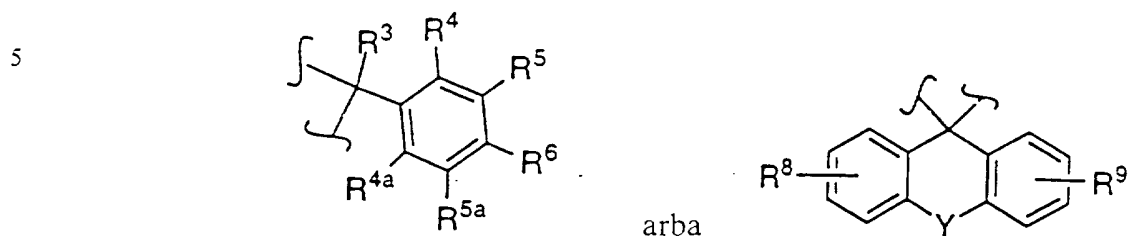
(III)

(3) junginio, kurio formulė (III), reakcijos su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV) formulės junginiui:

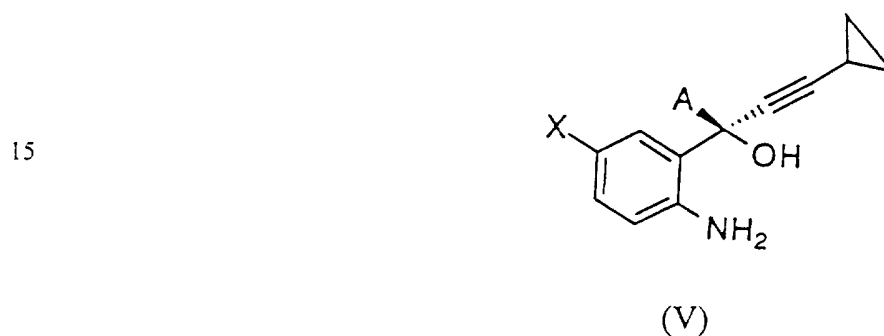


(IV),

kurioje P'' yra



10 (4) (IV) formulės junginio reakcijos su tinkamu žiedą atidarantiu agentu, dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui, susidarant (V) formulės junginiui:



ir

20 (5) (V) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu, susidarant (VI) formulės junginiui.

2. Būdas pagal 1 punktą (VI) formulės, kurioje X yra Cl, ir A yra $-\text{CF}_3$, junginiui gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš:

25 (1) junginio, kurio formulė (I), reakcijos su (VII) formulės junginiu, kurioje:

R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

R^2 yra H,

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6}

30 alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, kad susidarytų (II) formulės junginys;

(2) (a) 1R,2S-pirolidinilnorefedrino reakcijos su n-heksilliciu ir ciklopropilacetilenu, susidarant 1R,2S-pirolidinilnorefedrino ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

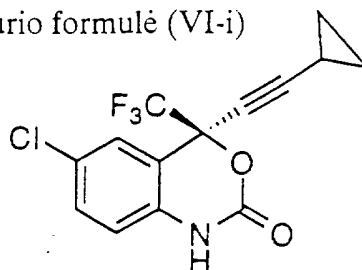
(b) (2) (a) stadijos reakcijos mišinio reakcijos su (II) formulės junginiu, susidarant (III) formulės junginiui;

(3) junginio, kurio formulė (III), reakcijos su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV) formulės junginiui;

(4) (IV) formulės junginio reakcijos su tinkamu žiedą atidarančiu agentu, dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui, susidarant (V) formulės junginiui; ir

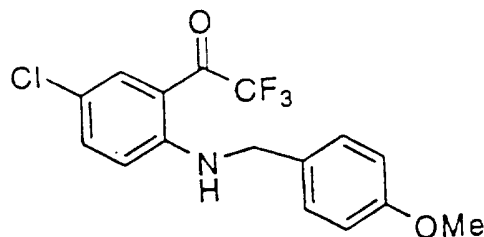
(5) (V) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu, susidarant (VI) formulės junginiui.

