

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2013-315

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 451/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.04.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **05.11.2014**
(Věstník č. 45/2014)

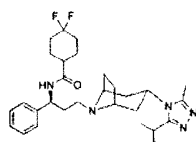
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Mgr. Igor Čerňa, Ph.D., 067 16 Výrava, SK
doc. Ing. Josef Hájíček, CSc., Nehvizdy, CZ

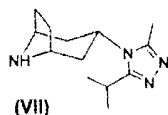
(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Nový způsob syntézy Maravirocu

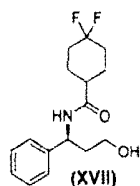
(57) Anotace:
Řešení se týká způsobu výroby Maravirocu vzorce I, který spočívá v reakci aminu vzorce VII s alkoholem vzorce XVII za katalýzy komplexem přechodného kovu, a izolaci Maravirocu.



(I)



(VII)



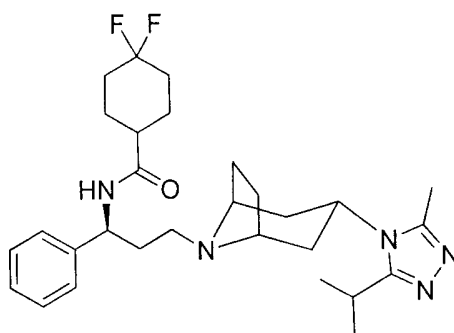
(XVII)

CZ 2013 - 315 A3

Nový způsob syntézy Maravirocu

Oblast techniky

Vynález se týká nového přístupu v syntéze Maravirocu, látky chemického názvu *N*-{(1*S*)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl}-4,4-difluorocyklohexancarboxamid a struktury vzorce I, jako i vylepšené izolace a čištění finálního produktu.



(I)

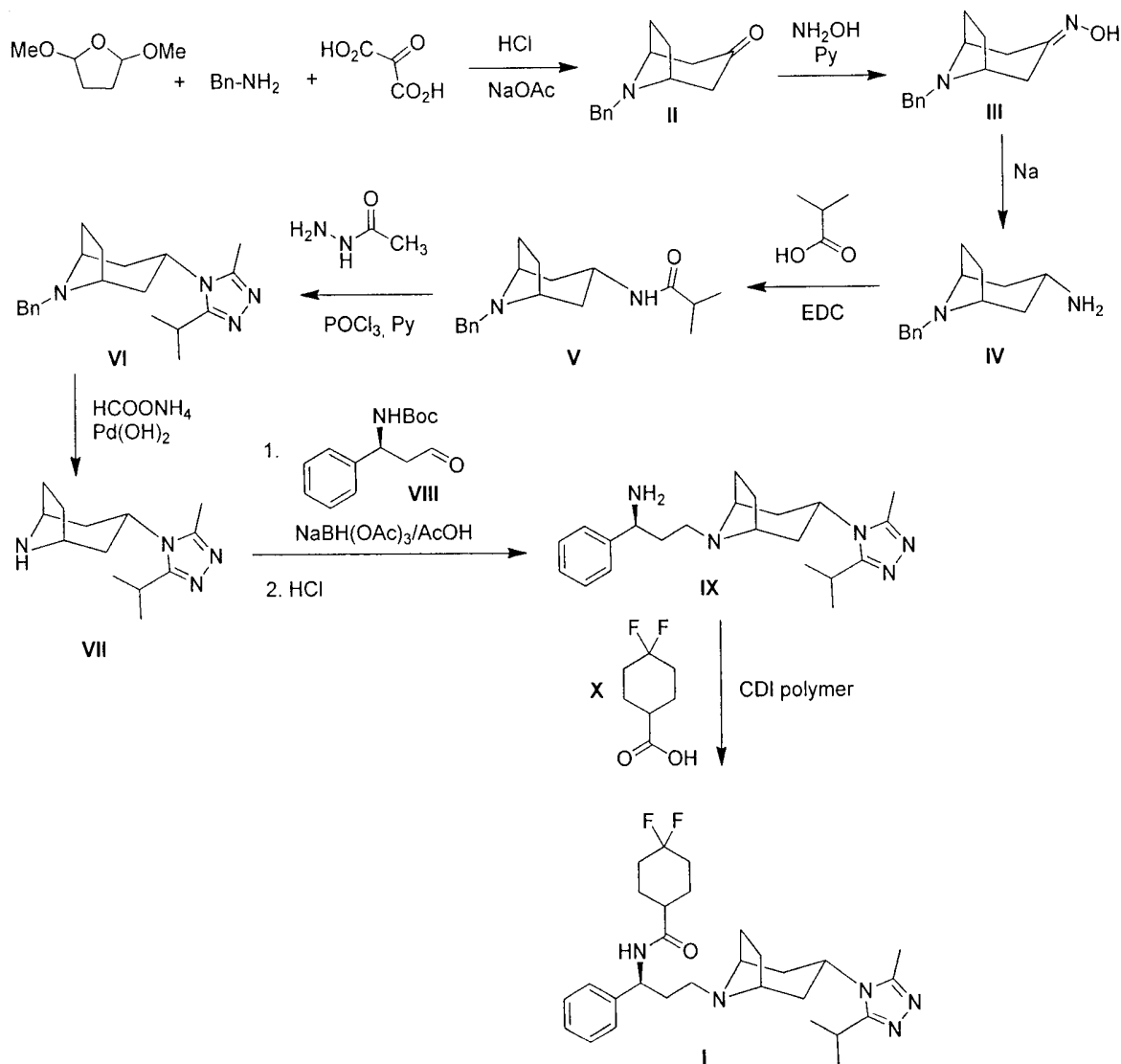
Dosavadní stav techniky

Maraviroc (známý i jako UK-427,857) je selektivní reverzibilní nekompetitivní antagonist CCR5 receptoru, a je používán k léčbě retrovirálních chorob, konkrétně našel terapeutické využití k léčbě HIV, retrovirální infekce geneticky příbuzné s HIV, AIDS, nebo zánětlivých onemocnění. Princip účinku je založen na znemožnění vstupu viru do buňky.

Maraviroc a jeho farmaceuticky akceptovatelné soli nebo solváty byly prvně popsány v patentu WO0190106 firmy Pfizer. Medicinální syntéza Maravirocu popsaná v patentu WO0190106 je znázorněna ve schématu 1. Prvním krokem je Robinsonova syntéza molekuly tropanového skeletu vzorce II. Reakcí tropinonu vzorce II s hydroxylaminem v pyridinu je připraven oxim vzorce III a jeho následná redukce se sodíkem v pentanolu za refluxu vede k selektivní tvorbě primárního exo-aminu vzorce IV. Dále je na molekule vzorce IV ve dvou krocích vybudován substituovaný 1,2,4-triazolový cyklus, a po ochránění benzylové skupiny za podmínek transfer-hydrogenolýzy připraven tropantriazolový adukt vzorce VII. Reduktivní aminace aldehydu vzorce VIII a následné ochránění *tert*-butyloxykarbonylové skupiny produktu za podmínek kyselá katalýzy vede ke tvorbě

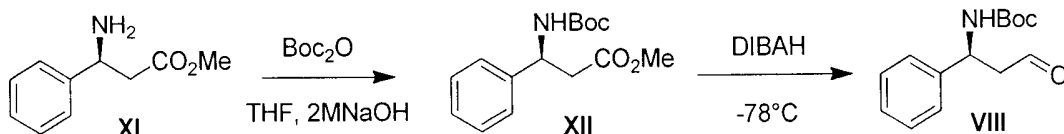
aminu vzorce IX. Posledním krokem je acylace aminu vzorce IX 4,4-difluorocyklohexylkarboxylovou kyselinou vzorce X v přítomnosti karbodiimidového polymeru.

