

(11) Patent numeris: **4674** (51) Int. Cl.⁷ **C07D 261/04**
C12P 41/00

(21) Paraiškos numeris: **99-112**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 09 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 02 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2000 07 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/05903**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 03 26**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 09 10**

(31, 32, 33) Prioritetas: **042019, 1997 03 26, US**

(72) Išradėjas:

Lin-Hua Zhang, US
Luigi Anzalone, US
Jaan A. Pesti, US
Jianguo Yin, US

(73) Patent savininkas:

DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY,
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Lipazės katalizuojamas dinaminis izoksazolino tioesterių perskyrimas,
pagaminant karboksirūgštis

(57) Referatas:

Šis išradimas yra pagrindinai susijęs su nauju, lipazės katalizuojamu peresterinimu, skirtu labai didelio optinio grynumo pakeistai izoksazolin-5-ilacto rūgščiai gauti iš esterinto pakeisto izoksazol-5-ilacetato stereoizomerų mišinio. Šie produktai yra tinkami vaistinių junginių, ypač sirtų trombolitiniams sutrikimams gydyti, sintezėje ir agrokultūrinių produktų sintezėje.

Išradimo sritis

Šis išradimas iš esmės yra susijęs su labai didelio optinio grynumo pakeistos izoksazolin-5-ilacto rūgšties nauju gavimo būdu iš esterinto pakeisto izoksazolin-5-ilacetato stereoizomerų mišinio. Šie produktai yra tinkami vaistinių junginių, ypač junginių skirtų trombolitiniams sutrikimams gydyti, sintezėje ir agrokultūrinių produktų sintezėje.

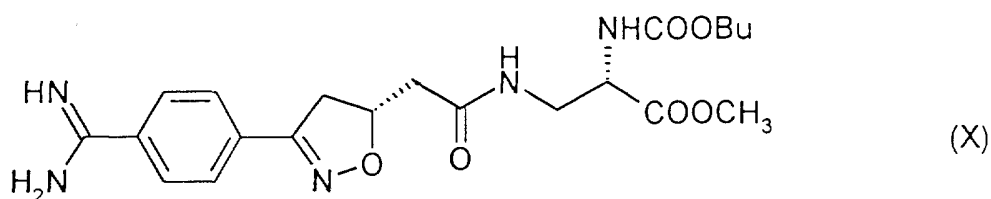
Išradimo prielaidos

Prochiralinių ir raceminių junginių fermentinis perskyrimas tapo reikšminga ir plačiai paplitusia metodika (C.H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, 1994, Pergamon Press, New York). Yra daugybė būdų, tinkančių molekulių raceminių arba diastereomerinių mišinių perskyrimui, kurie apima esterinimą, deesterinimą, acilinimą, deacilinimą, hidrolizę ir redukciją. Cheminis virsmas gali vykti arba norimame, arba nepageidaujamame izomere tiek, kiek ši reakcija yra selektyvi tam izomerui. Paprastai chiralinė molekulė gali būti gaunama, paverčiant vieną iš mišinyje esančių enantiomerų arba diastereomerų, panaudojant tinkamą fermentą. Tačiau paprasti fermentiniai perskyrimai yra apribotai tuo, kad gaunama daugiausiai 50 % optiškai gryno produkto išeiga, skaičiuojant pagal raceminę pradinę medžiagą. Čia reikia arba atmesti nereikalingą izomerą, arba jį racemizuoti vėl į mišinį, panašų į pradinį mišinį. Tada vėl galima vykdyti fermentinį šio racemizuoto mišinio skirstymą tomis pačiomis sąlygomis. Priimant, kad virsmo ir išgavimo išeiga yra 100 %, pradinis mišinys gali būti paverčiamas į norimą izomerą per laiką, nusakomą iteraciniu būdu, kai kiekvienoje stadijoje paverčiama 50 % šios stadijos pradinės medžiagos. Bendra išeiga asimptotiškai artės prie 100 %, jeigu procesas bus

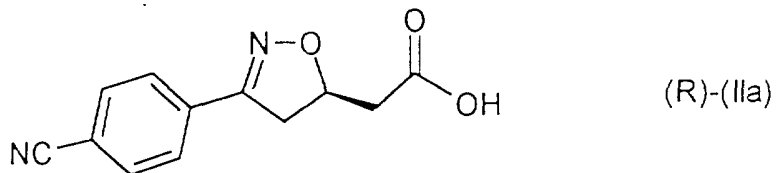
tęsiamas be galo ilgai. Tačiau praktikoje tai yra retai galima dėl varginančio operacijų kartojimo ir išskyrimo metu patiriamų nuostolių.

Izoksazolinai yra svarbūs farmaciškai aktyvių ir žemės ūkiui tinkamų aktyvių medžiagų komponentai. Publikuotais aktyvių izoksazolinų arba izoksazolinų gavimo būdų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) US 4,970,297 (transgliutaminazės inhibitoriai), US 5,489,562 (herbicidai), US 4,256,898 (priešvėžinės ir priešmikrobinės medžiagos), US 4,933,464, US 4,952,700, PCT tarptautinė publikacija WO 95/14681 (priešuždegiminiai agentai), PCT tarptautinė publikacija WO 95/14680 (priešuždegiminiai agentai) ir PCT tarptautinė publikacija WO 95/24398 (TNF išlaisvinimo inhibitoriai).

Junginys (X) yra geras trombocitų glikoproteino IIb/IIIa fibrinogeno receptoriaus komplekso antagonistas.



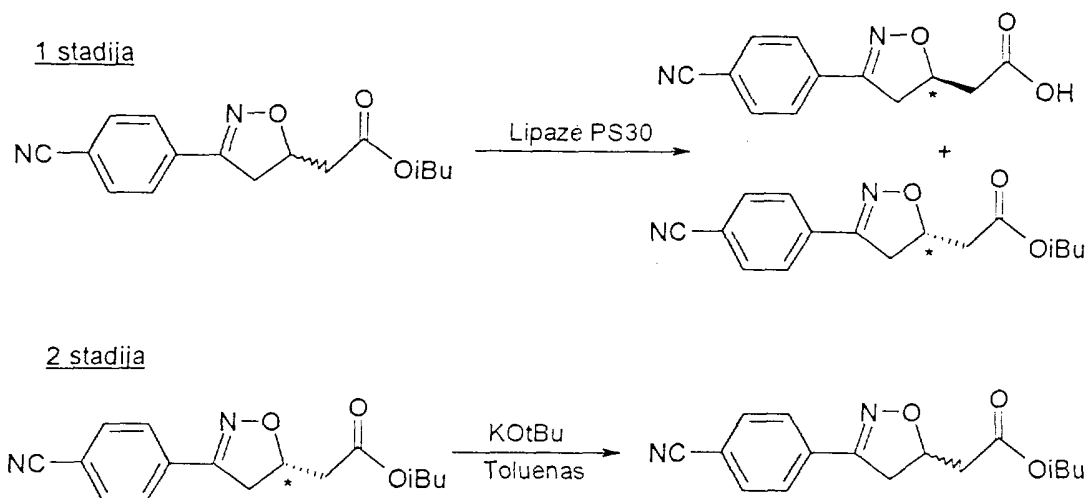
Junginys (X) yra tinkamas trombocitų agregacijos inhibavimui, kaip trombolitikas, ir/arba trombolitinių sutrikimų gydymui. Junginio (X) gavimas buvo aprašytas tokiuose šaltiniuose: U.S. patentas 5,446,056, čia duodamas kaip literatūros šaltinis, PCT tarptautinė publikacija WO 95/14683, PCT tarptautinė publikacija WO 96/38426 ir Zhang et al. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4455-4458. Šiuose dokumentuose rašoma, kad junginys (R)-(IIa) vaidina pagrindinį vaidmenį, kaip tarpinis junginys bendroje junginio (X) sintezėje.



Paplitęs junginio (R)-(IIa) sintezės kelias susideda iš izoksazolino izobutilo oksoesterių fermentinio perskyrimo. Po to nehidrolizuotas esteris racemizuojamas antroje atskiroje stadijoje ir vėl atliekama jo fermentinė hidrolizė. Šias dvi nepriklausomas reakcijas pakartojus keletą kartų, pagaliau

pasiekiamas didelis virsmo į junginį (R)-(IIa) laipsnis, bet čia reikalinga daug kartų išskirti produktus ir įvykdyti atskiras reakcijas (A schema).

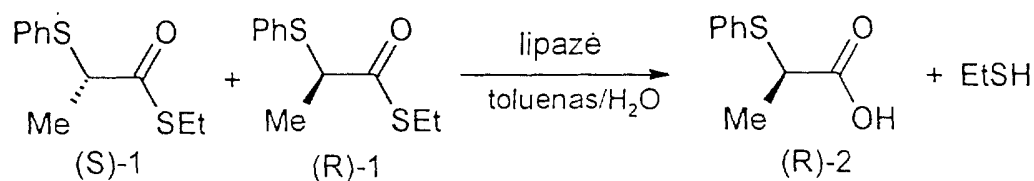
A schema



Šiame išradime aukščiau parodytos dviejų stadijų transformacijos įvykdomos per vieną stadiją. Hidrolizė ir racemizacija vyksta vienu metu, panaudojant tioesterį vietoj oksoesterio ir modifikuojant reakcijos sąlygas, kurios leidžia vienoje stadijoje išskirti junginį (R)-(IIa) tokio paties grynumo ir didesne išeiga, lyginant su pirmesniuoju gavimo būdu.

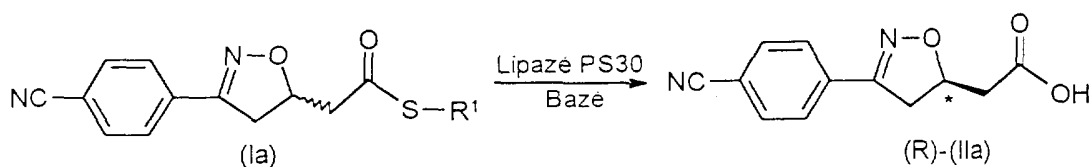
D.G. Drueckhammer et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9093-9094 įvykdė hidrolizę ir racemizaciją vienu laiku, kai chiralinis centras yra tioesterio alfa-anglies atomas. Jų darbe alfa protono rūgštingumą padidina alfa-feniltiogrupė, prijungta prie tioesterio. Dėl šios priežasties racemizacija ir hidrolizė vyksta panašiais greičiais, ir gaunama > 99 % virtimo į norimą produktą (R)-2 (B schema). Drueckhammer et al. pripažįsta, kad substrato tioesteris, turintis tik sočius alifatinius pakaitus prie alfa-anglies, nebus pakankamai rūgštinis, kad būtų galima įvykdyti racemizaciją jų darbe naudojamomis sąlygomis.

B schema



Šiame išradime liečiama beta-anglis, kurios protono rūgštingumas yra mažesnis, nei alfa-anglies protono. Todėl daroma prielaida, kad racemizacija prie beta-anglies, sustiprinta tioesterio grupės, vyksta esant baziniam pH pagal izoksazolino žiedo atsidarymo prie anglis-deguonis jungties mechanizmą.

C schema



Išradime sujungiami du procesai: chiralinio centro prie beta-anglies atomo racemizacija į tioesterį ir tioesterio fermentinė hidrolizė. Šis sujungimas į dinaminio perskyrimo procesą sudaro išradimo vertingumą. Šiame išradime atskleidžiamas karboksirūgščių, kaip pakaitą beta-padėtyje turinčių izoksazolino žiedą, perskyrimo būdas. Tiksliau, šiame išradime pateikiamas geresnis būdas junginiui (R)-(IIa) - svarbiam tarpiniam produktui junginio (X) sintezės sekoje - pagaminti.

Galimybė atlikti raceminių molekulių fermentinį perskyrimą ir gauti didesnę nei 51 % išeigos konversiją į optiškai gryną produktą be būtinybės atlikti atskirą racemizacijos stadiją yra labai svarbi. Šis būdas taupo laiką ir pinigus, nes jis sumažina skaičių reakcijų, kurias reikėtų atlikti, norint gauti chralinį produktą. Šis būdas sumažina pagaminimo laiką, produkto kainą, minimizuojant manipuliacijų skaičių bei naudojamų reagentų/tirpiklių kiekį ir padidina išeigą.

Išradimo santrauka

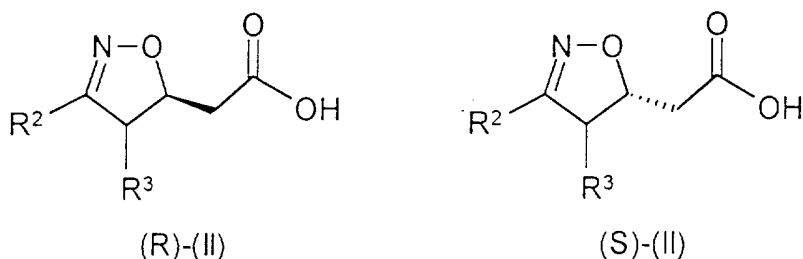
Šiame išradime pateikiami nauji pakeistos izoksazolin-5-ilacto rūgšties, blokuotos kaip tioesteris ir turinčios chralinį centrą beta-padėtyje nuo karboksigrupės, kuris yra izoksazolino žiedo dalis, stereoizomerinių mišinių perskyrimo būdai. Šiame išradime atskleidžiamas pranašesnis (II) formulės junginių gavimo būdas, kuriame (I) formulės junginių stereoizomerinio mišinio fermentinė hidrolizė yra sujungta su (I) formulės junginių racemizacija prie

beta-anglies tioesterio grupės atžvilgiu, tokiu būdu gaunant didesnę nei 80 % chiralinių izomerų, tokių kaip junginiai (I), mišinio konversiją į produktą (II), kurio optinis grynumas yra didesnis nei 90 %. Konkrečiau, šiame išradime aprašomas pranašesnis junginio (R)-(IIa) - svarbaus tarpinio junginio junginiui (X) sintetinti - gavimo būdas, kuriame (Ia) junginio enantiomerų mišinio fermentinė hidrolizė yra sujungta su (Ia) junginio racemizacija, tokiu būdu gaunant didesnę nei 85 % (Ia) junginio chiralinių izomerų mišinio konversiją į produktą (R)-(IIa), kurio optinis grynumas yra didesnis nei 90 %.

Smulkus išradimo aprašymas

Šiame išradime pateikiami labai didelio optinio grynumo pakeistų izoksazolin-5-ilacto rūgščių, kurių formulė (R)-(II) arba (S)-(II), gavimo būdai iš pakeisto izoksazolin-5-ilacetato tioesterio stereoizomerų mišinio. Tokie junginiai yra tinkami vaistinių junginių, ypač junginio (X), ir junginių, skirtų trombolitiniams sutrikimams gydyti, sintezėje, bei agrokultūrinių produktų sintezėje.