3. Būdas pagal 2 punktą junginiui, kurio formulė (VI-i)



gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš:

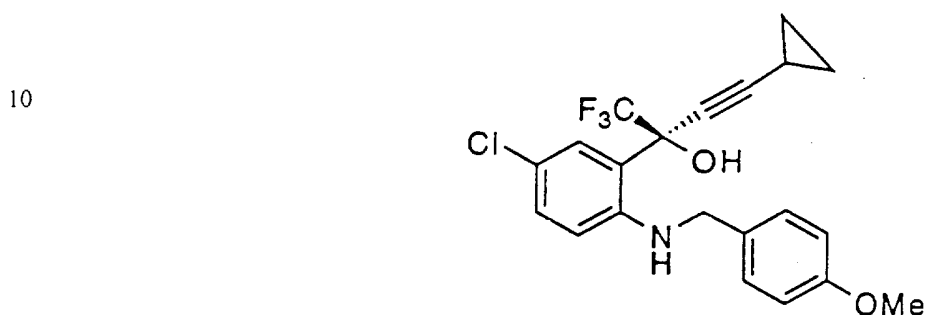
(1) junginio, kurio formulė (I), kurioje X yra Cl ir A yra trifluormetilas, reakcijos su p-metoksibenzilo alkoholiu, dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, susidarant junginiui, kurio formulė (II-i):



(II-i)

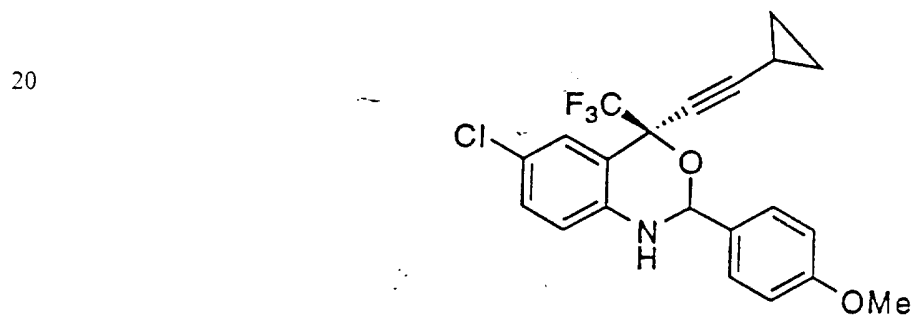
(2) (a) 1R,2S-pirolidinilnorefedrino reakcijos su n-heksilliciu ir ciklopropilacetilenu, susidarant 1R,2S-pirolidinilnorefedrino ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

5 (b) (2) (a) stadijos reakcijos mišinio reakcijos su (II-i) formulės junginiu, susidarant (III-i) formulės junginiui:



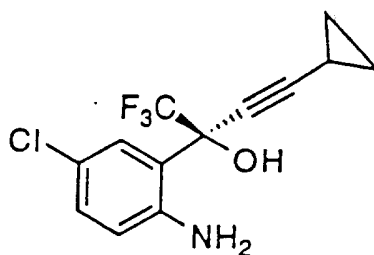
(III-i)

(3) junginio, kurio formulė (III-i), reakcijos su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV-i) formulės junginiui:



(IV-i);

(4) (IV-i) formulės junginio reakcijos su tinkamu žiedą atidarančiu agentu, dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui, susidarant (V-i) formulės junginiui



5

(V-i); ir

(5) (V-i) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu, susidarant (VI-i) formulės junginiui.

10 4. Būdas pagal 1 punktą (VI) formulės junginiui gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės agentų: HCl, metansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, fosfato rūgštis, sulfato rūgštis, trifluoracto rūgštis, trichloracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis,

15 tinkamas oksiduojantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: MnO_2 , 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinono, p-tetrachlorbenzochinono, o-tetrachlorbenzo-chinono ir jodozilbenzeno diacetato,

tinkamas žiedą atidarantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{14} alkoksido, ličio C_{14} alkoksido, kalio C_{14} alkoksido, NaOH, LiOH, KOH ir
20 $\text{Ca}(\text{OH})_2$,

tinkamas surišantis agentas yra NaBH_4 , NaHSO_3 , hidroksilaminas, tozilhidrazidas arba H_2O_2 , ir

tinkamas ciklizuojantis agentas yra fosgenas.

25 5. Būdas pagal 2 punktą (VI-i) formulės junginiui gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės agentų: HCl, metansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, fosfato rūgštis, sulfato rūgštis, trifluoracto rūgštis, trichloracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis,

tinkamas oksiduojantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: MnO_2 , 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinono, p-tetrachlorbenzochinono, o-tetrachlorbenzo-chinono ir jodozilbenzeno diacetato,

tinkamas žiedą atidarantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{1-4} alkoksido, ličio C_{1-4} alkoksido, kalio C_{1-4} alkoksido, NaOH , LiOH , KOH ir $\text{Ca}(\text{OH})_2$,

tinkamas surišantis agentas yra NaBH_4 , NaHSO_3 , hidroksilaminas, tozilhidrazidas arba H_2O_2 , ir

tinkamas ciklizuojantis agentas yra fosgenas.