Schéma 1. Medicinální syntéza Maravirocu podle patentu WO0190106



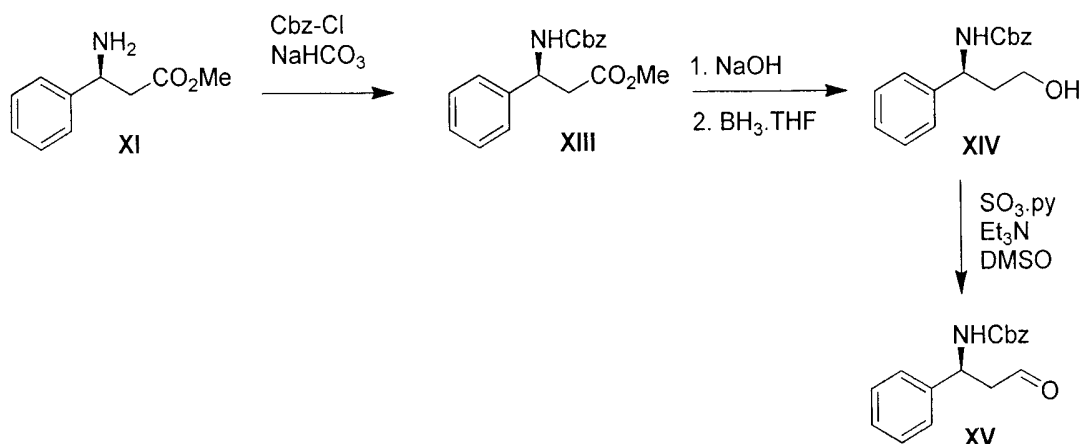
Chirální aldehyd vzorce VIII byl připraven z *N*-*tert*-butyloxykarbonylmethylesteru 1-amino-1-fenylpropionové kyseliny vzorce XII (schéma 2) hydridovou redukcí za kryogenických podmínek nezbytných jako prevence přeredukování esteru vzorce XII až na alkohol.

Schéma 2. Příprava aldehydu vzorce **VIII**



Optimalizace této medicínální syntézy, zaměřená na syntézu Maravirocu ve větším měřítku, byla publikována v *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12*, 1094. V publikaci se uvádí použití nové chránicí skupiny (Cbz-karbobenzyloxy) aminoesteru vzorce **XIII** jako i odstranění použití kryogenních podmínek v přípravě aldehydu vzorce **XV** (schéma 3). To bylo provedeno redukcí aminoesteru vzorce **XIII** za laboratorní teploty až na alkohol vzorce **XIV** a jeho následnou oxidací za podmínek Parikh-Doeringa na aldehyd vzorce **XV**.

Schéma 3. Nový postup přípravy aldehydu vzorce **XV**



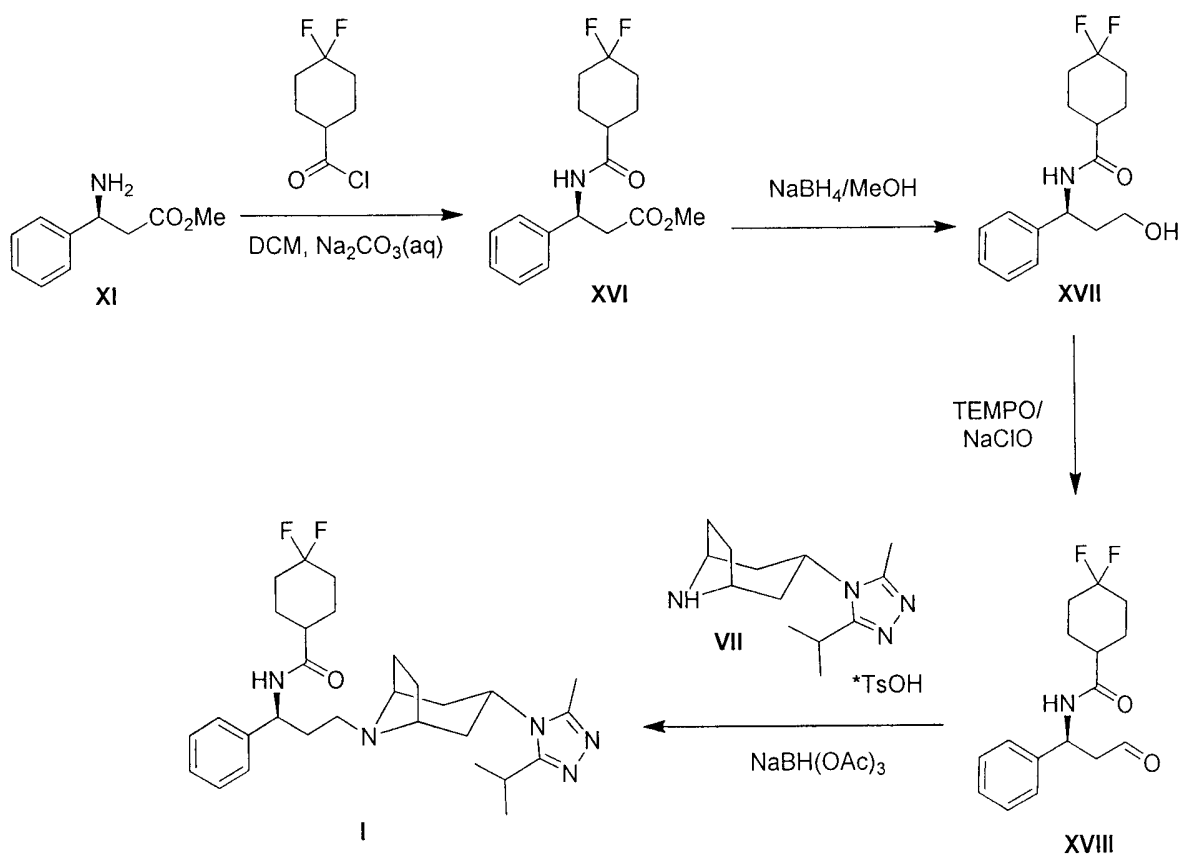
Uváděný postup sice umožňuje provést přípravu aldehydu ve větším měřítku, vnáší však kroky navíc v syntéze. V publikaci je rovněž popsán pokus o přímé použití β -minokyseliny za vzniku amidu, avšak následná redukce karbonylové funkce byla neúspěšná. Dále je zde popsán pokus s využitím alkoholu, jeho proměnou na mesylát a jeho následné použití v nukleofilní substituční reakci s tropantriazolem vzorce **VII**, avšak i tento přístup narazil na nízké výtěžky substituovaného aminu i nízkou stabilitu mesylátu jako meziprojektu.