[1] Šiame išradime pateikiamas optiškai aktyvių junginių, kurių formulės (R)-(II) arba (S)-(II):



kuriose:

R^2 yra -H, halogenas, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, C_1 - C_8 -alkoksigrupė, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilas, $-N(R^{12})R^{13}$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-C(=O)R^{5a}$, $-CONR^{5a}$, $-C(=NH)NR^{5a}$, $-SR^{5a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2NR^{5a}$,
 C_1 - C_8 -alkilas su 0-3 pakaitais R^4 ,
 C_2 - C_8 -alkenilas su 0-3 pakaitais R^4 ,
 C_2 - C_8 -alkinilas su 0-2 pakaitais R^4 ,

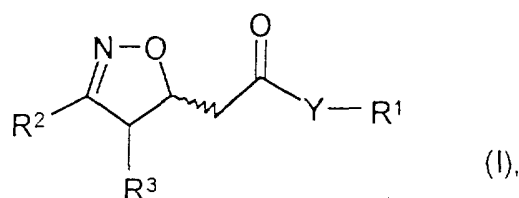
- C₃-C₁₀-cikloalkilas su 0-3 pakaitais R⁴,
 C₆-C₁₀-arilas su 0-3 pakaitais R⁴,
 5-10-naris heterociklinis žiedas, turintis 1-4 N, O arba S heteroatomus;
 šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba
 pilnai nesotus, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁴,
 aminorūgštis, arba
 peptidas;
- R³ yra vandenilis, C₁-C₄-alkilas, turintis 0-3 pakaitus R⁴, arba fenilas,
 turintis 0-3 pakaitus R⁴;
- R⁴ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, -OH, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, -NO₂,
 C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, -CN, halogeno, -CF₃, -CHO, -CO₂H,
 -C(=O)R^{5a}, -CONR⁵R^{5a}, -C(=NH)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)R^{5a}, -OR^{5a},
 -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -OCH₂CO₂H, -CO₂CH₂CO₂H, -NR^{5a}C(=O)R^{5a},
 -NR^{5a}C(=O)OH, -NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, -NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, -NR^{5a}SO₂R⁵,
 -SR^{5a}, -SO₂R^{5a}, -SO₂NR⁵R^{5a}, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-
 cikloalkilmetilo arba
 C₆-C₁₀-arilo, kuriame pakaitais gali būti 1-3 grupės, pasirinktos iš
 halogeno, C₁-C₄-alkoksigrupės, C₁-C₄-alkilo, -CF₃, -S(O)₂Me arba
 -NMe₂;
- R⁵ yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo,
 C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo,
 kuriame yra 0-2 pakaitai R⁶;
- R^{5a} yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo,
 C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo,
 kuriame yra 0-2 pakaitai R⁶;
- kitu atveju, R⁵ ir R^{5a} kartu paimti gali būti 3-azabiciklononilas, 1-piperidinilas,
 1-morfolinilas arba 1-piperazinilas, ir kiekviename iš jų, kaip pakaitai,
 gali būti C₁-C₆-alkilas, C₆-C₁₀-arilas, C₇-C₁₁-arilalkilas, C₁-C₆-
 alkilkarbonilas, C₃-C₇-cikloalkilkarbonilas, C₁-C₆-alkilsulfonilas arba
 C₆-C₁₀-arilsulfonilas;
- R⁶ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės,
 nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo arba -N(R¹²)R¹³;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo arba etilo;

arba jų druskų gavimo būdas,

kuris apima:

junginio, kurio formulė (I):



kurioje:

Y yra S;

R^1 yra $-C(R^{10})_2(R^{10a})$,

$-C(R^{10})_2-C(R^{10b})_2(R^{10c})$,

$-C(R^{10})_2-C(R^{10b})_2-C(R^{10c})_3$,

$-C(R^{10})_2-C(R^{10b})=C(R^{10c})_2$,

$-C(R^{10})_2-C\equiv C(R^{10c})$,

$-C(R^{10})=C(R^{10b})(R^{10c})$,

$-C(R^{10})=C(R^{10b})-C(R^{10c})_3$,

$-C\equiv C(R^{10c})$,

$-C\equiv C-C(R^{10c})_3$,

R^{10} yra H arba F;

R^{10a} yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CF_3$,

$-CF_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$,

$-SCH_2CH_2CH_3$ ir ciklopropilo;

R^{10b} yra H, F, Cl arba Br;

R^{10c} bet kuriuo atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, halogeno, C_1 -

C_3 - halogenalkilo, $-OH$, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$,

$-SCH_2CH_2CH_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2Me$, $-NMe_2$,

C_1 - C_6 -alkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkenilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{11} ,

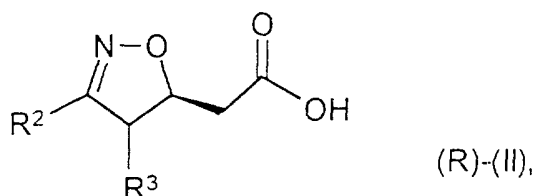
C_3 - C_6 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_6 - C_{10} -arilo su 0-3 pakaitais R^{11} arba

C₄-C₁₀-heterociklo su 0-3 pakaitais R¹¹; ir

R¹¹ yra pasirinktas iš H, halogeno, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₃-halogenalkilo, C₁-C₄-alkoksigrupės, fenilo, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -S(O)₂Me ir -NMe₂; stereoizomerų mišinio sąveiką tinkamame tirpiklyje su tinkama lipaze, pridėjus racemizacijos agento, palaikant tinkamą bazinį pH, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(II) arba (S)-(II) didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

[2] Tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginių, kurių formulė (R)-(II):



kurioje:

R² yra fenilas su 0-3 pakaitais R⁴;

R³ yra vandenilis;

R⁴ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, -OH, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, -NO₂, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, -CN, halogeno, -CF₃, -CHO, -CO₂H, -C(=O)R^{5a}, -CONR⁵R^{5a}, -C(=NH)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)R^{5a}, -OR^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -OCH₂CO₂H, -CO₂CH₂CO₂H, -NR^{5a}C(=O)R^{5a}, -NR^{5a}C(=O)OH, -NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, -NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, -NR^{5a}SO₂R⁵, -SO₂R^{5a}, -SO₂NR⁵R^{5a}, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo arba

C₆-C₁₀-arilo, kuriame kaip pakaitai gali būti 1-3 grupės, pasirinktos iš halogeno, C₁-C₄-alkoksigrupės, C₁-C₄-alkilo, -CF₃, -S(O)₂Me arba -NMe₂;

R⁵ yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁶;

R^{5a} yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo,

C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo, kuriame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

kitu atveju, R^5 ir R^{5a} kartu paimti gali būti 3-azabicyklononilas, 1-piperidinilas, 1-morfolinilas arba 1-piperazinilas, ir kiekviename iš jų, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_6 -alkilas, C_6 - C_{10} -arilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_1 - C_6 -alkilkarbonilas, C_3 - C_7 -cikloalkilkarbonilas, C_1 - C_6 -alkilsulfonilas arba C_6 - C_{10} -arilsulfonilas;

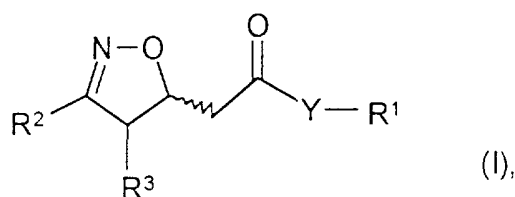
R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo arba etilo;

arba jų druskų gavimo būdas,

kuris apima:

junginio, kurio formulė (I):



kurioje:

Y yra S;

R^1 yra $-C(R^{10})_2(R^{10a})$,

$-C(R^{10})_2-C(R^{10b})_2(R^{10c})$,

$-C(R^{10})_2-C(R^{10b})_2-C(R^{10c})_3$,

$-C(R^{10})_2-C(R^{10b})=C(R^{10c})_2$,

$-C(R^{10})_2-C\equiv C(R^{10c})$,

$-C(R^{10})=C(R^{10b})(R^{10c})$,

$-C(R^{10})=C(R^{10b})-C(R^{10c})_3$,

$-C\equiv C(R^{10c})$,

$-C\equiv C-C(R^{10c})_3$,

R^{10} yra H arba F;

R^{10a} yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CF_3$,

$-CF_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$,

$-SCH_2CH_2CH_3$ ir ciklopropilo;

R^{10b} yra H, F, Cl arba Br;

R^{10c} bet kuriuo atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, halogeno, C_1 -

C_3 - halogenalkilo, -OH, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, -CF₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃,
-SCH₂CH₂CH₃, -NMe₂,

C_1 - C_6 -alkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkenilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{11} ,

C_3 - C_6 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_6 - C_{10} -arilo su 0-3 pakaitais R^{11} arba

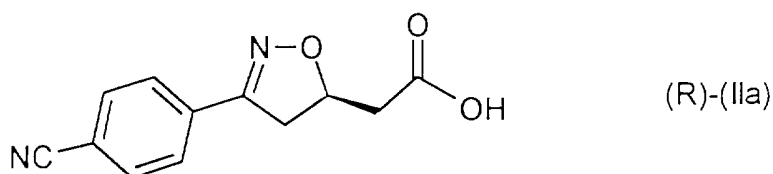
C_4 - C_{10} -heterociklo su 0-3 pakaitais R^{11} ; ir

R^{11} yra pasirinktas iš H, halogeno, C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_3 -halogenalkilo, C_1 -

C_4 - alkoksigrupės, fenilo, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -S(O)₂Me ir -NMe₂;

stereoizomerų mišinio sąveiką tinkamame tirpiklyje su tinkama lipaze, pridėjus racemizacijos agento, palaikant tinkamą bazinį pH, pridėdant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(II) didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

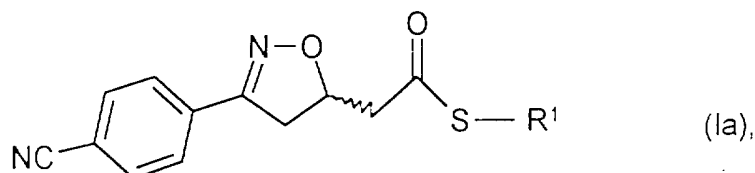
[3] Tinkamesniame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa):



arba jo druskos gavimo būdas,

kuris apima:

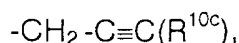
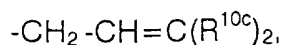
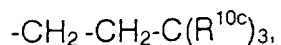
junginio, kurio formulė (Ia):



kurioje:

R^1 yra -CH₂(R^{10a}),

-CH₂-CH₂(R^{10c}),



R^{10a} yra pasirinktas iš H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ir $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{10c} bet kuriuo atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, $-\text{NMe}_2$,

C_1 - C_6 -alkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkenilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

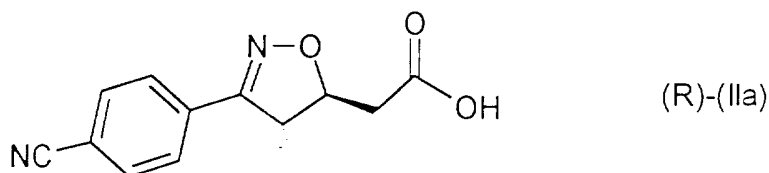
C_2 - C_6 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{11} arba

C_3 - C_6 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ir

R^{11} yra pasirinktas iš H, halogeno, C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_3 -halogenalkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ ir $-\text{NMe}_2$;

stereoizomerų mišinio sąveiką tinkamame tirpiklyje su tinkama lipaze, pridėjus racemizacijos agento, palaikant tinkamą bazinį pH, pridėdant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa) didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

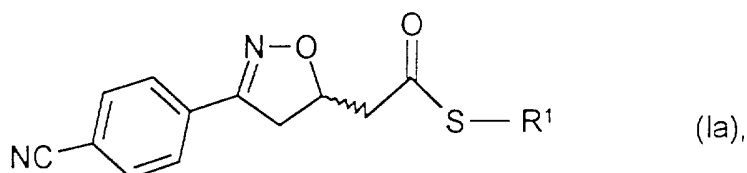
[23] Dar labiau tinkamame išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa):



arba jo druskos gavimo būdas,

kuris apima:

junginio, kurio formulė (Ia):



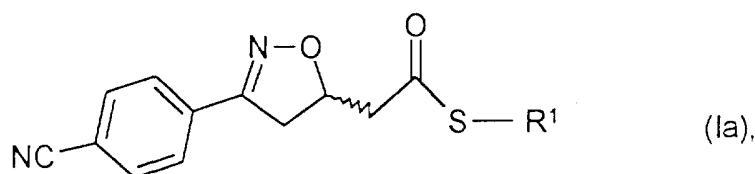
kurioje:

R^1 yra etilas, n-propilas arba n-butilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 intervale, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa) didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

[8] Antrame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa) gavimo būdas, toks kaip aprašyta pirmajame įgyvendinimo variante, bet į jį įeina dar ir tinkamo buferio pridėjimas į tinkamą tirpiklį, kad būtų palengvinamas tinkamo pH palaikymas pridedant bazės.

[13] Tinkamesniame šio išradimo antrajame įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa), arba jo druskos gavimo būdas, apimantis junginio, kurio formulė (Ia):



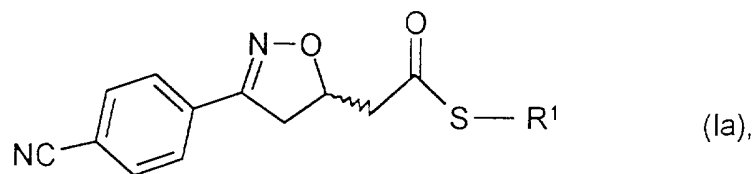
kurioje:

R¹ yra n-propilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje, kuriame yra ištirpintas tinkamas buferis, su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 intervale, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

[14] Trečiame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa) gavimo būdas, toks kaip aprašyta pirmajame įgyvendinimo variante, bet į jį įeina dar ir tinkamos nejoninės, katijoninės arba anijoninės paviršinio aktyvumo medžiagos pridėjimas į tinkamą tirpiklį.

[20] Tinkamesniame šio išradimo trečiajame įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa), arba jo druskos gavimo būdas, apimantis junginio, kurio formulė (Ia):

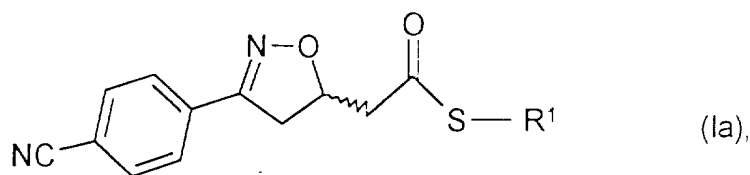


kurioje R¹ yra n-propilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje, kuriame yra ištirpinta tinkama nejoninė, katijoninė arba anijoninė paviršinio aktyvumo medžiaga, su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 intervale, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

[24] Ketvirtajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa) gavimo būdas, toks kaip aprašyta pirmajame įgyvendinimo variante, bet į jį įeina dar ir tinkamo buferio pridėjimas į tinkamą tirpiklį, kad būtų lengviau palaikyti pH pridedant bazės, ir tinkamos nejoninės, katijoninės arba anijoninės paviršinio aktyvumo medžiagos pridėjimas į tinkamą tirpiklį.

[25] Tinkamesniame šio išradimo ketvirtajame įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (R)-(IIa), arba jo druskos gavimo būdas, apimantis junginio, kurio formulė (Ia):



kurioje R¹ yra n-propilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje, kuriame yra ištirpintas tinkamas buferis ir tinkama nejoninė, katijoninė arba anijoninė paviršinio aktyvumo medžiaga, su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 intervale, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Jeigu nenurodyta kitaip, šis išradimas apima visas chiralines, diastereomerines ir racemines formas. Čia aprašytuose junginiuose gali būti daug olefininių, C=N dvigubų ryšių izomerų, ir šis išradimas apima visus tokius stabilius izomeras. Čia aprašyti amidinai gali egzistuoti kaip tautomerinės formos, ir šis išradimas apima visus tokius stabilius tautomeras. Reikia suprasti, kad šio išradimo junginiuose, apart chiralinio centro, esančio beta padėtyje tioesterio atžvilgiu (I) formulės junginiuose, gali būti asimetriškai pakeistų anglies atomų, ir tokie junginiai gali būti išskirti optiškai aktyvių arba raceminių formų pavidalu. Išradimas apima struktūros visas chiralines, diastereomerines, racemines ir visas geometrinių izomerų formas, jeigu konkreti stereochemija arba izomero forma nėra nurodyta.