10

6. Būdas pagal 3 punktą (VI-i) formulės junginiui gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės agentų: HCl , metansulfonrūgšties, benzensulfonrūgšties, fosfato rūgšties, sulfato rūgšties, 15 trifluoracto rūgšties, trichloracto rūgšties ir p-toluensulfonrūgšties,

tinkamas oksiduojantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: MnO_2 , 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinono, p-tetrachlorbenzochinono, o-tetrachlorbenzo-chinono ir jodozilbenzeno diacetato,

tinkamas žiedą atidarantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{1-4} alkoksido, ličio C_{1-4} alkoksido, kalio C_{1-4} alkoksido, NaOH , LiOH , KOH ir 20 $\text{Ca}(\text{OH})_2$,

tinkamas surišantis agentas yra NaBH_4 , NaHSO_3 , hidroksilaminas, tozilhidrazidas arba H_2O_2 , ir

tinkamas ciklizuojantis agentas yra fosgenas.

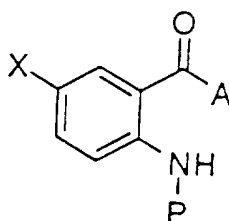
25

7. Būdas pagal 1 punktą (VI) formulės junginiui gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stadijų (2)(a) ir (b) junginiai pagaminami atskirai ir sumaišomi tirpalų pavidale.

8. Būdas pagal 2 punktą (VI-i) formulės junginiui gauti, besiskiriantis tuo, kad stadijų (2)(a) ir (b) junginiai pagaminami atskirai ir sumaišomi tirpalų pavidale.

9. Būdas pagal 3 punktą (VI-i) formulės junginiui gauti, besiskiriantis tuo, kad stadijų (2)(a) ir (b) junginiai pagaminami atskirai ir sumaišomi tirpalų pavidale.

10. Junginio, kurio formulė (II):



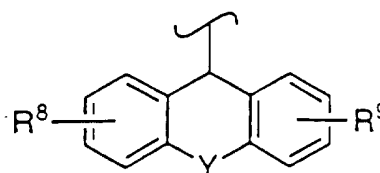
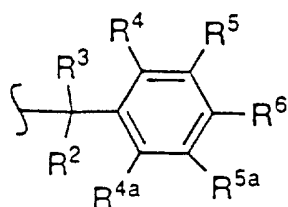
(II),

kurioje:

kurioje X yra Cl arba F,

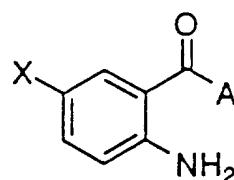
A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba $-\text{C}_3\text{H}_7$;

P yra



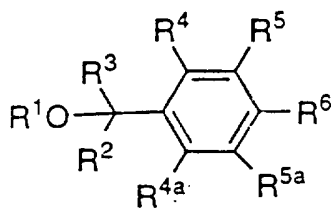
arba

R^2 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,
 R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,
 R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš
 H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;
 R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;
 Y yra $-(\text{CH}_2)_n$ arba O, ir
 n yra 0, 1, 2 arba 3;
 gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad susideda iš:
 junginio, kurio formulė (I):

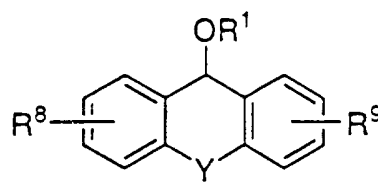


(I),

reakcijos su junginiu, kurio formulė (VII) arba (VIII):



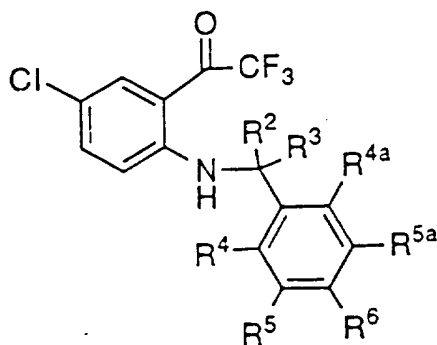
(VII)



(VIII)

kuriose R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,
 dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui ir susidarant (II) formulės
 junginiui.

11. Gavimo būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad II formulės junginys yra



(II-a),

ir gavimo būdas susideda iš:

15 junginio, kurio formulė (I), kurioje X yra Cl ir A yra trifluormetilas, reakcijos su (VII) formulės junginiu, dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui ir susidarant (II-a) formulės junginiui.