V další práci publikované v *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12*, 1104 je uveden nový přístup v syntéze, kde je syntéza zbavena použitím chránících skupin předřazením kroku spojení chirálního β -aminoesteru vzorce **XI** s chloridem

4,4-difluorocyklohexylkarboxylové kyseliny (připraven *in situ* z kyseliny vzorce **X**) za podmínek Schotten-Baumannovy amidace a vzniku klíčového intermediátu vzorce **XVI** (Schéma 4).

Avšak stejně jako u předchozího postupu i tu byl pro přípravu aldehydu vzorce **XVIII**, potřebného v reaktivní aminaci s tropantriazolem vzorce **VII**, zvolen zcela nepraktický a synteticky náročný postup redukce esteru vzorce **XVI** (tentokrát za pomoci borohydridu sodného v THF v přítomnosti metanolu za varu rozpouštědla) na alkohol vzorce **XVII** s následnou oxidací použitím radikálového iniciátoru TEMPO a nadbytkem chlornanu sodného na kýžený aldehyd vzorce **XVIII**. Tato dvoukroková proměna esteru vyžaduje izolaci jak alkoholu vzorce **XVII**, tak aldehydu vzorce **XVIII**, což vnáší do syntézy i další izolovaný intermediát.

Schéma 4. Syntéza Maravirocu vzorce **I** podle publikace *Org. Process Res. Dev.*, 2008, 12, 1104



Z přehledu dosavadní techniky jasně vyplývá potřeba jednoduchého, přímočarého a procesně použitelného postupu syntézy Maravirocu, zejména pak vyloučit náročnou přípravu aldehydu vzorce XVIII jako intermediátu pro nepřímou alkylaci tropantriazolu vzorce VII.

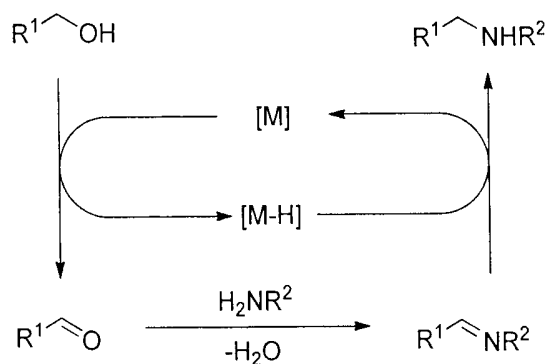
Pro přímou alkylaci aminů alkoholy byla nedávno vyvinuta metodologie známá jako „borrowing hydrogen“ nebo „hydrogen autotransfer“, což je přechodnými kovy katalyzovaná alkylace aminů za použití alkoholů (review: Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 1555; Dalton Trans., 2009, 753).

Alkoholy představují velice levné a dostupné suroviny, nicméně jsou nereaktivní (nízká elektrofilicita jednoduchých alkoholů) co se týče jejich použití jako alkylačního činidla. Běžně je proto nutná jejich aktivace nebo transformace na reaktivnější meziprodukty jako jsou alkylsulfonáty (mesylát, tosylát) nebo alkylhalogenidy, které však představují problém z hlediska toxicity (mnohé alkylhalogenidy patří mezi genotoxická alkylační činidla). Dalším problémem je kontrola selektivity monoalkylace.

Mezi běžné metody alkylace aminů patří také reduktivní aminace, ta však vyžaduje transformaci alkoholu na aldehyd a použití hydridových činidel.

Principem „borrowing hydrogen“ reakce je in situ oxidace (dehydrogenace) alkoholu na komplexu přechodného kovu za vzniku aldehydu a hydrido-kovového species (obrázek 1). V přítomnosti aminu jako reakčního partnera je elektrofilní aldehyd na přechodném kovu transformován na imin, který je redukován „zapůjčeným“ vodíkem na alkylovaný amin a zároveň tak dochází k regeneraci katalyzátoru - komplexu přechodného kovu pro další katalytický cyklus.

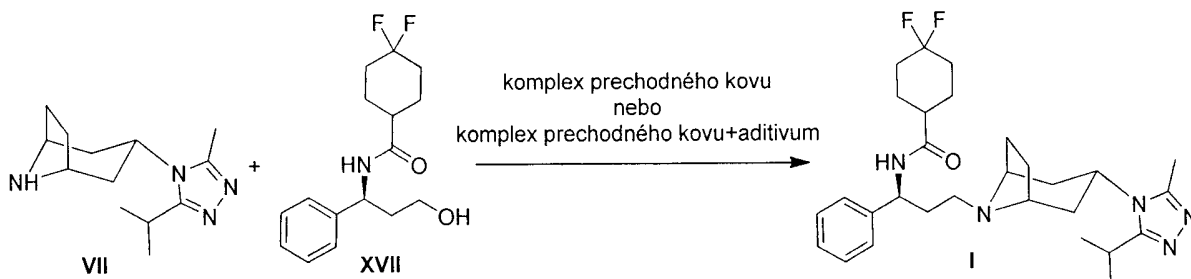
Obrázek 1. Princip „borrowing hydrogen“ reakce



Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nový efektivní postup přípravy Maravirocu reakcí tropantriazolu vzorce **VII** s (S)-amidoalkoholem vzorce **XVII** za katalýzy komplexem přechodného kovu, případně za využití katalytického systému komplexu přechodného kovu a aditiva. Nový způsob syntézy Maravirocu je znázorněn v následujícím schématu 5.

Schéma 5. Dále je předmětem vynálezu způsob izolace Maravirocu z reakční směsi.



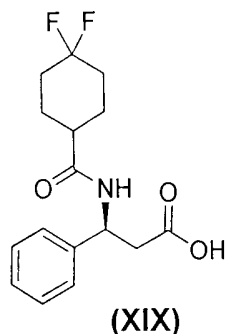
Detailní popis vynálezu

S ohledem na vypracovanou syntézu (schéma 4) publikovanou v *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, 12, 1104 jsme jako hlavní úkol pro naše vylepšení zvolili nalezení jednodušší syntetické varianty k dvoukrokovému a synteticky náročnému postupu přípravy aldehydu vzorce **XVIII**.

Navíc při naší reprodukci uváděné TEMPO katalyzované oxidace alkoholu vzorce **XVII** (srovnávací příklad 1 v příkladech provedení) jsme při opakované přípravě aldehydu vzorce **XVIII** dostávali nekonzistentní výsledky s ohledem na relativně

nízkou selektivitu oxidace, kdy byla pozorována také tvorba produktu následné oxidace aldehydu vzorce **XVIII** až na karboxylovou kyselinu vzorce **XIX** (obrázek 2).