Čia naudojamas terminas "stereoizomerų mišinys" reiškia optiškai aktyvių junginių mišinį, ir šie optiškai aktyvūs junginiai gali turėti vieną arba daugiau chiralinių centrų, pavyzdžiui, yra enantiomerai arba diastereomerai. Tačiau terminas "stereoizomerų mišinys" reiškia optiškai aktyvių junginių mišinį, turintį lygius (raceminis mišinys) arba nelygius optiškai aktyvių junginių kiekius, susijusius su chiraliniu centru prie pakeisto izoksazolin-5-ilacetato tioesterio beta anglies atomo, kaip parodyta (I) formulės junginiuose.

Jeigu koks nors kintamasis atsiranda daugiau nei vieną kartą kokioje nors dalyje arba kokioje nors formulėje, jo reikšmė kiekvienu atveju yra nepriklausoma nuo jo reikšmės bet kuriuo kitu atveju.

Pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai yra leistini tik tokie, jeigu šie deriniai duoda stabilius junginius. Stabilių junginių arba stabilią struktūrą čia laikomas junginys, kuris yra pakankamai atsparus išskyrimui iš reakcijos mišinio iki tinkamo grynumo laipsnio ir pavertimui į veiksmingą terapinį agentą.

Čia naudojamas terminas "pakeistas" reiškia, kad bet koks vienas arba daugiau vandenilių prie nurodyto anglies atomo yra pakeisti kuria nors grupe iš nurodyto grupių rinkinio, su sąlyga, kad nurodyto atomo normalus valentingumas nėra viršytas, ir kad toks pakeitimas duoda stabilų junginį.

Jeigu pakaitas yra keto grupė (t.y. $=O$), tada prie tokio atomo yra pakeisti 2 vandeniliai.

Čia naudojamas terminas "alkilas" apima ir šakotosios, ir tiesiosios grandinės sočiųjų angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių; pavyzdžiui, " C_1-C_8 " reiškia alkilą, turintį nuo 1 iki 8 anglies atomų, t.y. metilą, etilą, n-propilą, i-propilą, n-butilą, i-butilą, s-butilą, t-butilą, pentilą, heksilą, heptilą, oktilą ir jų šakotuosius izomerus. Laikoma, kad "halogenalkilas" apima ir šakotosios, ir tiesiosios grandinės sočiųjų alifatinių angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių, kuriose, kaip pakaitas, yra vienas arba daugiau halogenų (pavyzdžiui, $-C_vF_w$, kurioje $v =$ nuo 1 iki 3, o $w =$ nuo 1 iki $(2v+1)$); "alkoksigrupė" reiškia nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per deguonies tiltelį. Laikoma, kad "alkilkarbonilas" apima nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per karbonilo grupę prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje. Laikoma, kad "alkilsulfonilas" apima nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per sulfonilo grupę ($-SO_2-$) prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje.

Laikoma, kad "cikloalkilas" apima sočias žiedines grupes, įskaitant mono-, bi- arba policiklines žiedines sistemas, tokias kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas ir adamantilas; o "bicikloalkilas" apima sočias biciklines žiedines grupes, tokias kaip [3.3.0]biciklooktanas, [4.3.0]biciklononanas, [4.4.0]biciklodekanas (dekalinas), [2.2.2]biciklooktanas ir t.t. Terminas "cikloalkilalkilas" reiškia cikloalkilo grupę, prijungtą per alkilo tiltelį, pavyzdžiui, ciklopropilmetilas, ciklopropiletilas, ciklobutilmetilas, ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas ir t.t. Laikoma, kad "cikloalkilkarbonilas" apima nurodyto anglies atomų skaičiaus cikloalkilo grupę, prijungtą per karbonilo grupę prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje.

Laikoma, kad "alkenilas" apima tiesiosios arba šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandines ir vieną arba daugiau nesočiųjų jungčių anglis-anglis, kurios gali būti bet kurioje stabilioje grandinės padėtyje, tokias kaip etenilas, propenilas ir pan.; o "alkinilas" apima tiesiosios arba

šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandinės ir vieną arba daugiau trigubų jungčių anglis-anglis, kurios gali būti bet kurioje stabilioje grandinės padėtyje, tokias kaip etinilas, propinilas ir pan.

Čia naudojami terminai "hal" arba "halogenas" reiškia fluora, chlorą, bromą ir jodą; o "priešjonis" reiškia mažas, neigiamai įkrautas daleles, tokias kaip chloridas, bromidas, hidroksidas, acetatas, sulfatas ir pan.

Čia naudojami terminai "arilas" arba "aromatinė liekana" reiškia fenilą arba naftilą; terminas "arilalkilas" reiškia arilo grupę, prijungtą per alkilo tiltelį, pavyzdžiui, benzilą, feniletilą ir fenilpropilą. Laikoma, kad "arilkarbonilas" apima nurodyto anglies atomų skaičiaus arilo grupę, prijungtą per karbonilo grupę prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje. Laikoma, kad "arilsulfonilas" apima nurodyto anglies atomų skaičiaus arilo grupę, prijungtą per sulfonilo grupę ($-SO_2-$) prie junginio liekanos nurodytoje padėtyje.

Čia naudojamas terminas "karbociklas" arba "karbociklinė liekana" reiškia bet kokį stabilų 3-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-14-narį biciklinį arba triciklinį, arba iki 26-nario policiklinį anglies atomų žiedą, ir kiekvienas toks žiedas gali būti sotus, dalinai nesotus arba aromatinis. Tokių karbociklų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, ciklopropilas, ciklopentilas, cikloheksilas, fenilas, bifenilas, naftilas, indanilas, adamantilas arba tetrahidronaftilas (tetralinas).

Čia naudojamas terminas "heterociklas" arba "heterociklinis" reiškia stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-10-narį biciklinį heterociklinį žiedą, kuris yra arba sotus, arba nesotus ir kuris susideda iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir šie azoto ir sieros atomai gali būti oksiduoti, o azoto atomas gali būti kvaternizuotas, ir apima bet kokią biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš aukščiau apibūdintų heterociklinių žiedų gali būti kondensuotas su benzeno žiedu. Šis heterociklinis žiedas gali būti prijungtas per jo galimą prijunti grupę, esančią prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo, kuri duoda stabilią struktūrą. Čia aprašytuose žieduose gali būti pakaitų prie anglies arba azoto atomų, jeigu susidarantis junginys yra stabilus. Tokių heterociklų

pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) 1H-indazolas, 2-pirolidonilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, 2H-pirolilas, 3H-indolilas, 4-piperidonilas, 4aH-karbazolas, 4H-chinolizinilas, 6H-1,2,5-tiadiazinilas, akridinilas, azocinilas, benzofuranilas, benzotiofenilas, karbazolas, chromanilas, chromenilas, cinolinilas, dekahidrochinolinilas, furanilas, furazanilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, imidazolilas, indolinilas, indolizinilas, indolilas, izobenzofuranilas, izochromanilas, izoindolinilas, izoindolilas, izochinolinilas (benzimidazolilas), izotiazolilas, izoksazolilas, morfolinilas, naftiridinilas, oktahidroizochinolinilas, oksazolidinilas, oksazolilas, fenantridinilas, fenantrolinilas, fenarsazinilas, fenazinilas, fenotiazinilas, fenoksatiinilas, fenoksazinilas, ftalazinilas, piperazinilas, piperidinilas, pteridinilas, purinilas, piranilas, pirazinilas, pirazolidinilas, pirazolinilas, pirazolilas, piridazinilas, piridinilas, piridilas, pirimidinilas, pirolidinilas, pirolinilas, pirolilas, chinazolinilas, chinolinilas, chinoksalinilas, chinuklidinilas, karbolinilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidroizochinolinilas, tetrahidrochinolinilas, tetrazolilas, tiantrenilas, tiazolilas, tienilas, tiofenilas, triazinilas, ksantenilas.

Čia apibūdintų sintezės metodų reakcijas geriausia vykdyti esant tinkamai bazei; šia tinkama baze gali būti įvairios bazės, kurių buvimas reakcijos metu palengvina norimo produkto sintezę. Tinkamas bazes gali pasirinkti patyręs organinės sintezės specialistas. Tinkamomis bazėmis yra (bet jomis neapsiribojama) neorganinės bazės, tokios kaip šarminio metalo, žemės šarminio metalo, talio ir amonio hidroksidai, alkoksidai, fosfatai ir karbonatai, kaip antai natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio karbonatas, kalio karbonatas, cezio karbonatas, talio hidroksidas, talio karbonatas, tetra-n-butilamonio karbonatas ir amonio hidroksidas. Tinkamomis bazėmis taip pat yra organinės bazės, įskaitant (bet neapsiribojant) alifatinius aminus, tokius kaip trialkilaminai, dialkilaminai ir monoalkilaminai, N,N-diizopropiletilaminas, N,N-dietilcikloheksilaminas, N,N-dimetilcikloheksilaminas, N,N,N'-trietilendiaminas, N,N-dimetiloktilaminas, 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-enas (DBN), 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanas (DABCO), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-enas (DBU) ir tetrametiletilendiaminas (TMEDA); ir aromatiniai aminai, tokie kaip piridinas ir

pakeisti piridinais, kaip antai N,N-dimetilaminopiridinas (DMAP), 4-pirolidinopiridinas, 4-piperidinopiridinas.

Čia naudojamas terminas "racemizacijos agentas" reiškia bet kokią bazę, kuri yra pakankamai stipri, kad jos sukeliamas chiralinio centro prie pažymėto (I) formulės junginių beta anglies atomo racemizacijos greitis atitiktų arba viršytų fermentinės hidrolizės greitį. Racemizacijos agentų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) trimetilaminas, trietilaminas, tripropilaminas, tributilaminas, trioktilaminas, N,N-diizopropiletilaminas, N,N-dietilcikloheksilaminas, N,N-dimetilcikloheksilaminas, N,N,N'-trietilendiaminas, N,N-dimetiloktilaminas, 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-enas (DBN), 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanas (DABCO), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-enas (DBU), tetrametiletilendiaminas (TMEDA), piridinas ir pakeisti piridinais, kaip antai N,N-dimetilaminopiridinas (DMAP), 4-pirolidinopiridinas ir 4-piperidinopiridinas.

Čia apibūdintų sintezės metodų reakcijos gali būti vykdomos, pridėjus tinkamos rūgšties, norint nustatyti arba palaikyti tinkamą bazinį pH, ypač nesant buferio; tokia tinkama rūgštimi yra įvairios rūgštys, kurioms esant palengvinama norimo produkto sintezė. Tinkamas rūgštis gali pasirinkti patyręs organinės sintezės specialistas. Tinkamomis rūgštimis yra (bet jomis neapsiribojama) organinės rūgštys, kaip antai acto rūgštis, ir neorganinės rūgštys, kaip antai HCl, HBr ir H_3PO_4 .

Čia naudojamas terminas "hidrolazė" arba "lipazė" reiškia fermentą, galintį hidrolizuoti (I) formulės junginius, kurie yra pakeisto izoksazolin-5-ilacetato tioesteriais, iki atitinkamų pakeistų izoksazolin-5-ilkarboksirūgščių. Be to, "hidrolazė" arba "lipazė" yra selektyvi junginiams, turintiems chralinius centrus beta padėtyje tioesterio grupės atžvilgiu, kaip parodyta (I) formulės junginiuose. Laikoma, kad ši lipazė, būdama selektyvi vienam stereoizomerų mišinio chraliniam centrui, gali pasirinkti arba (R) arba (S) enantiomerą beta padėtyje tioesterio grupės atžvilgiu, kaip parodyta (I) formulės junginiuose. Be to, hidrolazė arba lipazė tirpale gali būti homogeninė su (I) formulės junginių substratais arba tirpale ji gali būti heterogeninė, pavyzdžiui, imobilizuota ant inertinės netirpios medžiagos. Ši hidrolazė arba lipazė gali

būti liofilizato formos, išdžiovinta išpurškiant arba išdžiovinta šildant, o taip pat suspenduotos arba imobilizuotos formos.

Fermentų, galinčių hidrolizuoti (I) formulės junginius šio išradimo būde, pavyzdžiais gali būti *Candida*, *Pseudomonas*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Bacillus*, *Streptomyces*, *Geotrichum* ir *Chromobacterium* genties mikrobinės ir bakterinės hidrolazės arba lipazės, o taip pat fermentai iš gyvūnų audinių.

Prekybinių hidrolazių arba lipazių, kurios tinka naudoti šiame išradime, pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) Amano AK (*Pseudomonas sp.*), Amano PS30 (*Pseudomonas sp.*), Amano FAP (*Rhizopus javanicus*), Amano AY 30 (*Candida cylindracea*), Amano L (*Candida lipolytica*), Amano AP12 (*Aspergillus niger*), Amano proteazė N (*Bacillus subtilis*), chimotripsinas, subtilizinas, termitazė (*Thermoactinomyces vulgaris*), acetilcholinesterazė, elektrinio ungurio acetilcholinesterazė, kiaulės kepenų esterazė, cholesterolesterazė, kiaulės kasos lipazė, triušio kepenų esterazė ir hidrolazės iš *Geotrichum candidum*, *Rhizopus nigricans*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus oryzae*, *Streptomyces griseus*, *Aspergillus saitoi*, *Aspergillus niger*, *Mucor miehei* ir *Chromobacterium viscosum*.

Čia naudojamas terminas "dinaminis perskyrimas" reiškia procesą, kurio sąlygomis fermentas pasirenka vieną stereoizomerų mišinio stereoizomerą ir jį hidrolizuoja labiau nei jo optinį izomerą, tuo tarpu kai kitas optinis izomeras yra tuo pačiu metu racemizuojamas į fermento pasirenkamą stereoizomerą. Vykiant perskyrimo reakciją tokiomis sąlygomis galima didesnė nei 51 % stereoizomerų mišinio, kaip pradinės medžiagos, konversija į vieno stereoizomero produktą, esant didesniai nei 80 % optiniam grynumui. Pavyzdžiui, iš racematų stereoizomerinio mišinio bus gaunamas (R) izomerinis produktas didesne nei 51 % išeiga, esant didesniai nei 80 % optiniam grynumui, tuo tarpu (S) izomerinis reagentas racemizuosis į (R) izomerinį reagentą. Tokiu būdu racemizacija yra sujungta su fermentiniu perskyrimu.

Čia naudojamas terminas "optinis grynumas" arba "enantimerinis grynumas" taikomas tik chiraliniam centrui, pagal kurį vykdomas išradime

aprašomas perskyrimas, ir yra išreiškiamas (R) arba (S) izomerinio produkto molekulių procentais, skaičiuojant pagal bendrą (R) ir (S) izomerinių produktų molekulių kiekį. Pavyzdžiui ir be apribojimų, (R)-(II) formulės junginio 80 % optinis grynumas reiškia, kad yra 80 % (R)-(II) izomero išeiga su 20 % (S)-(II) izomero išeiga.

Čia pateiktų sintezės metodų reakcijos yra vykdomos tinkamuose tirpikliuose, kuriuos gali lengvai pasirinkti patyręs organinės sintezės specialistas; tokiu tinkamu tirpikliu paprastai yra bet koks tirpiklis, kuris nereaguoja su pradinėmis medžiagomis (reagentais), tarpinėmis medžiagomis arba produktais temperatūrose, kuriose vykdomos reakcijos, t.y. temperatūrose, kurios yra nuo tirpiklio užšalimo temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros. Duota reakcija gali būti vykdoma viename tirpiklyje arba daugiau nei vieno tirpiklio mišinyje. Priklausomai nuo konkrečios reakcijos stadijos, kiekvienai konkrečiai reakcijos stadijai gali būti pasirenkami tinkami tirpikliai. Duota reakcija taip pat gali būti vykdoma bifazinėje sistemoje, kurioje vyksta dominančių substratų racemizacija.