12. Gavimo būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

20 R^1 yra H, metilas, etilas, metilkarbonilas arba etilkarbonilas,

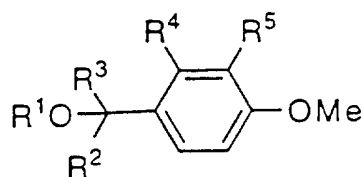
R^2 yra H, $-\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 yra nepriklausomai parinkti iš H, metilo, etilo, metoksi ir etoksi, ir

25 R^{12} yra H, metoksi arba etoksigrupė.

13. Gavimo būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (VII) formulės junginys yra



5

kur

R¹ yra H arba metilas,R² yra H arba fenilas, pakeistas H arba metoksigrupe,R³ yra H arba fenilas, pakeistas H arba metoksigrupe,10 R⁴ yra H arba metoksigrupė, irR⁵ yra H arba metoksigrupė.

14. Gavimo būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės: HCl, metansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, fosfato rūgštis, sulfato rūgštis, trifluoracto rūgštis, trichloracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis.

20

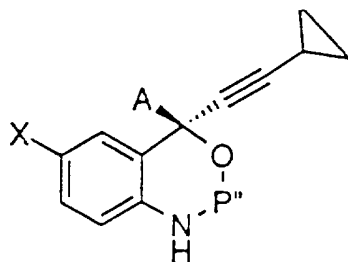
15. Gavimo būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas rūgštinis katalizatorius yra metansulfonrūgštis arba p-toluensulfonrūgštis.

16. Gavimo būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (VII) formulės junginys yra p-metoksibenzilo alkoholis, o tinkamas rūgštinis katalizatorius yra metansulfonrūgštis arba p-toluensulfonrūgštis.

25 17. Gavimo būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (VII) formulės junginys yra tritilo alkoholis, o tinkamas rūgštinis katalizatorius yra metansulfonrūgštis arba p-toluensulfonrūgštis.

18. Junginio, kurio formulė yra (IV):

30



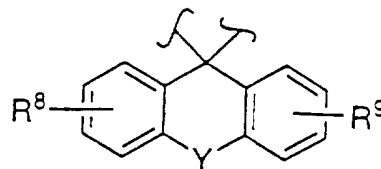
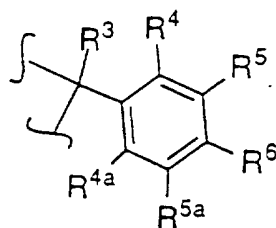
(IV),

kurioje:

X yra Cl arba F,

A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba $-\text{C}_3\text{H}_7$,

P'' yra



arba

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

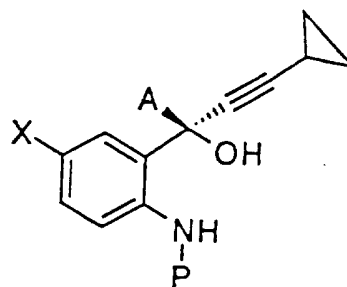
R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

Y yra $-(\text{CH}_2)_n$ arba O, ir

n yra 0, 1, 2 arba 3;

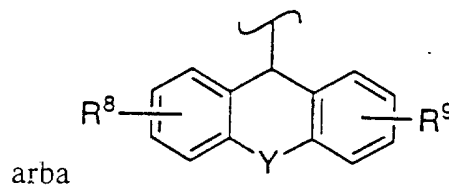
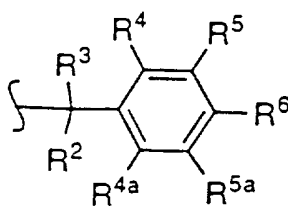
gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad susideda iš:
junginio, kurio formulė (III):



(III),

kurioje:

P yra

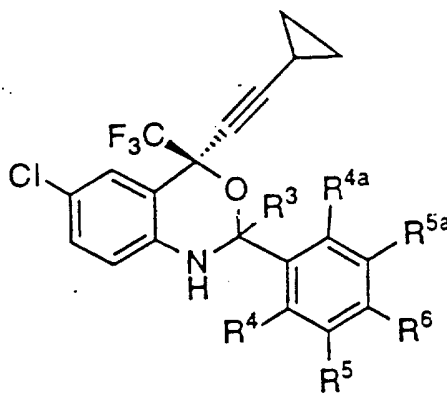


arba

R^2 yra H,

reakcijos nevandeniniame tirpiklyje su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV) formulės junginiui.

19. Gavimo būdas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (IV) formulės junginys yra



(IV-a),

kur:

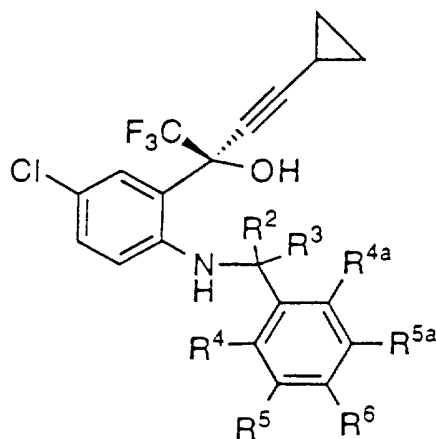
R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 , nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

5 R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

ir minėtas gavimo būdas susideda iš:

junginio, kurio formulė (III-a):



(III-a),

20 kurioje R^2 yra H,

reakcijos nevandeniniame tirpiklyje su tinkamu oksiduojančiu agentu, susidarant (IV-a) formulės junginiui.