Obrázek 2. Vedlejší produkt TEMPO katalyzované oxidace



Ukázalo se, že aplikací „borrowing hydrogen“ metodologie, tj. přímé alkylace aminu vzorce **VII** alkoholem vzorce **XVII**, je možno efektivně získat Maraviroc vzorce **I** v jednom kroku za použití technologicky přijatelných podmínek.

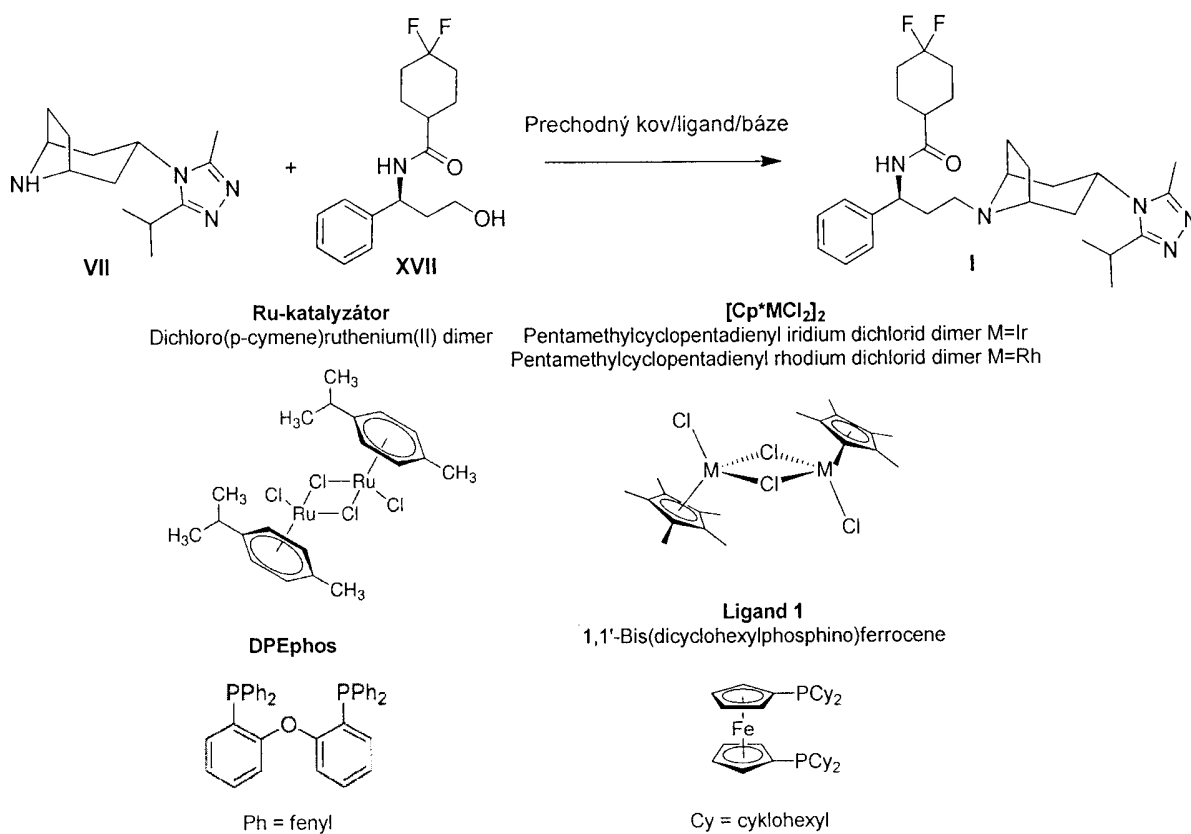
V tabulce 1 (schéma 6) jsou uvedeny příklady provedení přímé alkylace tropantriazolu vzorce **VII** s (S)-amidoalkoholem vzorce **XVII**. V prvních dvou uvedených pokusech přímé alkylace jsme se inspirovali podmínkami vypracovanými Fujitou a kolektivem (*Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2687, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1943) za použití katalytického systému $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2/\text{NaHCO}_3$ respektive $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ při teplotě 110 °C v toluenu (příklad 1 a 2). V obou případech byla pozorována tvorba produktu vzorce **I**, ale konverze výchozích látek byla nízká a produkt byl detekován v 16,1 % respektive 29,9 % (stanoveno UPLC metodou, korekce pomoci odezvočných faktorů). Za zmínku stojí, že kromě vody nebyla pozorována tvorba žádných vedlejších produktů.

V dalším pokusu (příklad 3) jsme udělali několik změn, jako jsou zvýšení množství katalyzátoru a báze, zvýšení teploty (120 °C) a zkrácení reakčního času na 22h, zvýšení množství alkoholu (1,3:1 = **XVII**:**VII**), a tyto změny vedly konečně ke zvýšení výtěžku produktu o 13 %. Vedlejším produktem reakce je voda a tak byl otestován přínos přidavku molekulových sít 3Å jako sušidla v reakci (příklad 4) čehož výsledkem bylo zvýšení výtěžku produktu na 54 %. Při použití jiných katalytických systémů na bázi rhodia nebo ruthenia (příklady 5 až 7; inspirováno *J.Am.Chem.Soc.*

2009, 131, 1766) byla pozorována tvorba produktu jen ve velice nízkých výtěžcích (1,5 až 6 %).

Dále jsme prověřili použití polovičního množství katalyzátoru (2,5 mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, příklad 8) a nižší nadbytek alkoholu (1,2:1 = **XVII:VII**) a zjistili jsme, že toto snížení se nijak zásadně neprojeví ve snížení výtěžku produktu. Nakonec byla také provedena reakce v nepřítomnosti báze, co překvapivě vedlo ke zvýšení podílu produktu na 65%.