Tinkamais halogenintais tirpikliais yra: anglies tetrachloridas, bromdichlormetanas, dibromchlormetanas, bromoformas, chloroformas, bromchlormetanas, dibrommetanas, butilo chloridas, dichlormetanas, tetrachloretilenas, trichloretilenas, 1,1,1-trichlorešanas, 1,1,2-trichlorešanas, 1,1-dichlorešanas, 2-chlorpropanas, heksafluorbenzenas, 1,2,4-trichlorbenzenas, o-dichlorbenzenas, chlorbenzenas, fluorbenzenas, fluortrichlormetanas, chlortrifluormetanas, bromtrifluormetanas, anglies tetrafluoridas, dichlorfluormetanas, chlordinfluormetanas, trifluormetanas, 1,2-dichlortetrafluorešanas ir heksafluorešanas.

Tinkamais eterių tipo tirpikliais yra: dimetoksimetanas, tetrahidrofuranas, 1,3-dioksanas, 1,4-dioksanas, furanas, dietilo eteris, etilenglikolio dimetilo eteris, etilenglikolio dietilo eteris, dietilenglikolio dimetilo eteris, dietilenglikolio dietilo eteris, trietilenglikolio dimetilo eteris arba t-butilmetilo eteris.

Tinkamais protoniniais tirpikliais, kaip pavyzdžiai ir be apribojimų, gali būti vanduo, metanolis, etanolis, 2-nitroetanolis, 2-fluoretanolis, 2,2,2-

trifluoretanolis, etilenglikolis, 1-propanolis, 2-propanolis, 2-metoksietanolis, 1-butanolis, 2-butanolis, i-butilo alkoholis, t-butilo alkoholis, 2-etoksietanolis, dietilenglikolis, 1-, 2- arba 3-pentanolis, neo-pentilo alkoholis, t-pentilo alkoholis, dietilenglikolio monometilo eteris, dietilenglikolio monoetilo eteris, cikloheksanolis, anizolas, benzilo alkoholis, fenolis arba glicerolis.

Tinkamais aprotoniniais tirpiklais, kaip pavyzdžiai ir be apribojimų, gali būti tetrahidrofuranas (THF), dimetilformamidas (DMF), dimetilacetamidas (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonas (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinonas (DMI), N-metilpirolidinonas (NMP), formamidas, N-metilacetamidas, N-metilformamidas, acetonitrilas, dimetilsulfoksidas, propionitrilas, etilformiatas, metilacetatas, heksachloracetonas, acetonas, etilmetilketonas, etilacetatas, sulfolanas, N,N-dimetilpropionamidas, tetrametilkarbamidas, nitrometanas, nitrobenzenas arba heksametilfosforamidas.

Tinkamais baziniais tirpikliais yra: 2-, 3- arba 4-pikolinas, pirolas, pirolidinas, morfolinas, piridinas arba piperidinas.

Tinkamais angliavandenilių tipo tirpikliais yra: benzenas, cikloheksanas, pentanas, heksanas, toluenas, cikloheptanas, metilcikloheksanas, heptanas, etilbenzenas, m-, o- arba p-ksilenas, oktanas, indanas, nonanas arba naftalenas.

Laikoma, kad čia naudojamas terminas "tinkamas tirpiklis" apima vandenį ir vandens mišinius su organiniu tirpikliu, kuriuose organiniu tirpikliu gali būti tinkamas halogenintas tirpiklis, tinkamas eterio tipo tirpiklis, tinkamas protoninis tirpiklis, tinkamas aprotoninis tirpiklis, tinkamas bazinis tirpiklis arba tinkamas angliavandenilių tipo tirpiklis. Jeigu yra naudojami vandens ir organinio tirpiklio mišiniai, tinkamiausiais organiniais tirpikliais yra acetonitrilas, toluenas, ksilenas, eteris arba alkoholis, toks kaip metanolis, etanolis, n-propanolis arba izopropanolis, n-butanolis, antrinis butanolis, tret-butanolis. Jeigu yra naudojami organiniai tirpikliai, bendras organinio tirpiklio kiekis mišinyje gali būti 0-50 % ribose alkoholiams ir 0-95 % ribose - ne alkoholiams. Tirpiklių mišinys gali būti bifazinis (I) formulės junginių reakcijai palengvinti.

Laikoma, kad čia naudojamas terminas "buferis" apima porą konjuguota rūgštis/bazė, kuri, jeigu ji ištirpinta tinkamame tirpiklyje, padeda sulaikyti tinkamo tirpiklio pH pasikeitimą, atsirandantį dėl rūgščių arba bazių pridėjimo, arba dėl praskiedimo. Konjuguotos rūgštys/bazės poras, galinčias veikti kaip tinkami buferiai pH intervale nuo maždaug 8 iki maždaug 11, gali pagaminti patyręs specialistas iš junginių, kurie apima (bet neapsiriboja) karbonatus, kaip antai Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 ir KHCO_3 ; fosfatus, kaip antai Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , K_3PO_4 , K_2HPO_4 ir KH_2PO_4 ; boratus, natrio 5,5-dietilbarbitūratą, glicilgliciną, etanolaminą, dietanolaminą, 2,5-dimetilimidazolą, pirofosforo rūgštį, tris(hidroksimetil)aminometaną, N-((trishidroksimetil)metil)-gliciną, 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinpropansulfonrūgštį, 2-amino-2-metil-1,3-propandiolį, 2-amino-2-etil-1,3-propandiolį, 2-amino-2-metil-1-propanolį, N,N-(bis-2-hidroksimetil)gliciną, gliciną, 2-(cikloheksilamino)etansulfonrūgštį, trimetilaminą ir etilendiaminą.

Čia naudojamas terminas "paviršinio aktyvumo medžiaga" apima anijoninius, katijoninius ir nejoninius paviršiaus aktyvius agentus. Tinkamų paviršinio aktyvumo medžiagų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) tulžies rūgštys druskos, dioktilnatrio sulfosukcinatas, diosgeninas, sarkosilas, natrio dodecilsulfatas, cetilpiridinio chloridas, cetiltrimetilamonio bromidas, 3-[(3-cholamidopropil)dimetilamonio]-1-propansulfonatas, N,N-dimetildodecilamino-N-oksidas, oktilgliukozidas, polioksietileno (PEG) alkoholiai, tokie kaip PEG(23) laurilo alkoholis, PEG(10) cetilo alkoholis, PEG(20) cetilo alkoholis, PEG(9-10) lauril-miristilo alkoholis ir PEG(17) cetilstearilo alkoholis; ir junginiai, paprastai vadinami tarpfaziniais agentais, tokie kaip benziltrimetilamonio chloridas ir trikaprilmetilamonio chloridas. Papildomais tinkamų paviršinio aktyvumo medžiagų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) polioksietileno (PEG) junginiai, tokie kaip PEG-*p-t*-oktilfenolio dariniai, kaip antai Triton[®] X-45 (PEG(5)-*p-t*-oktilfenolis), Triton[®] X-114 (PEG(7-8)-*p-t*-oktilfenolis), Triton[®] X-100 (PEG(9-10)-*p-t*-oktilfenolis), Triton[®] X-102 (PEG(12-13)-*p-t*-oktilfenolis), Triton[®] X-165 (PEG(16)-*p-t*-oktilfenolis), Triton[®] X-305 (PEG(30)-*p-t*-oktilfenolis) ir PEG(9)-*p-t*-oktilfenolis; PEG(9-10)-nonilfenolis, žinomas kaip Triton[®] N-101; PEG sorbitolio esteriai,

žinomi kaip Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60 ir Tween® 80; polioksipropilen-PEG-esteriai, žinomi kaip Pluronic® L64 ir Pluronic® L68; ir Triton® A 20.

Čia naudojamas terminas “aminorūgštis” reiškia organinį junginį, turintį ir bazinę aminogrupę, ir rūgštinę karboksigrupę. Šis terminas apima gamtines aminorūgštis, modifikuotas ir neįprastas aminorūgštis, o taip pat aminorūgštis, kurios yra žinomos kaip atsirandančios biologiškai laisvoje arba surištoje formoje, bet jų paprastai nebūna baltymuose. Šis terminas apima modifikuotas ir neįprastas aminorūgštis, tokias kaip aminorūgštys, aprašytos, pavyzdžiui, Roberts and Vellaccio (1983) *The Peptides*, 5: 342-429, kuris duodamas kaip literatūros šaltinis. Modifikuotos arba neįprastos aminorūgštys, kurios gali būti naudojamos šio išradimo praktikoje, yra (bet jomis neapsiribojama) D-aminorūgštys, hidroksilizinas, 4-hidroksiprolinas, N-Cbz-blokuota aminorūgštis, ornitinas, 2,4-diaminosviesto rūgštis, homoargininas, norleucinas, N-metilaminosviesto rūgštis, naftilalaninas, fenilglicinas, β-fenilprolinas, tret-leucinas, 4-aminocikloheksilalaninas, N-metilnorleucinas, 3,4-dehidroprolinas, N,N-dimetilaminoglicinas, N-metilaminoglicinas, 4-aminopiperidin-4-karboksirūgštis, 6-aminoheksano rūgštis, trans-4-(aminometil)-cikloheksankarboksirūgštis, 2-, 3- ir 4-(aminometil)benzenkarboksirūgštis, 1-aminociklopentankarboksirūgštis, 1-aminociklopropankarboksirūgštis ir 2-benzil-5-aminopentano rūgštis.

Čia naudojamas terminas “aminorūgšties liekana” reiškia tą aminorūgšties (apibūdintos aukščiau) dalį, kuri yra peptide.

Čia naudojamas terminas “peptidas” reiškia junginį, kuris susideda iš dviejų arba daugiau aminorūgščių (apibūdintų aukščiau), kurios yra sujungtos peptidine jungtimi. Terminas “peptidas” taip pat apima junginius, turinčius ir peptidinius ir nepeptidinius komponentus, tokius kaip pseudopeptidas, arba peptidą imituojančias liekanas, arba kitus ne aminorūgščių komponentus. Toks junginys, kuriame yra ir peptidinių, ir nepeptidinių komponentų, taip pat gali būti vadinamas “peptidiniu analogu”.

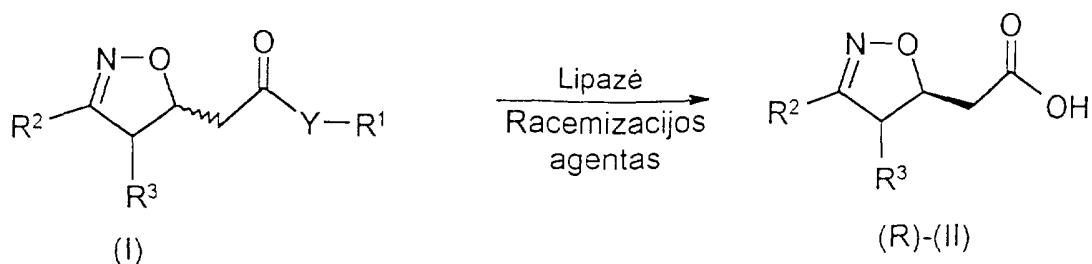
Terminas "peptidinė jungtis" reiškia kovalentinį amidinį ryšį, susidariusį atskilus vandens molekulei nuo vienos aminorūgšties karboksigrupės ir kitos aminorūgšties aminogrupės.

Šiame išradime laikoma, kad jį galima įgyvendinti bent jau daugelio gramų mastu, kilogramų mastu, daugelio kilogramų mastu arba pramoniniu mastu. Daugelio gramų mastu čia laikomas kiekis, kai bent vienos pradinės medžiagos yra 10 gramų arba daugiau, geriau - bent 50 g arba daugiau, dar geriau - bent 100 g arba daugiau. Daugelio kilogramų mastu čia laikomas kiekis, kai naudojama daugiau nei vienas kilogramas bent vienos pradinės medžiagos. Pramoniniu mastu čia laikomas toks kiekis, kuris yra kitoks nei laboratorinis mastas ir kurio pakanka, kad produktas būtų patiekiamas arba klinikiniais tyrimams, arba išdalijamas vartotojams.

Sintezė

Šio išradimo tikslas yra pateikti pakeistų izoksazolinų, kurie yra tinkami vaistų, tokių kaip junginys (X), sintezei, stereoizomerinių mišinių dinaminio perskyrimo būdus. Šio išradimo būdus, imant kaip pavyzdį, bet jų neapribojant, galima geriau suprasti remiantis 1 schema. 1 schemeje detalizuojamas bendras vienstadijinis pakeisto izoksazolin-5-ilacetato tioesterio, kuriame Y yra siera, o chiralinis centras, pagal kurį reikia išskirstyti mišinį, yra beta anglies atomas tioesterio karbonilo grupės atžvilgiu, dinaminio perskyskrymo būdas. Nors 1 schemeje produktu yra parodytas (R) stereoizomeras, kitu atveju taip pat galima gauti (S) stereoizomerą, priklausomai nuo procese naudojamos lipazės arba hidrolazės pasirinkimo. Šis (S) stereoizomeras buvo aprašytas aukščiau kaip (S)-(II) formulės junginiai.

1 schema



1 schema apima (I) formulės junginių stereoizomerinio mišinio fermentinį perskyrimą, gaunant (R)-(II) formulės junginius arba jų druskas. (I) formulės junginių perskyrimas, t.y. vienalaikė racemizacija ir hidrolizė, vykdomas vienoje stadijoje, veikiant (I) formulės junginius tinkama lipaze arba hidrolaze ir racemizacijos agentu bazinio pH sąlygomis. Be to, šiame vienstadijiniame būde gali būti naudojamas buferis, kuris padeda palaikyti bazinį pH, ir/arba paviršinio aktyvumo medžiaga.

Ši stadija yra vykdoma, veikiant (I) formulės junginio stereoizomerinį mišinį tinkamame tirpiklyje, kuriame gali būti ištirpintas tinkamas buferis ir/arba tinkama paviršinio aktyvumo medžiaga, arba jų gali nebūti, tinkama lipaze arba hidrolaze ir racemizacijos agentu, o po to pridedama tinkamos bazės arba rūgšties baziniam pH palaikyti. Reagentų supylimo tvarka nėra lemianti, tiksliai pH turi būti palaikomas pridedant bazės, kad vyktų racemizacija. Pagal bendras nuorodas, šis procesas vykdomas taip: a) supilamas tirpalas su tinkamu buferiu, tinkamu racemizacijos agentu, tinkama paviršinio aktyvumo medžiaga ir baze arba rūgštimi; b) supilamas (I) formulės junginio stereoizomerų mišinio tirpalas; c) supilamas tinkamos lipazės arba hidrolazės tirpalas; d) palaikomas pH maždaug 8,0-11,0 intervale; ir e) kontroliuojamas procesas tol, kol perskyrimas įvyksta. (R)-(II) formulės junginiai gali būti išskiriami iš tirpalo standartiniais apdirbimo būdais, kurių pavyzdys yra parodytas 18 pavyzdyje. Pagal bendras nuorodas, galutinis tirpalas nufiltruojamas kietoms heterogeninėms medžiagoms pašalinti, jeigu tokių medžiagų yra ir jos nėra produktas, po to filtratas parūgštinamas iki pH maždaug 1,0-4,0, kad iškristų į nuosėdas (R)-(II) formulės junginiai. Heterogeninės kietos medžiagos būna tuo atveju, jei pradinės medžiagos nėra gerai tirpios tirpiklyje, jeigu lipazė arba hidrolazė yra imobilizuota ant inertinės netirpios medžiagos arba jeigu, kaip dalis

apdirbimo procedūros, buvo pridėtos kitos netirpios nufiltruojamos medžiagos. Paprastai pageidautina, kad produktas - junginiai (R)-(II) išliktų ištirpę tirpiklyje karboksirūgščių druskų formoje iki parūgštinimo apdirbimo metu.

Pagal bendras nuorodas, pH palaikymas maždaug 8,0-11,0 intervale gali būti atliekamas bet kokiais cheminės sintezės specialistams žinomais būdais. Tokiais būdais yra (bet jais neapsiribojama) bazės pridėjimas automatiniais titratoriais, mechaninis pridėjimas arba pridėjimas rankiniu būdu.