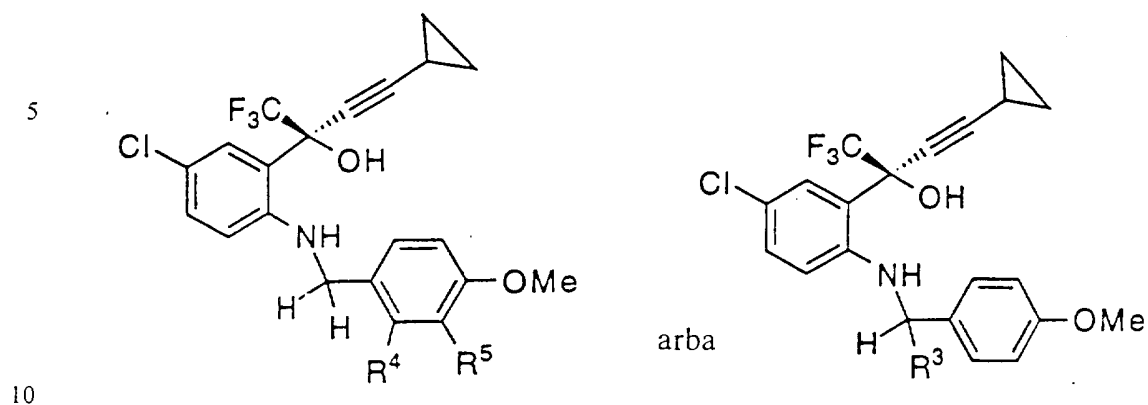
20. Gavimo būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

25 R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 , nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, metilo, etilo, metoksigrupės ir etoksigrupės, ir

R^{12} yra H, metoksigrupė arba etoksigrupė.

21. Gavimo būdas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad (III-a) formulės junginys yra



R^3 yra fenilas, pakeistas H arba metoksigrupe,

R^4 yra H arba metoksigrupė, ir

R^5 yra H arba metoksigrupė.

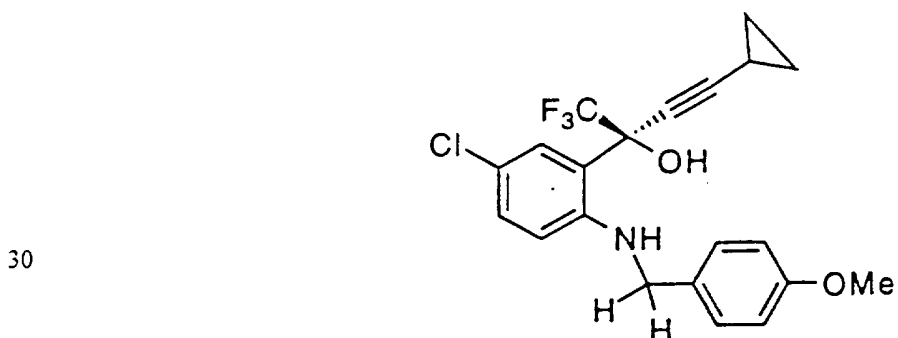
15

22. Gavimo būdas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad tinkamas oksiduojantis agentas yra parinktas iš grupės: MnO_2 , 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinono, p-tetrachlorbenzochinono, o-tetrachlorbenzochinono ir jodozilbenzeno diacetato.

20

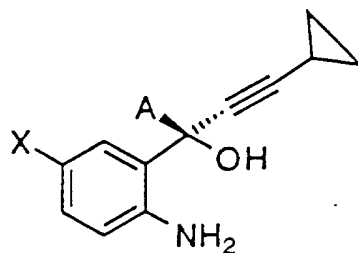
23. Gavimo būdas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad tinkamas oksiduojantis agentas yra p-tetrachlorbenzochinonas.

24. Gavimo būdas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad (III-a) formulės junginys yra



ir tinkamas oksiduojantis agentas yra p-tetrachlorbenzochinonas.