Schéma 6. Optimalizace zaměřená na volbu katalyzátoru a báze



Tabulka 1. Optimalizace zaměřena na volbu katalyzátoru a báze

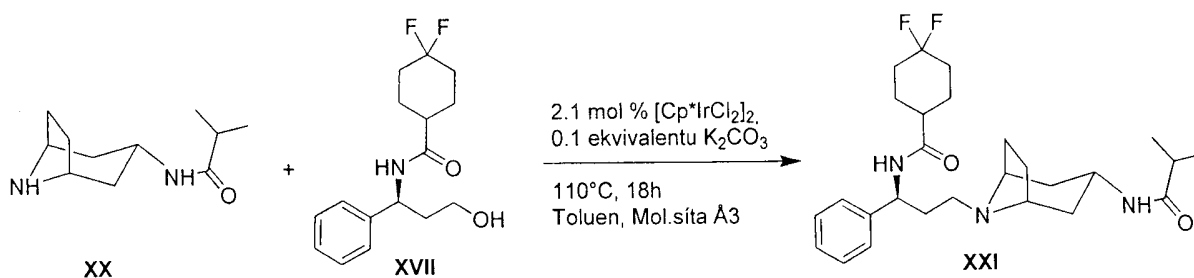
Příklad	Katalyzátor/ligand	XVII (ekvivalent)	Báze (ekvivalent)	mol. Síta (nm)	t(°C)/ čas (h)	UPLC analýza (% podíl v reakční směsi)		
						VII	XVII	I
1	7,5mol% ¹ [Cp*IrCl ₂] ₂	1,05	0,05 NaHCO ₃	-	110/48	32,1	44,5	16,1
2	7,5mol% ¹ [Cp*IrCl ₂] ₂	1,05	0,05 K ₂ CO ₃	-	110/48	21,4	37,0	29,9
3	5mol% [Cp*IrCl ₂] ₂	1,3	0,1 K ₂ CO ₃	-	120/24	17,7	30,7	42,9
4	5mol% [Cp*IrCl ₂] ₂	1,3	0,1 K ₂ CO ₃	0,3	120/22	13,6	26,1	54,0
5	5mol% [Cp*RhCl ₂] ₂	1,3	0,1 K ₂ CO ₃	0,3	120/22	33,4	51,6	6,41
6	5mol% Ru katalyzátor/DPEph os	1,3	0,1 K ₂ CO ₃	0,3	120/22	25,3	32,7	1,48
7	5mol% Ru katalyzátor/Ligand 1	1,3	0,1 K ₂ CO ₃	0,3	120/22	36,2	40,4	5,76
8	2,5mol% [Cp*IrCl ₂] ₂	1,2	0,1 K ₂ CO ₃	0,3	120/26	12,3	36,1	49,4
9	2,5mol% [Cp*IrCl ₂] ₂	1,2	-	0,3	120/26	4,2	14,9	65,3

¹katalyzátor byl přidán ve třech porcích po 2,5 mol% s časovým odstupem 5h (druhá porce) a 24h (třetí porce) od přidání první porce.

Jedním z předpokladů, který by vysvětloval relativně nízkou konverzi reakce je inhibice reakce výchozím aminem vzorce VII. Substituovaný 1,2,4-triazolový heterocyklus je výborným ligandem schopným silné koordinace k přechodnému kovu (*Inorg. Chem. Commun.* **2010**, 13, 1576; *Chem. Commun.* **2006**, 2442; *J. Chem. Crystallogr.* **2011**, 41, 127).

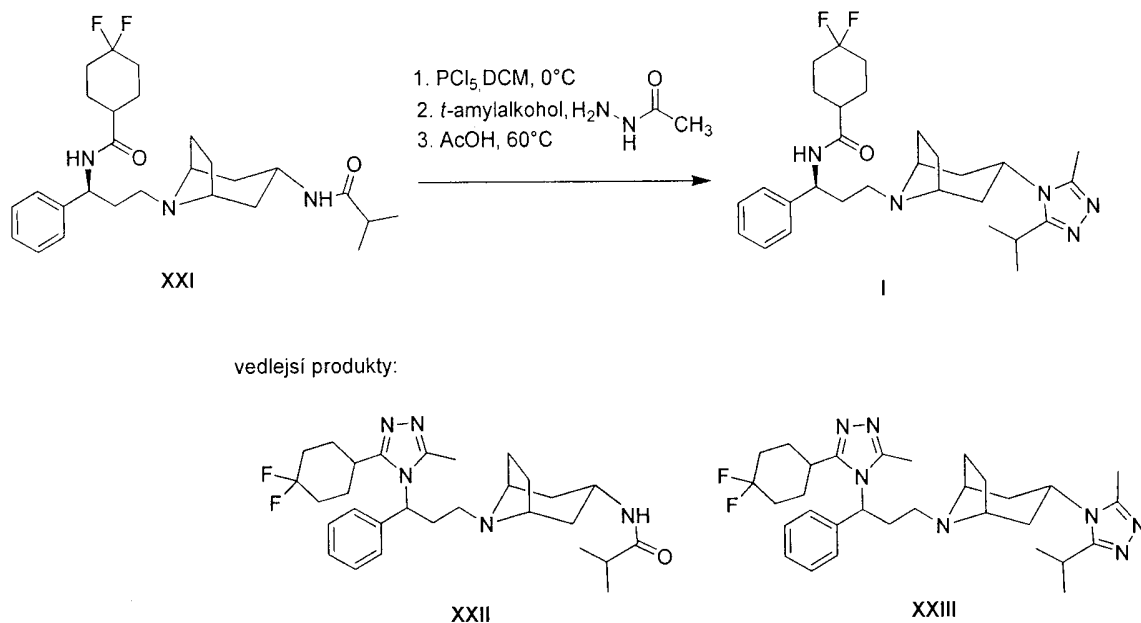
Pro potvrzení této teorie byla provedena „borrowing hydrogen“ alkylace aminu vzorce XX (schéma 7) jehož benzylovaná forma vzorce V je výchozí látkou před uzavřením triazolového kruhu v přípravě tropantriazolu vzorce VI (schéma 1).

Schéma 7. „borrowing hydrogen“ alkylace aminu vzorce **XX**



Dle předpokladu, alkylace aminu vzorce **XX** probíhala se 100% konverzí, a to i za mírnějších podmínek (110 °C, 18h) a použitím nižšího množství katalyzátoru (2,1 mol % $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$). Produkt alkylace vzorce **XXI** byl izolován krystalizací z reakční směsi ve výtěžku 83% a čistotě 97,5% (stanoveno UPLC). Následně byla prověřena i tvorba triazolu (přes imidoyl chlorid s následnou reakcí s hydrazidem kyseliny octové a kyselou katalyzovanou cyklizací dle postupu v *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, 12, 1094) na substituovaném tropanamidu vzorce **XXI** která by vedla přímo k přípravě Maravirocu I (schéma 8, tabulka 2). Avšak přítomnost dvou amidických vazeb v aduktu vzorce **XXI** představuje riziko z hlediska chemoselektivity. V tabulce 2 jsou uvedeny pokusy, které poukazují na možnosti vlivu zvolených podmínek na chemoselektivitu reakce. Použití tří-ekvivalentního nadbytku PCl_5 v kombinaci s mírným přebytkem hydrazidu kyseliny octové (1,3 ekvivalentu) bylo dosaženo slušné konverze i selektivity (příklad 2, tabulka 2).