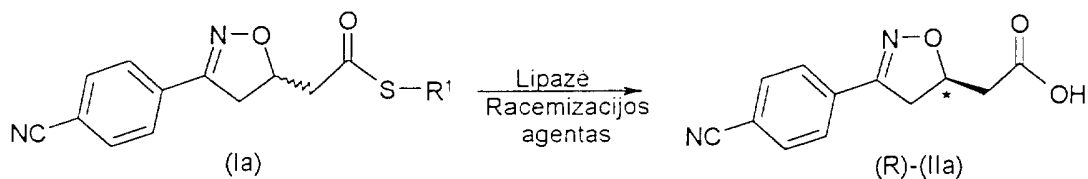
Labiausiai tinkamais tirpikliais yra vanduo ir vandens mišiniai su organiniais tirpikliais. Jeigu yra naudojami vandens ir organinio tirpiklio mišiniai, organiniais tirpikliais gali būti acetonitrilas, toluenas, ksilenas, eteris arba alkoholis, toks kaip metanolis, etanolis, n-propanolis ir izopropanolis. Jeigu yra naudojami organiniai tirpikliai, bendras organinio tirpiklio kiekis mišinyje gali būti 0-95 % ribose, jeigu organinis tirpiklis nėra alkoholis; geriausia, kai alkoholio kiekis yra 0-50 % ribose. Kai yra naudojami organiniai tirpikliai, procesas gali būti vykdomas bifaziniame tirpale.

Specialistams žinomų tioesterinių grupių, kurios efektyviai funkcionuos gaunant (R)-(II) junginį, pasirinkimas yra įvairus. Plačiaja prasme, tinka bet kokia tioesterinė grupė, kuri pasižymi pakankamu sugebėjimu atitraukti elektronus, kad racemizacijos prie beta anglies atomo greitis būtų priimtinas.

Būde pagal 1 schemą (R)-(II) formulės junginių cheminė išeiga gali būti 51-100 % ribose, geriau, kai išeiga yra 75-100 %, ir dar geriau, kai išeiga yra apie 80-100 %. Apart cheminės išeigos, (R)-(II) formulės junginių optinis grynumas gali būti 51-100 % ribose; pageidautinas optinis grynumas yra 80-100 %, dar geriau, kai optinis grynumas yra apie 90-100 %, ir visų geriausia, kai optinis grynumas yra apie 95-100 %.

Šį išradimą, imant kaip pavyzdį bet jo neapribojant, galima toliau pademonstruoti junginio (R)-(IIa) arba jo druskos gavimo būdu, remiantis 2 schema.

2 schema



Ši stadija yra vykdoma, veikiant (Ia) formulės junginio enantiomerų mišinį tinkamame tirpiklyje, kuriame gali būti ištirpintas tinkamas buferis ir/arba tinkama paviršinio aktyvumo medžiaga, arba jų gali nebūti, tinkama lipaze arba hidrolaze ir racemizacijos agentu, o po to pridedama tinkamos bazės arba rūgšties baziniam pH palaikyti. Reagentų supylimo tvarka nėra lemianti, tikrai pH turi būti palaikomas pridedant bazės, kad vyktų racemizacija. Pavyzdžiui, lipazė arba hidrolazė gali būti pridedama į reakcijos mišinį prieš junginį (Ia) arba racemizacijos agentą, ir visos aukščiau paminėtos medžiagos yra tarpusavio kontakte prieš pridedant papildomą bazės kiekį, kad būtų palaikomas bazinis pH proceso metu. Jeigu dedamas buferis arba paviršinio aktyvumo medžiaga, jie gali būti pridedami bet kuriuo metu.

Šis procesas vykdomas aerobinėje arba anaerobinėje atmosferoje, pavyzdžiui, atvirame ore, azoto arba argono atmosferoje.

Pagal bendras nuorodas, šis procesas vykdomas taip: a) supilamas tirpalas su tinkamu buferiu, tinkamu racemizacijos agentu, tinkama paviršinio aktyvumo medžiaga ir baze arba rūgštimi; b) supilamas (Ia) formulės junginio stereoizomerų mišinio tirpalas; c) supilamas tinkamos lipazės arba hidrolazės tirpalas; d) palaikomas pH maždaug 8,0-11,0 intervale; ir e) kontroliuojamas procesas tol, kol perskyrimas įvyksta. (R)-(IIa) formulės junginys gali būti išskiriamas iš tirpalo standartiniais apdirbimo būdais, kurių pavyzdys yra parodytas 18 pavyzdyje. Pagal bendras nuorodas, galutinis tirpalas nufiltruojamas kietoms heterogeninėms medžiagoms pašalinti, po to filtratas parūgštinamas iki pH maždaug 1,0-4,0, kad iškristų į nuosėdas junginys (R)-(IIa).

Labiausiai tinkamais tirpikliais yra vanduo ir vandens mišiniai su acetonitrilu, toluenu, ksilenu, eteriu, metanoliu, etanoliu, n-propanoliu arba izopropanoliu. Jeigu yra naudojami organiniai tirpikliai, bendras organinio

tirpiklio kiekis mišinyje gali būti 0-50 % ribose alkoholiams ir 0-95 % ribose - ne alkoholiams. Visų geriausias tirpiklis yra vanduo.

Tinkamiausias pH šiam būdui įgyvendinti yra apie 8,0-11,0. Geriau, kai pH intervalas yra 8,5-10,0, ir visų geriausia, kai pH yra 8,5-9,5 ribose.

Buferis gali būti, arba jo gali nebūti; o kai jis yra dedamas, jį nesunkiai pasirinks specialistas. Labiausiai tinkami junginiai šio gavimo būdo buferiui pagaminti yra natrio arba kalio divandenilio fosfatas.

Labiausiai tinkama paviršinio aktyvumo medžiaga yra Triton[®] X-100, žinoma kaip PEG(9-10) *p-t*-oktilfenolis; jos pridedamas kiekis yra 0-1 gramas Triton[®] X-100 kiekvieniems 5 gramams (I) formulės junginio.

Labiausiai tinkamos lipazės arba hidrolazės šiam būdui yra prekybiniai fermentai, gaunami iš prekybinių šaltinių ir naudojami be papildomo gryninimo; jų pavyzdžiais yra Amano PS30 ir Amano AK. Tinkamesnis yra Amano PS30.

Pageidautinai racemizacijos agentais šiam būdui įgyvendinti yra trimetilaminas ir trietilaminas. Tinkamiausias yra trimetilaminas. Geriausias tinkamų racemizacijos agentų koncentracijų intervalas šiame būde yra apie 0,5-10 ekvivalentų racemizacijos agento vienam ekvivalentui substrato; geriausia 2 ekvivalentai racemizacijos agento vienam ekvivalentui substrato.

Tinkamiausios bazės šiam gavimo būdui yra natrio hidroksidas ir kalio hidroksidas.

Pageidautinas temperatūrų intervalas šiam procesui yra maždaug 30-60 °C, geriau - 35-50 °C, dar geriau - 38-43 °C.

Prekybinio fermento masės santykis su substrato mase gali būti maždaug nuo 1:1 iki 1:500. Pageidautinas prekybinio fermento masės santykis su substrato mase yra 1:100; geriau - 1:20, dar geriau - 1:10. Šiam santykiui įtakos turi veiklaus fermento procentinis kiekis prekybiniame preparate.

Tinkamiausias reakcijos laikas yra proceso parametras, kuris priklauso nuo reagentų koncentracijos, temperatūros, pH ir norimos gauti išeigos. Paprastai reakcija yra įvykdoma per 10-150 val., geriausias laikas yra 30-40 val.

Būde pagal 2 schemą (R)-(IIa) junginio cheminė išeiga gali būti 51-100 % ribose, geriau, kai išeiga yra 75-100 %, ir dar geriau, kai išeiga yra apie 80-100 %. Apart cheminės išeigos, (R)-(IIa) junginio optinis grynumas gali būti 51-100 % ribose; pageidautinas optinis grynumas yra 80-100 %, dar geriau, kai optinis grynumas yra apie 90-100 %, ir visų geriausia, kai optinis grynumas yra apie 95-100 %.

Tinkamiausia atmosfera šiam būdai įgyvendinti yra azoto atmosfera.

Šiame būde galimų naudoti maišymo būdų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) fizinis arba mechaninis maišymas, leidimas per tirpalą nereaktingų dujų arba reaktoriaus indo sukimas apie ašį. Tinkamiausias būdas yra maišymas maišikliu.

Šio išradimo junginiai gali būti pagaminami įvairiais būdais, gerai žinomais organinės sintezės specialistams. Šio išradimo junginius galima susintetinti, naudojant žemiau aprašytus būdus kartu su organinėje sintezėje žinomais būdais arba jų variacijomis, kurios yra suprantamos šios srities specialistams. Tinkamiausiais būdais yra (bet jais neapsiribojama) žemiau aprašyti būdai.

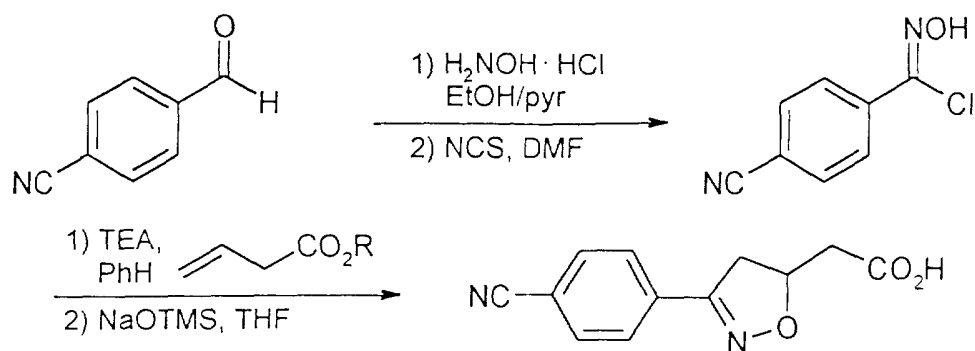
Visi čia cituojami literatūros šaltiniai yra pridedami pilnoje apimtyje.

Aprašyme naudojami tokie sutrumpinimai:

DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamidas,
DBU:	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-enas,
EtOH:	etilo alkoholis,
NaOTMS:	natrio trimetilsilanolatas,
NCS:	<i>N</i> -chlorsukcinimidas,
pyr:	piridinas,
TEA:	triethylaminas ir
THF:	tetrahidrofuranas.

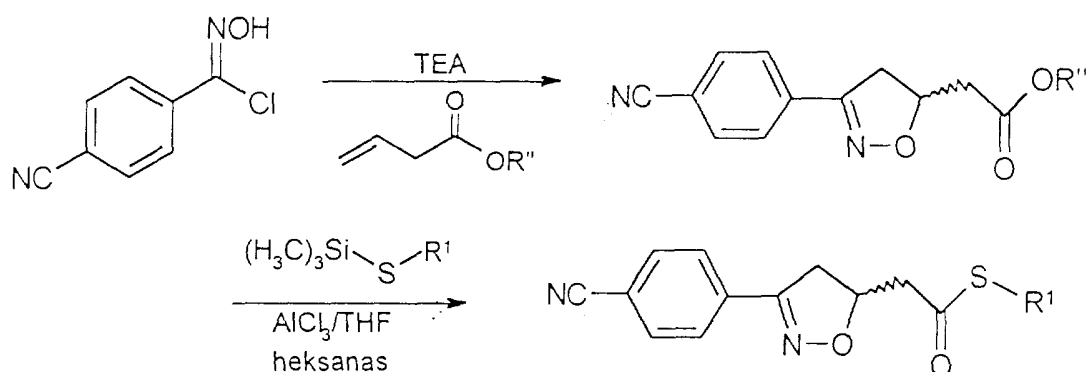
Šio išradimo junginių sintezė yra paremta nitrilo oksidų dipoliniu cikloprijungimu prie atitinkamo dipoliarofilo; tai yra pagrindinė sintezės stadija (1,3-dipolinio cikloprijungimo chemijos apžvalgą žr. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (Padwa, ed), Wiley, New York, 1984; Kanemasa and Tsuge, *Heterocycles*, 1990, 30, 719). 3 schemeje parodyta viena sintezės seka (Ia) junginiui gauti ir ji yra pritaikoma šio išradimo (I) formulės junginiams. Atitinkamai pakeistas hidroksilaminas yra veikiamas NCS DMF pagal Liu, et al. (*J. Org. Chem.* 1980, 45, 3916) metodą. Susidaręs hidroksiminoilchloridas po to yra dehidrohalogeninamas *in situ*, naudojant trietilaminą, susidarant nitrilo oksidui; su juo atliekamas 1,3-dipolinis cikloprijungimas prie reikiamai pakeisto alkeno ir gaunamas izoksazolinas. Kitu atveju, oksimas gali būti oksidaciškai chlorinamas, dehidrochlorinamas, ir susidaręs nitrilo oksidas gaudomas tinkamu alkenu tarpfazinėmis sąlygomis pagal Lee (*Synthesis*, 1982, 508) metodą. Tarpiniai junginiai, turintys šarmams jautrią funkcinę grupę, tokią kaip nitrilo, gali būti deesterinami, esant puikiam chemoselektyvumui, panaudojus natrio trimetilsilanolatą, pagal Laganis and Ehenard (*Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5831).

3 schema



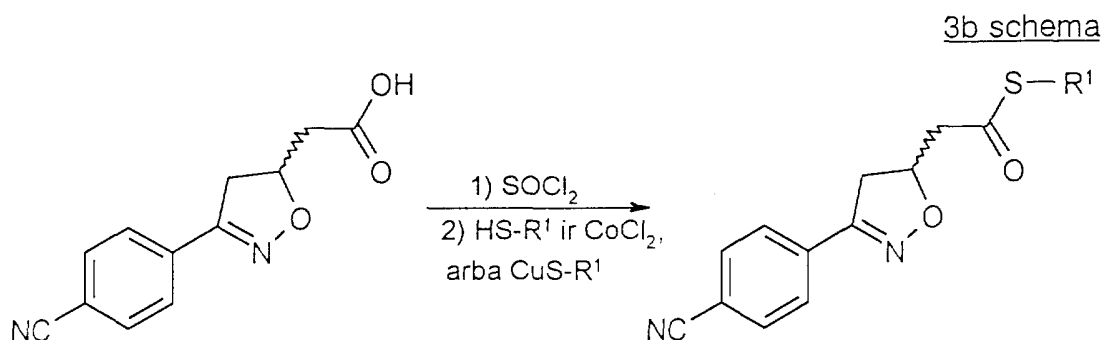
Kitu atveju, tarpinio hidroksiminoilchlorido iš 3 schemos dipolinis cikloprijungimas gali būti vykdomas prie tinkamai pakeistų alkenų alkilesterių (3a schema). 3-Buteno rūgšties oksoesteriai gali būti pagaminami iš pradžių paverčiant chloranhidridu pagal Marson et al. (*J. Org. Chem.*, 1994, 59, 291) metodą, o po to kondensuojant su norimu alkoholiu. Po to šis junginys veikiamas anksčiau aprašytomis izoksazolinų ciklizacijos sąlygomis, susidarant žiedui, o po to paverčiamas tioesteriu, panaudojant oksoesterio reakciją su (alkiltio)trimetilsilanu, pagamintu pagal Aizpurua et al (*Can. J. Chem.*, 1984, 62, 336) metodą, ir aluminio trichloridu tetrahidrofurane pagal Mukaiyama et al. (*Chem. Lett.*, 1974, 187).