25. Junginio, kurio formulė (V):



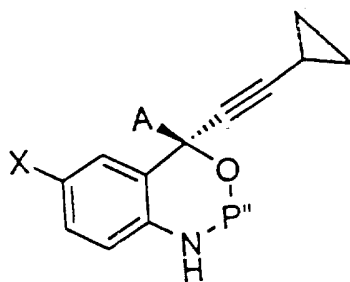
(V),

kurioje

X yra Cl arba F, ir

A yra $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$ arba $-\text{C}_3\text{H}_7$;

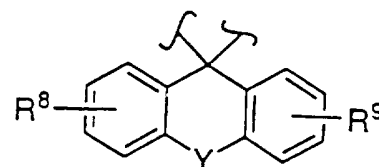
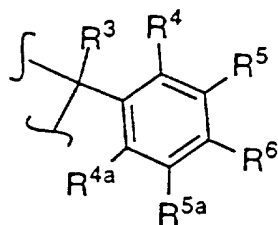
gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad susideda iš:
junginio, kurio formulė (IV):



(IV),

kurioje P'' yra

5



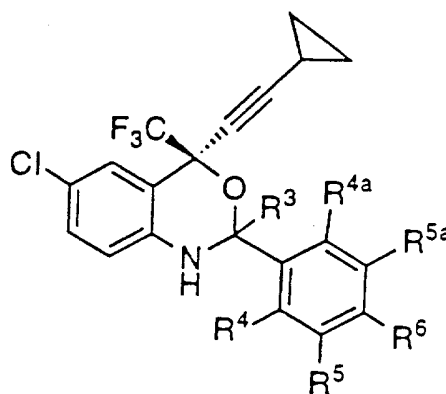
arba

- R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,
 R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^8 ir R^9 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš
 H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;
 R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;
 Y yra $-(\text{CH}_2)_n$ arba O, ir
 n yra 0, 1, 2 arba 3;
 reakcijos su tinkamu žiedą atidarantiu agentu, dalyvaujant tinkamam
 surišančiam agentui, ir susidarant (V) formulės junginiui.

15

26. Gavimo būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (IV) formulės junginys yra

20



25

30

(IV-a),

R^3 yra H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio;

5 R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio.

27. Gavimo būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

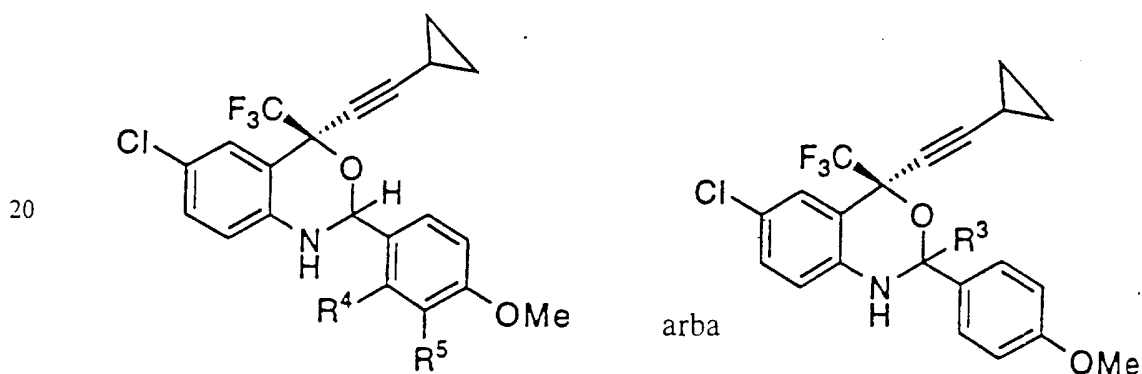
R^3 yra H, $-\text{CH}_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

10 R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, metilo, etilo, metoksi ir etoksigrupės, ir

R^{12} yra H, metoksi arba etoksigrupė.

28. Gavimo būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (IV-a) formulės junginys yra

15



25

R^3 yra fenilas, pakeistas H arba metoksigrupe,

R^4 yra H arba metoksigrupė,

R^5 yra H arba metoksigrupė.

29. Gavimo būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas žiedą atidarantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{1-4} alkoksido, ličio C_{1-4} alkoksido, kalio C_{1-4} alkoksido, NaOH, LiOH, KOH ir $Ca(OH)_2$, ir tinkamas surišantis agentas yra $NaBH_4$ arba $NaHSO_3$.

5

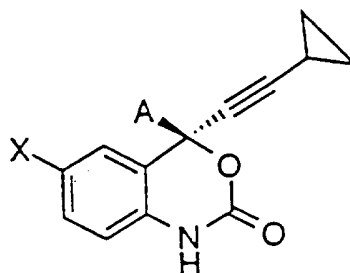
30. Gavimo būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas žiedą atidarantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{1-4} alkoksido, ličio C_{1-4} alkoksido, kalio C_{1-4} alkoksido, NaOH, LiOH, KOH ir $Ca(OH)_2$, ir tinkamas surišantis agentas yra hidroksilaminas arba tozilhidrazidas.