Schéma 8. Finální heterocyklizace amidu vzorce **XXI**



Tabulka 2. Finální heterocyklizace amidu vzorce **XXI**

Příklad	PCl ₅ (ekvivalent)	hydrazid kys. octové (ekvivalent)	UPLC analýza (% podíl v reakční směsi)			
			XXI	XXII	XXIII	I
1	1,3	1,6	49,4	13,0	21,1	14,2
2	3	1,3	12,6	5,4	22,1	52,4
3	2,2	1,15	28,8	8,0	17,7	42,0

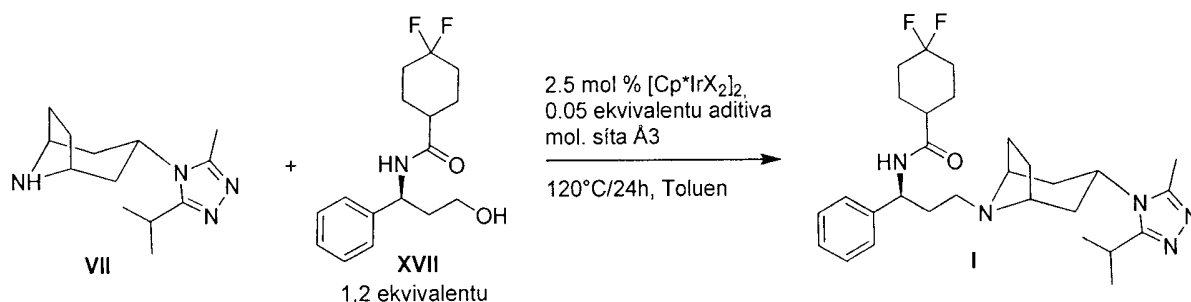
Inspirováni skutečností že aminace alkoholu vzorce **XVII** může být inhibována reakčním partnerem vzorce **VII** jsme se dále zabývali vlivem různých aditiv (schopných rychlé ale ne moc silné koordinace ke kovu) na průběh reakce (schéma 9, tabulka 3). V recentní literatuře bylo popsáno použití trifluormethansulfonátu stříbrného (*Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11474) jako aditiva, avšak v reakci aminu vzorce **VII** s alkoholem vzorce **XVII** nebyl prokázán žádný pozitivní efekt (příklad 1). Dalšími kandidáty byly čtyři lithné soli, trifluormethansulfonát, bis(trifluoromethan)sulfonimid bromid a jodid (příklady 2 až 5). Ani jedna ze zmíněných solí však nedopomohla ke zlepšení konverze reakce.

Následně byl prověřen účinek draselných solí jodidu a chloridu (příklady 6, 7), kde použitím chloridu draselného byla pozorována konverze 60%.

Dále byly otestovány ještě další dvě soli, jodid měďný a jodid sodný. Přídavkem jodidu měďného (příklad 8) došlo ke zvýšení konverze, ale kromě Maravirocu byla také pozorována zvýšená tvorba vedlejších produktů (neidentifikovány, v tabulce jsou označeny jako suma nečistot).

Překvapivě přídavkem jodidu sodného byla pozorována téměř 100% konverze a to hlavně ve prospěch očekávaného produktu Maravirocu (příklad 9; 81,1% + 9,3% neidentifikovaných nečistot).

Schéma 9. Vliv různých aditiv



Tabulka 3. Vliv různých aditiv

Příklad	Katalyzátor	Aditivum (ekvivalent)	UPLC analýza (% podíl v reakční směsi)			
			VII	XVII	I	Σ nečistot
1	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	AgOTf 0,05	10,9	30,6	44,2	14,3
2	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	LiOTf 0,05	15,8	43,4	36,7	4,1
3	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	LiNTf ₂ 0,05	23,5	57,6	18,2	0,8
4	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	LiBr 0,05	16,3	46,5	36,2	1,1
5	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	LiI 0,05	10,8	32,9	53,5	4,2
6	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	KI 0,05	11,9	35,2	51,6	2,1
7	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	KCl 0,05	7,8	24,8	60,7	6,7
8	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	CuI 0,05	3,5	1,9	70,9	23,7
9	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	NaI 0,05	1,9	7,7	81,1	9,3
10	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	NaI 0,1	9,9	31,3	52,2	6,6
11	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	NaI 0,5	11,7	35,4	46,9	6,0
12	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$	-	11,8	30,4	49,1	8,7
13	2,5mol% $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$	NaI 0,05	5,1	19,1	67,8	7,9

Nejllepším kandidátem z řady odzkoušených aditiv je jodid sodný (tabulka 3, příklad 9). Následně byl ještě prozkoumán efekt množství jodidu sodného a bylo zjištěno, že další zvyšování množství vede k postupnému snižování konverze reagentů (tabulka 3, příklady 10, 11).

Pozitivní vliv přítomnosti katalytického množství jodidu sodného v reakci byl prokázán také v reakci alkoholu vzorce **XVII** s aminem vzorce **VII** za katalýzy dijodo(pentamethylcyclopentadienyl)iridiovým katalyzátorem, kde byla pozorována zvýšená tvorba produktu o 19 % (tabulka 3, porovnání příkladů 12 a 13). Na reakci alkoholu vzorce **XVII** s aminem vzorce **VII** se jako katalyzátor použije přechodný kov, s výhodou se použije komplex iridia, s výhodou pak dichloro(pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) dimer nebo dijodo(pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) dimer, v množství 0,1 až 4 mol % s výhodou 2,5 mol %.

Pro zvýšení konverze reakce alkoholu vzorce **XVII** s aminem vzorce **VII** katalyzované komplexem iridia se jako aditivum použije iontový pár, kde kationt je zvolen ze skupiny alkalických kovů případně přechodných kovů. S výhodou je vybrán kationt ze skupiny alkalických kovů. Výhodně je zvoleným kationtem sodný kationt.

Aniont zmíněného iontového páru je vybrán ze skupiny halogenů případně sulfonátů. S výhodou je vybrán aniont ze skupiny halogenidů. Výhodně je zvoleným aniontem jodidový aniont. S výhodou je jako iontový pár použit jodid sodný.

Aditivum se použije v množství 0,1 až 10 mol %, s výhodou 5 mol %.

Poměr katalyzátoru (komplexu přechodného kovu) a aditiva je 1:1 až 1:3, s výhodou je poměr katalyzátoru a aditiva zvolen 1:2.

Pro zvýšení konverze reakce alkoholu vzorce **XVII** s aminem vzorce **VII** katalyzované komplexem iridia se do reakce přidává 200 až 260 hmotnostních % sušidla (vzhledem k aminu vzorce **VII**), s výhodou se použijí molekulová síta v práškové formě o velikosti částic 3Å.

Poměr alkoholu vzorce **XVII** a aminu vzorce **VII** je 1:1 až 1:1,3; s výhodou je poměr alkoholu vzorce **XVII** a aminu vzorce **VII** zvolen 1:1,2.

Reakce se provádí v organickém, výše vroucím, nepolárním rozpouštědle, s výhodou se jako rozpouštědlo použije toluen.

Reakce se provádí při teplotě vyšší než 100 °C, s výhodou je teplota reakce v rozmezí 100 až 130 °C.

Reakce se provádí po dobu potřebnou ke zreagování výchozích látek (monitorováno TLC nebo UPLC, HPLC), maximálně však 30 hodin, s výhodou je reakce prováděna po dobu 24h.