3a schema

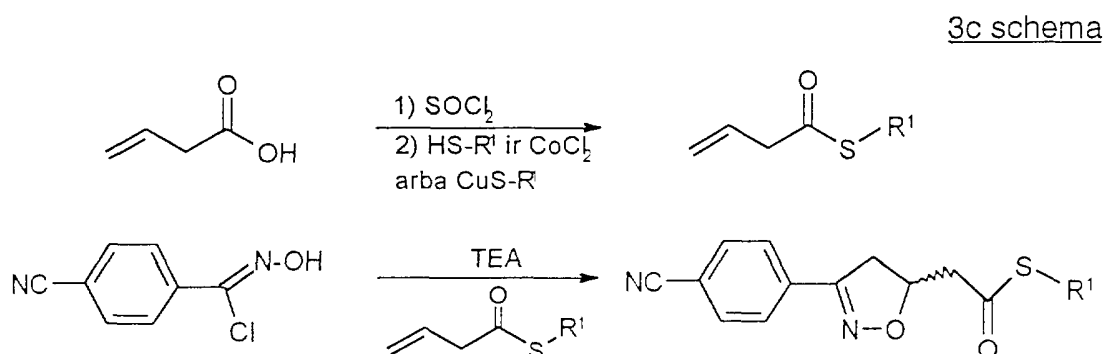


Kitas tioesterių gavimo būdas susijęs su oksazolino pakaitą turinčios karboksirūgšties (pagamintos pagal 3 schemą arba panaudojant 3 schemos tarpinio hidroksiminoilo chlorido ciklinio prijungimo prie 3-butenų rūgšties reakciją) chloranhidrido kondensacija arba su norimo tiolio vario druska

(druska pagaminama pagal Adams et al. (*Org. Syn.*, 1962, 42, 22)) pagal Reissig and Scherer (*Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 4259) metodą, arba su tioliu, katalizatoriumi naudojant kobalto(II) chloridą, pagal Ahmad and Iqbal (*Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 3791) metodą (3b schema).



Ciklinis prijungimas taip pat gali būti vykdomas su buteno rūgšties tioesteriu, kaip parodyta 3c schemeje, panaudojant panašias į aukščiau aprašytas chemines reakcijas.



Suprantama, kad šios srities specialistas gali pagaminti (I) formulės pakeistus izoksazolinus iš aldehydinę grupę turinčių pradinių medžiagų metodais, panašiais į 3 schemeje aprašytus ir pavyzdžiais pailiuotus metodus, arba bet kokiais kitais įvairiais literatūroje paskelbtais metodais. Izoksazolinų pavyzdžiai arba izoksazolinų gavimo būdai yra aprašyti (bet jais neapsiribojama) US 4,970, US 5,489,562, US 4,256,898, US 4,933,464, US 952,700, PCT tarptautinėje publikacijoje WO 95/14681, PCT tarptautinėje publikacijoje WO 95/14680 ir PCT tarptautinėje publikacijoje WO 95/24398. Papildomus publikuotus izoksazolinų arba izoksazolinų gavimo būdų pavyzdžius galima rasti *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost ed.)

Pergamon Press, New York, 4, 1991 ir *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Five and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen* (Wiley ed.) Interscience Publishers, J. Wiley & Sons, New York, 1962.

Toliau duodami pavyzdžiai yra laikomi skirtais šiam išradimui pailiustruoti. Šie pavyzdžiai yra pateikti išradimui paaiškinti ir neturi būti priimami kaip apribojantys jo apimtį.

HPLC A SĄLYGOS

25 cm x 4,6 cm Zorbax® RXC8 kolonėlė, 40 °C temperatūra (Rockland Technology Inc.); 280 nm; tirpiklių sistema: A yra 0,1 % trifluoracto rūgštis vandenyje, B yra 20 % trifluoracto rūgštis acetonitrile, A/B santykis yra 80/20, kai T = 0 min, 25/75 - kai T = 10 min, 80/20 - kai T = 20 min; 1,00 ml/min; 2,0 µl ~1 mg/1,0 ml koncentracijos tirpalo injekcija.

HPLC B SĄLYGOS

25 cm x 4,6 cm Bakerbond Chiralcel® OJ 10 µm kolonėlė Daicel Chemical Industry Limited); 38 °C temperatūra; 280 nm; tirpiklių sistema yra etanolis/heksanas/trifluoracto rūgštis (20/85/0,25); 2,0 µl ~1 mg/1,0 ml koncentracijos tirpalo injekcija; 0,90 ml/min.

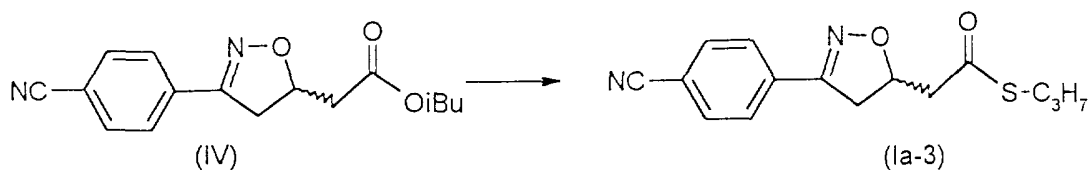
HPLC C SĄLYGOS

Tokios pačios kaip ir HPLC B SĄLYGOS, išskyrus tai, kad etanolio/heksano/trifluoracto rūgšties santykis yra 60/40/0,25, o srauto greitis yra 0,50 ml/min.

HPLC D SĄLYGOS

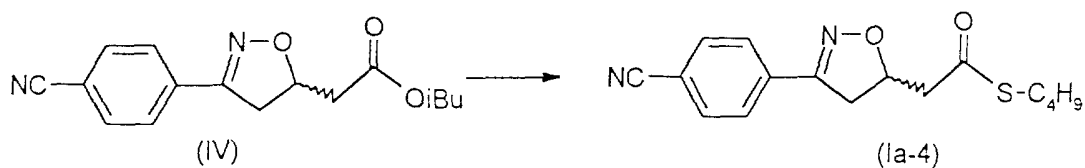
Bakerbond Chiralcel® AS (250x4,6 mm; 10 mikronų dalelės) 25 °C temperatūra; 280 nm; tirpiklių sistema: 85 % anglies dioksidas, 15 % etanolis, turintis 1 % (pagal tūrį) trifluoracto rūgšties; slėgis: 200 atm.; srauto greitis 1,0 ml/min.; 5 µl ~1 mg/1 ml koncentracijos tirpalo injekcija. Sulaikymo laikai: (R)-(IIa) - 11,6 min; (S)-(IIa) - 14,0 min; (S)-(IV) - 7,4 min; (R)-(IV) - 6,7 min.

1 pavyzdys

Junginio Ia, kuriame R¹ yra n-propilas, gavimas

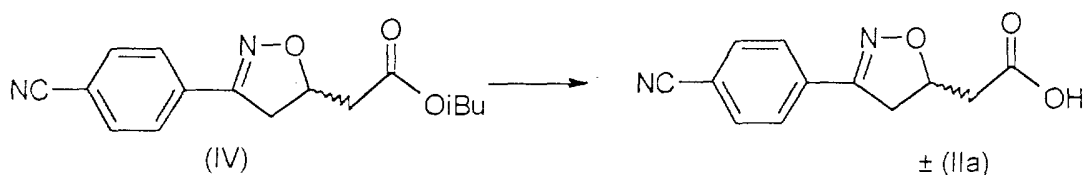
Į 1-propantolio (98,0 g, 1,29 mol) ir THF (850 ml) tirpalą 4 °C temperatūroje pridedama 2,6 M heksililčio tirpalo heksanuose (500 ml, 1,30 mol), palaikant temperatūrą <15 °C. Temperatūra sumažinama iki 4 °C ir pridedama chlortrimetilsilano (175 ml, 1,38 mol), palaikant temperatūrą <15 °C. Suspensija sušildoma iki kambario temperatūros, nufiltruojama ir kietos medžiagos plaunamos 1:1 THF/heksanais (100 ml). Filtratas atšaldomas iki 10 °C ir pridedama aliuminio chlorido (120 g, 0,70 mol), palaikant temperatūrą <21 °C. Pridėjus junginio (IV) (200,0 g, 0,70 mol), suspensija pavirinama su grįžtamu šaldytuvu 20 min. ir virinama tol, kol HPLC (A sąlygos) rodo, kad reakcija įvyko (po 50 min.). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 16 °C. Pridedama vandens (850 ml) <30 °C temperatūroje, po to tolueno (525 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas toluenu (100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniui (3 x 400 ml), nufiltruojama ir pašildoma iki 40 °C. Pridedama heptano (1300 ml) 38-40 °C temperatūroje, kad išsikristalintų tioesteris. Suspensija atšaldoma iki 4 °C, palaikoma 3 val, nufiltruojama, ir kietos medžiagos plaunamos heptanu. Išdžiovinus kristalus, gaunamas junginys (Ia-3) (189,5 g, 94 %), kuris yra gelsvos kietos granulės. Analitinis mėginys buvo pagamintas perkristalinant iš etilacetato/heptano. Lyd. temp. 67,1-68,2 °C; ¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz): 1,00 (t, 3H), 1,50-1,70 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,50-3,60 (dd, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 7,60-7,80 (m, 4H). Analizė: išskaičiuota pagal C₁₅H₁₆N₂O₂S (288,33): C 62,48; H 5,59; N 9,71; S 11,11; rasta: C 62,38; H 5,58; N 9,67; S 11,03. DSGMS (NH₃-Cl) m/z 289,101399 (M+H), išskaičiuota pagal C₁₅H₁₆N₂O₂S 289,101075.

2 pavyzdys

Junginio Ia, kuriame R¹ yra n-butilas, gavimas

Naudojant tokią pačią, kaip ir 1 pavyzdyje, metodiką, junginys (IV) (11,5 g, 40,0 mmol) veikiamas AlCl_3 (6,8 g, 52 mmol) ir n-butiltiotrimetilsilanu (pagamintu panašiu būdu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, iš 1-butantolio), ir gaunamas n-butiltioesteris (Ia-4) (10,6 g, 88 %), kuris yra balta kietą medžiaga. Analitinis mėginys buvo pagamintas perkristalinant iš etilacetato/heptano. Lyd. temp. 61,8-69,0 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,73 (kv, 4H), 5,3-5,1 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,3-3,0 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 3H), 1,55 (kv, 2H), 1,38 (h, 2H), 0,92 (t, 3H). Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (302,34): C 63,55; H 6,00; N 9,26; S 10,60; rasta: C 63,62; H 5,89; N 9,20; S 10,63. DSGMS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z 303,116758 (M+H), išskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 303,116725.

3 pavyzdys

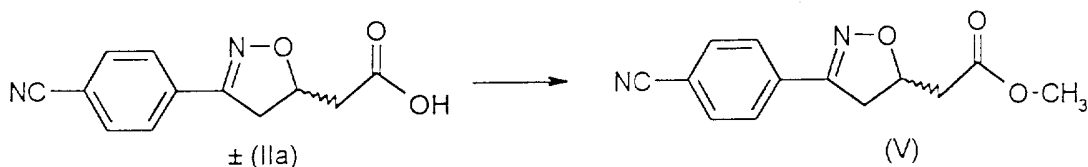
Junginio $\pm$ (IIa) gavimas iš junginio (IV)

Junginio (IV) (5,64 g, 19,70 mmol), ličio hidroksido monohidrato (0,92 g, 21,93 mmol), metanolio (10 ml), THF (30 ml) ir vandens (10 ml) tirpalas 0 °C temperatūroje maišomas 130 min, kol HPLC (A sąlygos) parodė, kad hidrolizė įvyko. Mišinys parūgštinamas 1N HCl iki pH 7. Lakios medžiagos nugarinamos vakuumu, o liekana dar parūgštinama iki pH 1 konc. HCl (bendras tūris ~30 ml). Kietos medžiagos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, ir išdžiovinus gaunamas junginys $\pm$ (IIa) (4,42 g, 97 %), kuris yra

gelsvi milteliai. Grynumas ir nechiralinės spektrinės savybės buvo tokios pačios kaip ir junginio (R)-(IIa).

4 pavyzdys

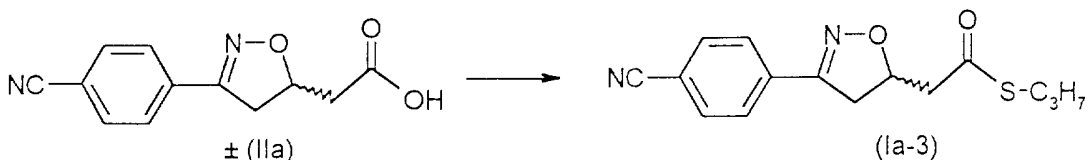
Metilo esterio gavimas iš junginio $\pm$ (IIa)



Junginio $\pm$ (IIa) (4,00 g, 17,4 mmol) suspensija metanolyje (100 ml) 0 °C temperatūroje veikiama tionilo chloridu (2,0 g, 16,8 mmol) ir leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 28 val. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir lieka metilo esteris (V) (4,25 g, 100 %), kuris yra geltoni milteliai.

5 pavyzdys

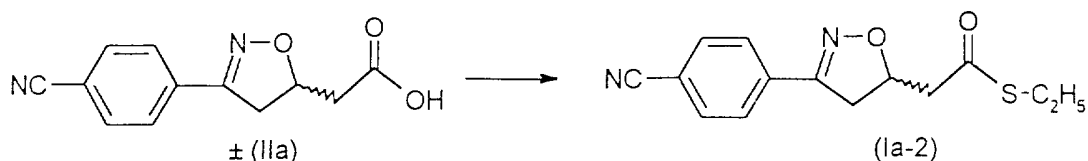
n-Propiltioesterio (Ia-3) gavimas iš junginio $\pm$ (IIa)



Junginio $\pm$ (IIa) (8,0 g, 34,9 mmol), tionilo chlorido (9,6 g, 81 mmol) ir acetonitrilo (100 ml) tirpalas maišomas 50 °C temperatūroje N₂ atmosferoje 0,5 val. Tirpiklis ir tionilo chlorido perteklius nugarinami vakuume, o liekana vėl ištirpinama 100 ml acetonitrilo. Tirpalas veikiamas CuSCH₂CH₂CH₃ (6,2 g, 45,3 mmol), pagaminto panašiu būdu, kaip aprašyta anksčiau butilo analogo atveju (R. Adams et al. *Org. Synth.*, 42, 22), 50 °C temperatūroje N₂ atmosferoje 2 val. Mišinys nugarinamas vakuume iki sausos liekanos. Tirpikliai nugarinami vakuume, gauta ruda kieta medžiaga sumaišoma su etilacetatu (100 ml), ir mišinys nufiltruojamas. Filtratas plaunamas 0,1 N HCl (2x100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir nugarinamas iki sausos liekanos. Gauta kieta medžiaga išdžiovinama vakuume, ir gaunamas (Ia-3) (7,2 g, 72 %), kuris yra geltona kieta medžiaga.

6 pavyzdys

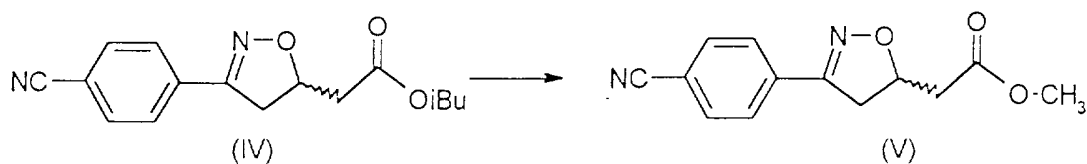
Etiltioesterio (Ia-2) gavimas



Naudojant panašią į 5 pavyzdyje aprašytą metodiką, junginys $\pm$ (IIa) (4,0 g, 17,4 mmol) veikiamas tionilo chloridu (5,2 g, 44 mmol), o po to $\text{CuSCH}_2\text{CH}_3$ (3,2 g, 26 mmol), ir gaunamas tioesteris (Ia-2) (3,1 g, 65 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga. Analitinis mėginys buvo pagamintas, perkristalinant iš etilacetato/heptano. Lyd. temp. 92,0-93,1 °C. ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz): 1,20-1,30 (t, 3H), 2,80-3,0 (m, 3H), 3,10-3,22 (m, 3H), 3,50-3,60 (dd, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 7,70-7,80 (dd, 4H). Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (274,32): C 61,29; H 5,14; N 10,21; S 11,68; rasta: C 61,45; H 5,23; N 10,15; S 11,96. DSGMS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z 275,085274 (M+H), išskaičiuota pagal $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 275,085425.