10

31. Gavimo būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas žiedą atidarantis agentas yra parinktas iš grupės agentų: natrio C_{1-4} alkoksido, ličio C_{1-4} alkoksido, kalio C_{1-4} alkoksido, NaOH, LiOH, KOH ir $Ca(OH)_2$, ir tinkamas surišantis agentas yra H_2O_2 .

15

32. Junginio, kurio formulė (VI):



20

(VI),

kurioje:

25

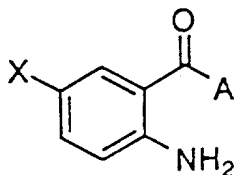
X yra Cl arba F, ir

A yra $-CF_3$, $-C_2F_5$ arba $-C_3F_7$,

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš:

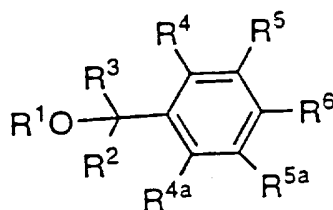
(1) junginio, kurio formulė (I):

30



(I),

reakcijos su junginiu, kurio formulė (VII):



(VII),

kurioje:

R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

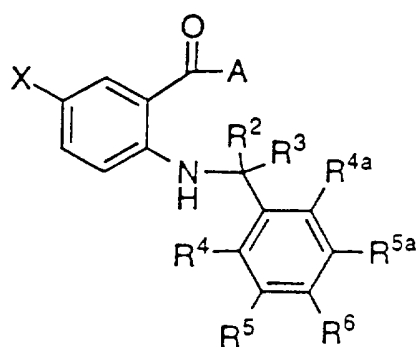
R^2 yra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^3 yra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo ir C_{1-6} alkiltio; ir

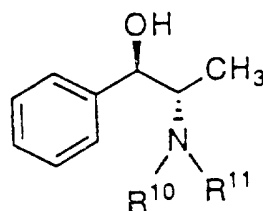
R^{12} yra H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksilas arba C_{1-6} alkiltio;

dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, kad susidarytų junginys, kurio formulė (II):



(II)

(2) (a) junginio, kurio formulė (IX):

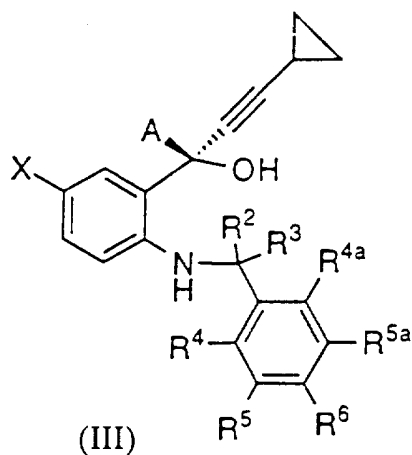


(IX),

kurioje R^{10} ir R^{11} nepriklausomai viens nuo kito yra C_{1-4} alkilas, arba – $NR^{10}R^{11}$ yra piroolidinilas, piperidinilas arba morfolinilas;

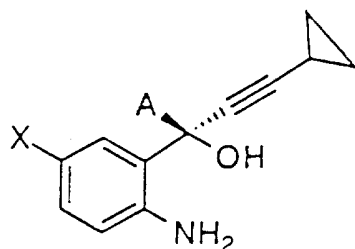
reakcijos su alkiličiu ir ciklopropilacetilenu, susidarant (IX) formulės junginio ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

(b) stadijos (2) (a) reakcijos mišinio reakcijos su (II) formulės junginiu, susidarant (III) formulės junginiui:



(III)

(3) junginio, kurio formulė (III), reakcijos su tinkamu deblokuojančiu agentu, susidarant (V) formulės junginiui:



(V)

ir

(4) (V) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu, susidarant (VI) formulės junginiui.

33. Gavimo būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna (VI) formulės junginį, kurioje:

X yra Cl,

A yra $-\text{CF}_3$,

R^1 yra H, C_{1-6} alkilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas,

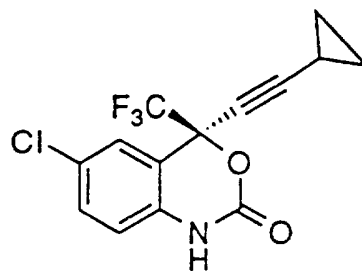
R^2 yra fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^3 yra fenilas, pakeistas 0-3 R^{12} ,

R^4 , R^5 , R^{4a} , R^{5a} ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra parinkti iš H, C_{1-6} alkoksilo ir

R^{12} yra H arba C_{1-6} alkoksilas.