Předmětem tohoto vynálezu je také izolace produktu Maravirocu **I** z reakční směsi a jeho čistění. Pro pročistění produktu **I** od nadbytku alkoholu vzorce **XVII**, jakož i od nečistot, případně nedoreagovaného triazolu vzorce **VII** byl aplikován postup čistění přes sůl Maravirocu s kyselinou. Kyselina se volí ze skupiny kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina citronová a kyselina vinná, s výhodou se použije kyselina chlorovodíková.

Reakční směs s obsahem Maravirocu o čistotě 60 až 90% se po uplynutí doby reakce přefiltruje přes křemelinu, promyje vhodným rozpouštědlem a opatrně vlije do ledového 1M roztoku HCl. Po oddělení se kyselá vodná fáze bazifikuje postupným přidáním báze do pH 12 a následně je produkt extrahován za pomoci vhodného organického rozpouštědla a po zahuštění dostáváme surový produkt o čistotě vyšší než 85%, vhodný pro další čistění krystalizací. Krystalizace se s výhodou provádí z roztoku surového produktu o čistotě vyšší 85% ve směsi organických rozpouštědel hexan a ethylester kyseliny octové, s výhodou v ethylesteru kyseliny octové. Po krystalizaci a sušení se získá produkt o čistotě vyšší než 99%.

Příklady provedení

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku.

UPLC metoda

Kolona:

- rozměry: délka 100 mm, vnitřní průměr 2,1 mm
- stacionární fáze: UPLC BEH Shield C8 nebo ekvivalentní (1,7 μm)
- teplota: 40 °C

Mobilní fáze:

- A: 10 mM dihydrogenfosforečnanu draselného pH 7,8
- B: acetonitril R1

Eluce: gradientová

Čas [min]	Mobilní fáze A [% obj./obj.]	Mobilní fáze B [% obj./obj.]
0	95	5
1,0	95	5
10	70	30
12	70	30
12,5	95	5

Průtok: 0,4 ml/min; Detekce: UV, 215 nm; Objem nástřiku: 1 μl

Nečistoty:

	(S)-amid alcohol	Tropantriazol
Odezvový faktor	0,65	4,86

Příklad 1 Srovnávací příklad TEMPO katalyzované oxidace alkoholu vzorce **XVII** (dle postupu v *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, 12, 1104)

Alkohol vzorce **XVII** (10 g, 33,6 mmol), bromid sodný (3,57 g, 1,03 ekvivalentu), hydrogenuhličitan sodný (3,11 g, 1,1 ekvivalentu) a TEMPO {(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl, 0,05 g, 0,01 ekvivalentu} byly suspendovány v 100 ml

dichlormethanu a 50 ml vody za laboratorní teploty v inertní atmosféře argonu. Dvoufázová reakční směs byla vychlazena na 10 °C použitím ledového koupele. Do reakce byl přikapán chlornan sodný (27,5 ml, 10% vodní roztok, 1,1 ekvivalentu) během 30 minut, teplota byla udržována pod 10 °C. Po přidání byla reakční směs ještě 20 min míchána při 10 °C. Ke konci, z reakční směsi vypadla bílá sraženina (identifikována jako (S)-amidkyselina vzorce **XIX**). Do reakce bylo následně přikapáno 25 ml 10% vodního roztoku Na₂S₂O₃ a reakční směs byla míchána ještě 15 minut. Oddělená organická fáze byla zakoncentrována (25ml), zahřátá na 40 °C, naředěna toluenem (30 ml) a ochlazena na 20 °C, dále byl přidán n-heptan (150ml) a směs byla ochlazena na 0 °C a míchána 2 hodiny, dále ještě ponechána 20 hodin krystalovat při teplotě 8 °C. Poté zfiltrováno, promyto heptanem a krystalický produkt sušen ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C po dobu 4 hodin. Získaný krystalický materiál 4,79 g byl směsí minimálně tří látek, identifikováno bylo 30,1 % (S)-amidaldehydu vzorce **XVIII** a 39,1 % (S)-amidkyseliny vzorce **XIX** (stanoveno UPLC).

Příklad 2 („Borrowing hydrogen“ alkylace aminu vzorce **XX**, schéma 7)

Amin vzorce **XX** (2 g, 10,2 mmol), alkohol vzorce **XVII** (3,7 g, 1,22 ekvivalentu), [Cp*IrCl₂]₂ (0,17 g, 2,1 mol%), uhličitan draselný (0,14 g, 0,1 ekvivalentu) a molekulová síta (0,47 g) byly suspendovány v toluenu (50 ml) za laboratorní teploty v inertní atmosféře argonu. Reakční směs byla zahřátá na 110 °C a míchána pod reflux chladičem po dobu 18 hodin. Dále byla reakční směs za míchání ochlazena na teplotu místnosti, co mělo za následek krystalizaci produktu, to bylo podpořeno přidáním n-hexanu a vychlazením reakční směsi na 0 °C a míchání po dobu 5 hodin. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován přes fritu, promyt hexanem a po oddělení filtrátu rozpuštěn za pomoci dichlormethanu (300 ml). Do zahuštěného roztoku (100ml) bylo přidáno aktivní uhlí (0,3 g) a mícháno za teploty varu rozpouštědla po dobu 30 minut. Suspenze byla za horka zfiltrována přes křemelinu, promyto dichlormethanem (100ml) zahuštěna na 150 ml a do roztoku byl při teplotě 40 °C přikapán n-hexan (100ml) a roztok ponechán volně zchladnout na teplotu místnosti (doprovázeno krystalizací) a dále míchán 20 hodin. Vzniklá suspenze byla vychlazena na 0 °C a míchána po dobu 2 hodin. Poté byl krystalický produkt zfiltrován a promyt n-hexanem a sušen ve vakuové sušárně při teplotě 45 °C po dobu 3 hodin. Získáno 4,0 g bílého krystalického produktu (bod tání 220 až 222 °C, 97,5% čistota, stanoveno UPLC) ve výtěžku 83 %. Krystalizací zahuštěného matečného

louhu bylo získáno dalších 0,48 g (bod tání 213,3 až 217,4 °C, 92,02% čistota, stanoveno UPLC).

Příklad 3 (Heterocyklizace amidu vzorce XXI, schéma 8, tabulka 2, příklad 2)

K suspenzi PCl_5 (1,3 g, 3 ekvivalenty) v dichlormethanu, vychlazené na $-5\text{ }^\circ\text{C}$ byl během 45 minut přikapán roztok substituovaného amidu vzorce XXI (1 g, 2,1 mmol) v dichlormethanu (22 ml). Po přidání ponecháno ohřát na teplotu místnosti a mícháno 3 hodiny. Reakční směs byla vychlazená na $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a během 20 minut byl přikapán roztok hydrazidu kyseliny octové (0,2 g, 1,3 ekvivalentu) ve směsi acetonitril/2-methyl-2-butanol (3 ml/6 ml), po přidání byla reakční směs ohřáta na teplotu místnosti a dále ještě 1 hodinu míchána. Do reakce byl následně přikapán 2M NaOH do pH 9 a oddělena dichlormethanová fáze. Vodní fáze ještě 1 krát extrahována dichlormethanem, spojené organické vrstvy byly sušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v 2-methyl-2-butanolu (6 ml), přidáno 0,25 ml kyseliny octové a směs míchána po dobu 1 hodiny při $80\text{ }^\circ\text{C}$. Poté byla reakční směs vychlazená na teplotu místnosti a přidán 2M NaOH do pH 12, organická vrstva oddělena, vodní vrstva ještě extrahována s ethylacetatem, spojené organické frakce sušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Získán surový produkt 0,82 g, složení stanoveno UPLC, uvedeno v tabulce 2, příklad 2.