7 pavyzdys

Metilo esterio (V) gavimas iš junginio (IV)



Junginio (IV) (1,00 g, 3,49 mmol) suspensija metanolyje (10 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas tionilo chloridu (0,31 ml, 4,25 mmol) ir leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 3 dienų lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir gaunamas metilo esteris (V) (0,88 g, 100 %).

8 pavyzdys

Metilo esterio (V) pavertimas į etiltioesterį (Ia-2)

Tai gali būti įvykdoma tokiu pačiu būdu, kaip ir (IV) pavertimas į (Ia-3) 1 pavyzdyje (išeiga 98 %). Grynumas ir spektrinės savybės yra tokios pačios kaip ir 6 pavyzdyje pagaminto etiltioesterio.

9 pavyzdys

Vinilacto rūgšties n-propiltioesterio gavimas

Tionilchlorido (8,4 g, 71 mmol) ir vinilacto rūgšties (5,0 g, 58 mmol) tirpalas maišomas kambario temperatūroje 10 min., po to šildomas 50 °C temperatūroje 4 val. Gautas tirpalas veikiamas bevandeniu CoCl_2 (0,20 g, 1,7 mmol) ir 1-propantioliu (4,8 g, 63 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį azoto atmosferoje. Šis mišinys supilamas į 1:1 vandens:etilacetato mišinį (200 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 15 ml etilacetato. Sumaišytos organinės fazės plaunamos 0,5 M K_2HPO_4 tirpalu (3x50 ml), po to 50 ml vandens. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant heksanu, ir gaunamas vinilacto rūgšties n-propiltioesteris (4,8 g, 57 %), kuris yra bespalvė alyva. ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz): 0,9-1,0 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 2H), 2,8-2,9 (t, 2H), 3,15 (d, 2H), 5,03-5,15 (m, 2H), 5,8-6,0 (m, 1H). Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{OS}$ (144,23): C 58,29; H 8,38; rasta: C 57,93; H 8,03.

10 pavyzdys

Vinilacto rūgšties n-propiltioesterio cikloprijungimas prie p-cianobenzaldehido, susidarant junginiui (Ia-3)

p-Cianobenzaldehido chloroksimo (2,10 g, 11,63 mmol), vinilacto rūgšties propiltioesterio 2,01 g, 12,00 mmol) ir DMF (20 ml) mišinys 0 °C temperatūroje veikiamas trietilamino (1,24 g, 12,25 mmol) tirpalu 4 ml DMF 145 min. Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma dar 1,5 val. Druskos nufiltruojamos ir perplaunamos 5 ml DMF. Filtratas sulašinamas į 160 ml praskiesos HCl, norint nusodinti kietą medžiagą,

atšaldomas iki 4 °C ir nufiltruojama ši kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga išdžiovinama vakuumu, ir gaunamas junginys (Ia-3) (1,95 g, 59 %), kuris yra gelsvos granulės. Grynumas yra panašus, o spektrinės savybės tokios pačios kaip medžiagos, gautos iš (IV).

11 pavyzdys

Metilo esterio (V) gavimas cikloprijungimo būdu

Cikloprijungimas vykdomas taip pat, kaip ir 10 pavyzdyje, išskyrus tai, kad kaip vinilacto rūgšties darinys yra naudojamas metilo 3-butenatas (0,93 g, 9,29 mmol), ir gaunamas metilo esteris (V) (1,39 g, 54 % išeiga, išskaičiuota pagal 76 % produkto grynumą, nustatytą HPLC metodu, A sąlygos). Analitinis mėginys buvo pagamintas, perkristalinant iš etilacetato/heptano. Lyd. temp.: 121,0-123,3 °C; ¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,65 (kv, 4H), 5,3-5,1 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H). Analizė: išskaičiuota pagal C₁₃H₁₂N₂O₃S (244,25): C 63,93, H 4,95, N 11,47; rasta: C 63,92, H 5,04, N 11,43. DSGMS (NH₃-Cl) *m/z* 245,092772 (M+H), išskaičiuota pagal C₁₃H₁₂N₂O₃S 245,092617.

12 pavyzdys

Lipazės parinkimas

Lipazės pasirenkamos pagal jų efektyvumą hidrolizuoti tioesterį, supilant į 2 drachmų indą mišinį, kurio komponentų santykiai yra maždaug tokie:

- 30 mg junginio (IIa) tioesterio,
- 20 mg lipazės,
- 3 ml fosfatinio buferio, pH 8,
- 5 µl racemizacijos agento (organinio amino),
- 4 lašai Triton[®] X-100.

Šis mišinys maišomas mažu Teflon[®] padengtu maišymo strypeliu alyvos vonioje 40-45 °C temperatūroje ir kontroliuojamas HPLC metodu (A, B arba C sąlygos).

13 pavyzdys

Junginio (Ia-2) hidrolizė į (R)-(IIa), panaudojant Amano lipazę AK

Buvo panaudota 12 pavyzdyje aprašyta lipazės parinkimo metodika (racemizacijos agentas buvo DBU). HPLC (C sąlygos) parodė, kad 90-95 % (R) esterio hidrolizavosi į (R)-(IIa) (R liekanos smailė buvo per maža, kad ją būtų galima suintegruoti).

14 pavyzdys

**Junginio (Ia), kuriame Y-R¹ yra S-izobutilas, hidrolizė į (R)-(IIa),
panaudojant Amano lipazę AY30**

Buvo panaudota 12 pavyzdyje aprašyta lipazės parinkimo metodika (racemizacijos agentas buvo DBU). HPLC (D sąlygos) parodė, kad ee% junginiui (R)-(IIa) yra 63 %.

15 pavyzdys

**Junginio (Ia), kuriame Y-R¹ yra S-izobutilas, hidrolizė į (R)-(IIa),
panaudojant Amano lipazę AK**

Buvo panaudota 12 pavyzdyje aprašyta lipazės parinkimo metodika (racemizacijos agentas buvo DBU). HPLC (D sąlygos) parodė, kad ee% junginiui (R)-(IIa) yra 85 %.

16 pavyzdys

Junginio (Ia-4) hidrolizė į (R)-(IIa), panaudojant Amano lipazę AK

Buvo panaudota 12 pavyzdyje aprašyta lipazės parinkimo metodika (racemizacijos agentas buvo DBU). HPLC (D sąlygos) parodė, kad ee% junginiui (R)-(IIa) yra 95 %.

17 pavyzdys

Junginio (Ia-4) hidrolizė į (R)-(IIa), panaudojant Amano lipazę PS30

Buvo panaudota 12 pavyzdyje aprašyta lipazės parinkimo metodika (racemizacijos agentas buvo DBU). HPLC (D sąlygos) parodė, kad ee% junginiui (R)-(IIa) yra 87 %.

18 pavyzdys

Junginio (Ia-3) dinaminis perskyrimas, pagaminant junginį (R)-(IIa)

Vandens (2,7 l), NaH_2PO_4 (275 g, 2,29 mol) ir 25 % vandeninio trimetilamino (330 ml, 1,27 mol) tirpalas pašarminamas 6N NaOH (80 ml) iki pH 8,35. Į gautą tirpalą įdedama junginio (Ia-3) (180,0 g, 0,635 mol), Triton[®] X100 (15 g) ir lipazės PS30 (18,3 g). Ši suspensija maišoma 40-42 °C temperatūroje, o pH palaikomas 9,0-9,5 ribose retkarčiais pridėdant 6N NaOH. Reakcija kontroliuojama HPLC metodu (C sąlygos) 2 dienas tol, kol junginys (Ia-3) pilnai pavirsta (>99,5 % pagal plotą) į junginį (R)-(IIa). Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, ir kietos medžiagos (lipazė) nufiltruojamos. (R)-(IIa) nusodinamas pilant 50 % H_3PO_4 (450 ml), kol pH pasiekia 3. Kietą medžiagą nufiltruojama ir perplaunama du kartus po 200 ml vandens. Išdžiovinus šią kietą medžiagą vakuume, gaunama 143,0 g (98,3 % ee, pagal HPLC, B sąlygos) gelsvos kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinama 2 l etanolio ir perkristalinama atšaldant iki 3 °C. Kristalai nufiltruojami, perplaunami etanoliu (200 ml), ir išdžiovinus vakuume gaunamas junginys (R)-(IIa) (129,4 g, 89 %), kuris yra spindintys milteliai. Lyd. temp.: 198-200 °C; 99,7 % ee (HPLC D sąlygos). ¹H BMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 12,46 (s, 1H), 7,89 (kv, 4H), 5,15-4,95 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,20 (dd,

1H), 2,70 (m, 2H). Analizė: išskaičiuota pagal $C_{12}H_{10}N_2O_4$ (230,22) C 62,61, H 4,38, N 12,17; rasta: C 62,39, H 4,49, N 11,98.

19 pavyzdys

Junginio (Ia-2) dinaminis perskyrimas, pagaminant junginį (R)-(IIa)

Panaudojant 18 pavyzdyje aprašytas sąlygas, 1,0 g (3,48 mmol) etiltioesterio (Ia-2) hidrolizuojama į (R)-(IIa) (0,63 g, 75 %), kuris yra nevisai balti kristalai (97,3 % ee, HPLC D sąlygos).

20 pavyzdys

Junginio (Ia-4) dinaminis perskyrimas, pagaminant junginį (R)-(IIa)

Panaudojant 18 pavyzdyje aprašytas sąlygas, 5,0 g (15,8 mmol) n-butiltioesterio (Ia-4) hidrolizuojama į (R)-(IIa) (3,38 g, 91,4 %), kuris yra bespalvės adatos (99,4 % ee, HPLC D sąlygos).

21 pavyzdys

Junginio (Ia-2) dinaminis perskyrimas, vietoj trimetilamino racemizacijos agentu naudojant trietilaminą

Panaudojant panašias į 18 pavyzdyje aprašytas sąlygas, 2,0 g (7,3 mmol) etiltioesterio (Ia-2), pridėjus 70 % vandeninio etilamino (0,33 g, 5,12 mmol), hidrolizuojama į (R)-(IIa) (0,78 g, 45 %), kuris yra balti kristalai (92,4 % ee, HPLC D sąlygos).

22 pavyzdys

Junginio (Ia-3) dinaminis perskyrimas, nenaudojant buferio

Junginys (Ia-3) (0,90 g, 3,12 mmol) hidrolizuotas pagal panašią į 18 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad nebuvo pridėta buferio, o po trimetilamino pridėjimo buvo pilama 1N HCl, kad pH būtų sumažintas iki 9,5.

Po tipiško apdorojimo buvo išskirtas (R)-(IIa) (0,42 g, 58 %), kuris yra balta kieta medžiaga (98,8 % ee, HPLC B sąlygos).

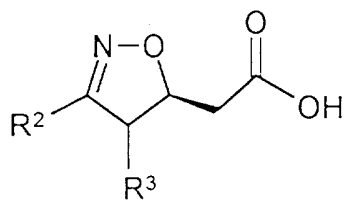
23 pavyzdys

**Junginio (Ia-3) dinaminis perskyrimas, pagaminant (R)-(IIa),
nenaudojant paviršinio aktyvumo medžiagos**

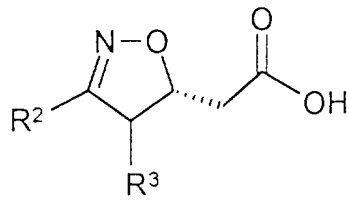
Junginys (Ia-3) (10,0 g, 34,9 mmol) hidrolizuotas pagal panašią į 18 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad nebuvo pridėta paviršinio aktyvumo medžiagos. Po tipiško apdorojimo buvo išskirtas (R)-(IIa) (7,4 g, 92 %), kuris yra balta kieta medžiaga (98,2 % ee, HPLC B sąlygos).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Optiškai aktyvaus junginio, kurio formulė (R)-(II) arba (S)-(II):



(R)-(II)



(S)-(II)

kurioje:

- R^2 yra -H, halogenas, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, C_1 - C_8 -alkoksigrupė, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilas, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $-\text{SR}^{5a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5a}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, C_1 - C_8 -alkilas su 0-3 pakaitais R^4 , C_2 - C_8 -alkenilas su 0-3 pakaitais R^4 , C_2 - C_8 -alkinilas su 0-2 pakaitais R^4 , C_3 - C_{10} -cikloalkilas su 0-3 pakaitais R^4 , C_6 - C_{10} -arilas su 0-3 pakaitais R^4 , 5-10-naris heterociklinis žiedas, turintis 1-4 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus, ir jame yra 0-2 pakaitai R^4 , aminorūgštis, arba peptidas;
- R^3 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, turintis 0-3 pakaitus R^4 , arba fenilas, turintis 0-3 pakaitus R^4 ;
- R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, $-\text{OH}$, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, $-\text{NO}_2$, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$, $-\text{CN}$, halogeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{OR}^{5a}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_2\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SR}^{5a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5a}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo arba

C₆-C₁₀-arilo, kuriame, kaip pakaitai, gali būti 1-3 grupės, pasirinktos iš halogeno, C₁-C₄-alkoksigrupės, C₁-C₄-alkilo, -CF₃, -S(O)₂Me arba -NMe₂;

R⁵ yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁶;

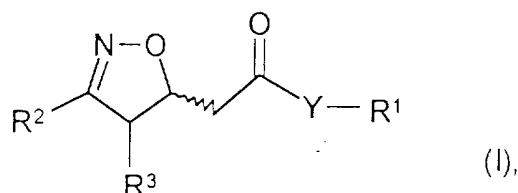
R^{5a} yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁶;

kitu atveju, R⁵ ir R^{5a} kartu paimti gali būti 3-azabiciklononilas, 1-piperidinilas, 1-morfolinilas arba 1-piperazinilas, ir kiekviena iš jų, kaip pakaitai, gali būti C₁-C₆-alkilas, C₆-C₁₀-arilas, C₇-C₁₁-arilalkilas, C₁-C₆-alkilkarbonilas, C₃-C₇-cikloalkilkarbonilas, C₁-C₆-alkilsulfonilas arba C₆-C₁₀-arilsulfonilas;

R⁶ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo arba -N(R¹²)R¹³;

R¹² ir R¹³ yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo arba etilo;

arba jo druskos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima: junginio, kurio formulė (I):



kurioje:

Y yra S;

R¹ yra -C(R¹⁰)₂(R^{10a}),

-C(R¹⁰)₂-C(R^{10b})₂(R^{10c}),

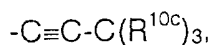
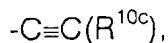
-C(R¹⁰)₂-C(R^{10b})₂-C(R^{10c})₃,

-C(R¹⁰)₂-C(R^{10b})=C(R^{10c})₂,

-C(R¹⁰)₂-C≡C(R^{10c}),

-C(R¹⁰)=C(R^{10b})(R^{10c}),

-C(R¹⁰)=C(R^{10b})-C(R^{10c})₃,



R^{10} yra H arba F;

R^{10a} yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$ ir ciklopropilo;

R^{10b} yra H, F, Cl arba Br;

R^{10c} bet kuriuo atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, halogeno, C_1 -

C_3 - halogenalkilo, $-OH$, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2Me$, $-NMe_2$,

C_1 - C_6 -alkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkenilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{11} ,

C_3 - C_6 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_6 - C_{10} -arilo su 0-3 pakaitais R^{11} arba