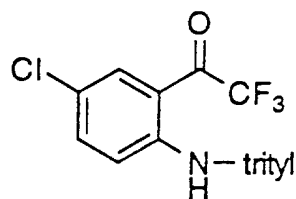
34. Junginio, kurio formulė (VI-i):



(VI-i)

gavimo būdas pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš:

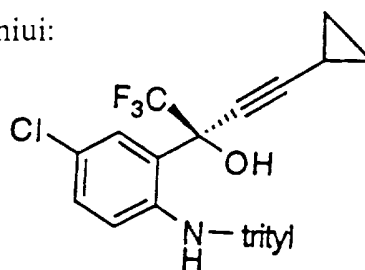
- 10 (1) junginio, kurio formulė (I) , kurioje X yra Cl ir A yra trifluorometilas, reakcijos su tritilo alkoholiu, dalyvaujant tinkamam rūgštiniam katalizatoriui, susidarant junginiui, kurio formulė (II-ii):



(II-ii)

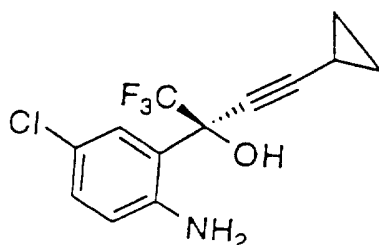
- 20 (2) (a) 1R,2S-pirolidinilnorefedrino reakcijos su n-heksilliciu ir ciklopropilacetilenu, susidarant 1R,2S-pirolidinilnorefedrino ir ličio ciklopropilacetilido mišiniui, ir

- 25 (b) (2) (a) stadijos reakcijos mišinio reakcijos su (II-ii) formulės junginiu, susidarant (III-ii) formulės junginiui:



(III-ii)

(3) junginio, kurio formulė (III-ii), reakcijos su tinkamu deblokuojančiu agentu, susidarant (V-i) formulės junginiui:



(V-i);

(4) (V-i) formulės junginio reakcijos su tinkamu ciklizuojančiu agentu, dalyvaujant tinkamam surišančiam agentui, susidarant (VI-i) formulės junginiui.

35. Junginio, kurio formulė (VI), gavimo būdas pagal 32 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės: HCl, metansulfonrūgštis, sulfato rūgštis, trifluoracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis,

tinkamas deblokuojantis agentas yra parinktas iš grupės: HCl, HBr, metansulfonrūgštis, trifluoracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis, ir

tinkamas ciklizuojantis agentas yra fosgenas.

20

36. Junginio, kurio formulė (VI-i), gavimo būdas pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės: HCl, metansulfonrūgštis, sulfato rūgštis, trifluoracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis,

tinkamas deblokuojantis agentas yra parinktas iš grupės: HCl, HBr, metansulfonrūgštis, trifluoracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis, ir

tinkamas ciklizuojantis agentas yra fosgenas.

25

37. Junginio, kurio formulė (VI-i), gavimo būdas pagal 34 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

30

tinkamas rūgštinis katalizatorius yra parinktas iš grupės: HCl, metansulfonrūgštis, sulfato rūgštis, trifluoracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis, tinkamas deblokuojantis agentas yra parinktas iš grupės: HCl, HBr, metansulfonrūgštis, trifluoracto rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis, ir

5 tinkamas ciklizuojantis agentas yra fosgenas.

38. Junginio, kurio formulė (VI), gavimo būdas pagal 32 punktą. b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stadijų (2)(a) ir (b) junginiai pagaminami atskirai ir sumaišomi tirpalų pavidale.

10

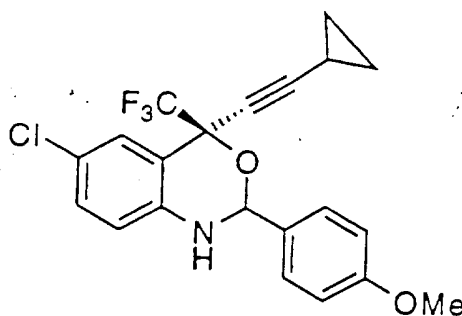
39. Junginio, kurio formulė (VI-i), gavimo būdas pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stadijų (2)(a) ir (b) junginiai pagaminami atskirai ir sumaišomi tirpalų pavidale.

15

40. Junginio, kurio formulė (VI-i), gavimo būdas pagal 34 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stadijų (2)(a) ir (b) junginiai pagaminami atskirai ir sumaišomi tirpalų pavidale.

41. Junginys, kurio formulė (IV-i):

20



25

(IV-i),

arba jo farmaciškai priimtina druska.

30