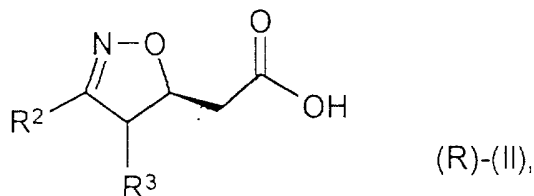
C_4 - C_{10} -heterociklo su 0-3 pakaitais R^{11} ; ir

R^{11} yra pasirinktas iš H, halogeno, C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_3 -halogenalkilo, C_1 -

C_4 - alkoksigrupės, fenilo, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-S(O)_2Me$ ir $-NMe_2$;

stereoizomerų mišinio sąveiką tinkamame tirpiklyje su tinkama lipaze, pridėjus racemizacijos agento, palaikant tinkamą bazinį pH, pridėdant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(II) arba (S)-(II), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

2. Optiškai aktyvaus junginio, kurio formulė (R)-(II):



kurioje:

R^2 yra fenilas su 0-3 pakaitais R^4 ;

R^3 yra vandenilis;

R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, $-OH$, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, $-NO_2$, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, $-CN$, halogeno, $-CF_3$, $-CHO$, $-CO_2H$,

-C(=O)R^{5a}, -CONR⁵R^{5a}, -C(=NH)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)R^{5a}, -OR^{5a},
 -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -OCH₂CO₂H, -CO₂CH₂CO₂H, -NR^{5a}C(=O)R^{5a},
 -NR^{5a}C(=O)OH, -NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, -NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, -NR^{5a}SO₂R⁵,
 -SO₂R^{5a}, -SO₂NR⁵R^{5a}, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo,

C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo arba

C₆-C₁₀-arilo, kuriame, kaip pakaitai, gali būti 1-3 grupės, pasirinktos iš halogeno, C₁-C₄-alkoksigrupės, C₁-C₄-alkilo, -CF₃, -S(O)₂Me arba -NMe₂;

R⁵ yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁶;

R^{5a} yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁶;

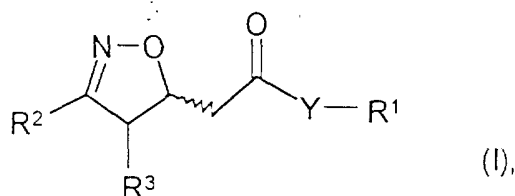
kitu atveju, R⁵ ir R^{5a} kartu paimti gali būti 3-azabiciklononilas, 1-piperidinilas, 1-morfolinilas arba 1-piperazinilas, ir kiekviena iš jų, kaip pakaitai, gali būti C₁-C₆-alkilas, C₆-C₁₀-arilas, C₇-C₁₁-arilalkilas, C₁-C₆-alkilkarbonilas, C₃-C₇-cikloalkilkarbonilas, C₁-C₆-alkilsulfonilas arba C₆-C₁₀-arilsulfonilas;

R⁶ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo arba -N(R¹²)R¹³;

R¹² ir R¹³ yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo arba etilo;

arba jo druskos gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad jis apima:

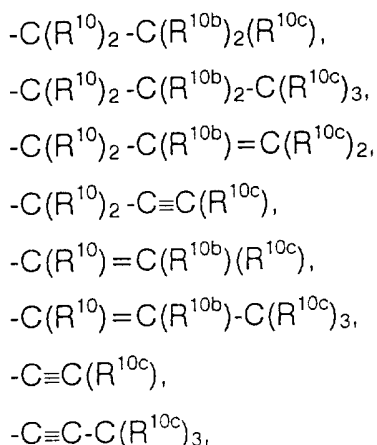
junginio, kurio formulė (I):



kurioje:

Y yra S;

R¹ yra -C(R¹⁰)₂(R^{10a}),



R^{10} yra H arba F;

R^{10a} yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$ ir ciklopropilo;

R^{10b} yra H, F, Cl arba Br;

R^{10c} bet kuriuo atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, halogeno, C_1 -

C_3 - halogenalkilo, $-OH$, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-NMe_2$,

C_1 - C_6 -alkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkenilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{11} ,

C_3 - C_6 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_6 - C_{10} -arilo su 0-3 pakaitais R^{11} arba

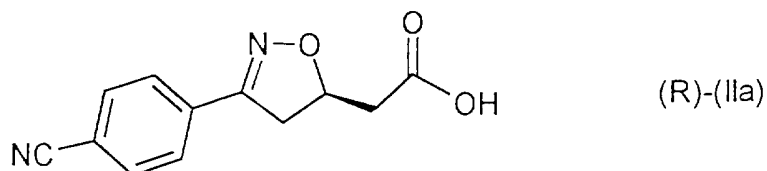
C_4 - C_{10} -heterociklo su 0-3 pakaitais R^{11} ; ir

R^{11} yra pasirinktas iš H, halogeno, C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_3 -halogenalkilo, C_1 -

C_4 - alkoksigrupės, fenilo, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-S(O)_2Me$ ir $-NMe_2$;

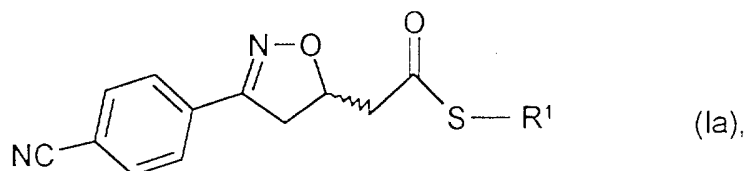
stereoizomerų mišinio sąveiką tinkamame tirpiklyje su tinkama lipaze, pridėjus racemizacijos agento, palaikant tinkamą bazinį pH, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(II), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

3. Optiškai aktyvaus junginio, kurio formulė (R)-(IIa):



arba jo druskos gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

junginio, kurio formulė (Ia):



kurioje:

R^1 yra $-\text{CH}_2(\text{R}^{10a})$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2(\text{R}^{10c})$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{10c})_3$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{10c})_2$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}(\text{R}^{10c})$,

R^{10a} yra pasirinktas iš H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ir $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{10c} bet kuriuo atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, $-\text{NMe}_2$,

C_1 - C_6 -alkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkenilo su 0-3 pakaitais R^{11} ,

C_2 - C_6 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{11} arba

C_3 - C_6 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^{11} ir

R^{11} yra pasirinktas iš H, halogeno, C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_3 -halogenalkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ ir $-\text{NMe}_2$;

stereoizomerų mišinio sąveiką tinkamame tirpiklyje su tinkama lipaze, pridėjus racemizacijos agento, palaikant tinkamą bazinį pH, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkama lipazė yra Amano PS30 arba Amano AK.

5. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad racemizacijos agentą pasirenka iš trimetilamino, trietilamino, tripropilamino ir tributilamino.

6. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas tirpiklis yra arba vanduo, arba vandens ir organinio tirpiklio mišinys, kuriame organinį tirpiklį pasirenka iš metanolio, etanolio, propanolio, izopropanolio, acetonitrilo, tolueno, ksileno ir eterio.

7. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas pH yra maždaug 8,0 - 11,0 ribose.

8. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į tinkamą tirpiklį dar prideda ir buferio, kad būtų lengviau išlaikyti tinkamą pH, pridellant bazės.

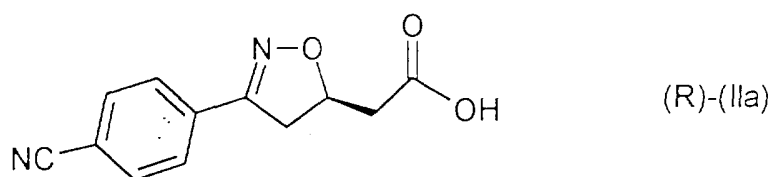
9. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkama lipazė yra Amano PS30 arba Amano AK.

10. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad racemizacijos agentą pasirenka iš trimetilamino, trietilamino, tripropilamino ir tributilamino.

11. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas tirpiklis yra arba vanduo, arba vandens ir organinio tirpiklio mišinys, kuriame organinį tirpiklį pasirenka iš metanolio, etanolio, propanolio, izopropanolio, acetonitrilo, tolueno, ksileno ir eterio.

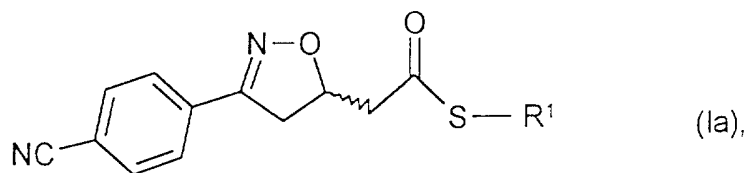
12. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas pH yra maždaug 8,0 - 11,0 ribose.

13. Optiškai aktyvaus junginio, kurio formulė (R)-(IIa):



arba jo druskos gavimo būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

junginio, kurio formulė (Ia):



kurioje R¹ n-propilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje, kuriame yra ištirpintas tinkamas buferis, su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 ribose, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

14. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į tinkamą tirpiklį prideda dar ir tinkamos nejoninės, katijoninės arba anijoninės paviršinio aktyvumo medžiagos.

15. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkama lipazė yra Amano PS30 arba Amano AK.

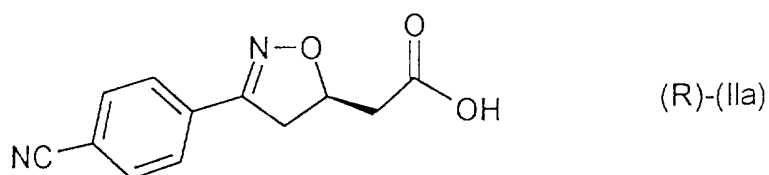
16. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad racemizacijos agentą pasirenka iš trimetilamino, trietilamino, tripropilamino ir tributilamino.

17. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas tirpiklis yra arba vanduo, arba vandens ir organinio tirpiklio mišinys, kuriame organinį tirpiklį pasirenka iš metanolio, etanolio, propanolio, izopropanolio, acetonitrilo, tolueno, ksileno ir eterio.

18. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamas pH yra maždaug 8,0 - 11,0 ribose.

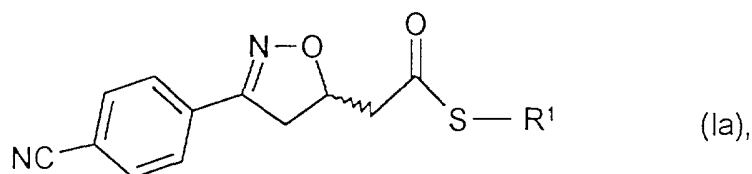
19. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkama nejoninė, katijoninė arba anijoninė paviršinio aktyvumo medžiaga yra PEG(9-10)*p-t*-oktilfenolis.

20. Optiškai aktyvaus junginio, kurio formulė (R)-(IIa):



arba jo druskos gavimo būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

junginio, kurio formulė (Ia):



kurioje R¹ n-propilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje, kuriame yra ištirpinta tinkama nejoninė, katijoninė arba anijoninė paviršinio aktyvumo medžiaga, su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 ribose, pridedant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

21. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

R¹ yra -CH₂(R^{10a}),

-CH₂-CH₂(R^{10c}),

-CH₂-CH₂-C(R^{10c})₃,

R^{10a} yra pasirinktas iš H, -CH₃, -CH₂CH₃ ir -CH₂CH₂CH₃;

R^{10c} bet kuriuo atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, -OH, C₁-C₄-alkoksigrupės, -NMe₂,

C₁-C₆-alkilo su 0-3 pakaitais R¹¹ arba

C₃-C₆-cikloalkilo su 0-3 pakaitais R¹¹; ir

R¹¹ yra pasirinktas iš H, halogeno, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₃-halogenalkilo, C₁-

C₄-alkoksigrupės, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -S(O)₂Me ir -NMe₂.

22. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

R¹ yra -CH₂(R^{10a}) arba -CH₂-CH₂(R^{10c}),

R^{10a} yra pasirinktas iš H, -CH₃, -CH₂CH₃ ir -CH₂CH₂CH₃;

R^{10c} yra pasirinktas iš H, -OH, C₁-C₄-alkoksigrupės, -NMe₂, ciklopropilo ir C₁-C₃-alkilo su 0-2 pakaitais R¹¹;

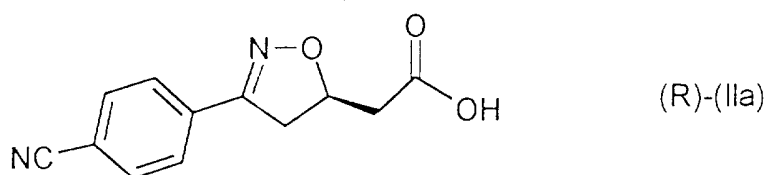
R¹¹ yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-alkoksigrupės, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -S(O)₂Me ir -NMe₂;

tinkama lipazė yra Amano PS30 arba Amano AK;

racemizacijos agentas yra pasirinktas iš trimetilamino, trietilamino, tripropilamino ir tributilamino;

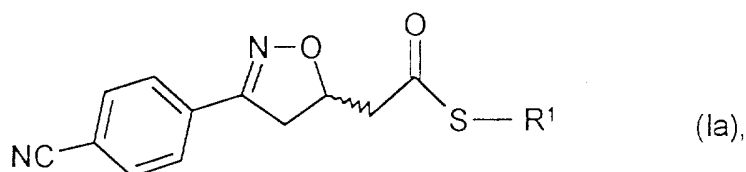
tinkamas tirpiklis yra arba vanduo, arba vandens ir organinio tirpiklio mišinys, kuriame organinis tirpiklis yra pasirinktas iš metanolio, etanolio, propanolio, izopropanolio, acetonitrilo, tolueno, ksileno ir eterio; ir tinkamas pH yra maždaug 8,0 - 11,0 ribose.

23. Optiškai aktyvaus junginio, kurio formulė (R)-(IIa):



arba jo druskos gavimo būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

junginio, kurio formulė (Ia):

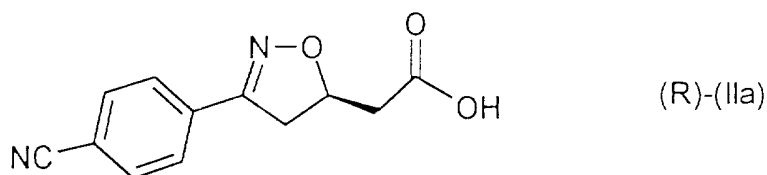


kurioje R¹ yra etilas, n-propilas arba n-butilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 ribose, pridėdant bazės arba rūgšties, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.

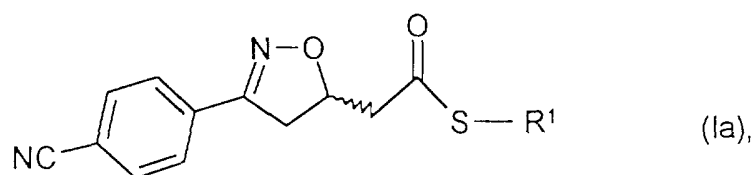
24. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į tinkamą tirpiklį pridėda dar ir tinkamos nejoninės, katijoninės arba anijoninės paviršinio aktyvumo medžiagos.

25. Optiškai aktyvaus junginio, kurio formulė (R)-(IIa):



arba jo druskos gavimo būdas pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

junginio, kurio formulė (Ia):



kurioje R¹ n-propilas,

stereoizomerų mišinio sąveiką vandenyje, kuriame yra ištirpintas tinkamas buferis ir tinkama nejoninė, katijoninė arba anijoninė paviršinio aktyvumo medžiaga, su lipaze Amano PS30, pridėjus racemizacijos agento trimetilamino, palaikant tinkamą pH maždaug 8,0 - 10,0 ribose, pridedant bazės, susidarant junginiui, kurio formulė (R)-(IIa), didesne nei 51 % išeiga ir didesnio nei 80 % optinio grynumo.