Příklad 4 („Borrowing hydrogen“ alkylace aminu vzorce VII alkoholem vzorce XVII, tabulka 1, příklad 9)

Amin vzorce VII (0,59 g, 2,5 mmol), alkohol vzorce XVII (0,89 g, 1,2 ekvivalentu), $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (0,05 g, 2,5 mol%), a molekulová síta (1,5 g) byly suspendovány za laboratorní teploty v 20 ml toluenu, reakční směs byla probublána (2 až 5 min) argonem a uzavřena septem. Reakční směs byla zahřívána na $120\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána po dobu 26 hodin. Následně byla směs ochlazená na $50\text{ }^\circ\text{C}$, bylo přidáno aktivní uhlí (norit A, 0,07 g) a suspenze byla míchána po dobu 15 minut. Suspenze byla zfiltrována přes křemelinu a promyta dichlormethanem (60ml). Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku byla získána surová směs o obsahu 65,3 % Maravirocu I (stanoveno UPLC). Surová směs byla naředěna dichlormethanem (15 ml) a opatrně vlitá do ledového 1M roztoku HCl (10 ml). Po oddělení fází byla kyselá vodná fáze bazifikována přikapáním 2M Na_2CO_3 do pH 12 a následně byl

produkt **I** extrahován za pomoci dichlormethanu (3x 20 ml). Spojené organické frakce byly sušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Bylo získáno 1,05 g produktu o čistotě 88,6%. Produkt byl dále rozpuštěn v 10 ml ethylacetatu za teploty 60 °C, poté ochlazen na teplotu místnosti (doprovázeno krystalizací) a dále míchán 20 hodin. Vzniklá suspenze byla vychlazená na 0 °C a míchána po dobu 2 hodin. Poté byl krystalický produkt zfiltrován a promyt vychlazenou směsí ethylacetat/n-hexan = 1:1 a sušen ve vakuové sušárně při teplotě 25 °C po dobu 24 hodin. Získáno 0,76 g bílého krystalického produktu (bod tání 193,7 až 195,2 °C, 99,3% čistota, stanoveno UPLC) ve výtěžku 60 %.

Příklad 5 („Borrowing hydrogen“ alkylace aminu vzorce **VII** alkoholem vzorce **XVII**, tabulka 3, příklad 9)

Amin vzorce **VII** (0,59 g, 2,5 mmol), alkohol vzorce **XVII** (0,89 g, 1,2 ekvivalentu), $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (0,05 g, 2,5 mol%), jodid sodný (0,019 g, 5 mol%) a molekulová síta (1,5 g) byly suspendovány za laboratorní teploty v 20 ml toluenu, reakční směs byla probublána (2 až 5 min) argonem a uzavřena septem. Reakční směs byla zahřáta na 120 °C a míchána po dobu 26 hodin. Následně byla směs ochlazená na 50 °C, bylo přidáno aktivní uhlí (norit A, 0,07 g) a suspenze byla míchána po dobu 15 minut. Suspenze byla zfiltrována přes křemelinu a promyta dichlormethanem (60ml). Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku byla získána surová směs o obsahu 81,1 % Maravirocu vzorce **I** (stanoveno UPLC). Surová směs byla naředěna dichlormethanem (15ml) a opatrně vlitá do ledového 1M roztoku HCl (10 ml). Po oddělení fází byla kyselá vodná fáze bazifikována přikapáním 2M Na_2CO_3 do pH 12 a následně byl produkt vzorce **I** extrahován za pomoci dichlormethanu (3x 20 ml). Spojené organické frakce byly sušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Bylo získáno 1,18 g produktu o čistotě 90,1%. Produkt byl dále rozpuštěn v 10 ml ethylacetatu za teploty 60 °C, poté ochlazen na teplotu místnosti (doprovázeno krystalizací) a dále míchán 20h. Vzniklá suspenze byla vychlazená na 0 °C a míchána po dobu 2 hodin. Poté byl krystalický produkt zfiltrován a promyt vychlazenou směsí ethylacetat/n-hexan = 1:1 a sušen ve vakuové sušárně při teplotě 25 °C po dobu 24h. Získáno 0,86g bílého krystalického produktu (bod tání 193,5 až 196,4 °C, 99,8% čistota, stanoveno UPLC) ve výtěžku 67 %.

Příklad 6 („Borrowing hydrogen“ alkylace aminu vzorce VII alkoholem vzorce XVII, tabulka 3, příklad 12)

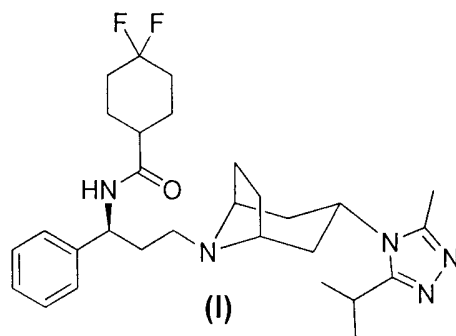
Amin vzorce VII (0,29 g, 1,25 mmol), alkohol vzorce XVII (0,45 g, 1,2 ekvivalentu), $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$ (0,036 g, 2,5 mol%) a molekulová síta (0,75 g) byly suspendovány za laboratorní teploty v 10 ml toluenu, reakční směs byla probublána (2 až 5min) argonem a uzavřena septem. Reakční směs byla zahřáta na 120 °C a míchána po dobu 24 hodin. Následně byla směs ochlazená na 50 °C, bylo přidáno aktivní uhlí (norit A, 0,03 g) a suspenze byla míchána po dobu 15 minut. Suspenze byla zfiltrována přes křemelinu a promyta dichlormethanem (30 ml). Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku byla získána surová směs o obsahu 49,1 % Maravirocu vzorce I (stanoveno UPLC).

Příklad 7 („Borrowing hydrogen“ alkylace aminu vzorce VII alkoholem vzorce XVII, tabulka 3, příklad 13)

Amin vzorce VII (0,29 g, 1,25 mmol), alkohol vzorce XVII (0,45 g, 1,2 ekvivalentu), $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$ (0,036 g, 2,5 mol%), jodid sodný (0,019 g, 5 mol%) a molekulová síta (0,75 g) byly suspendovány za laboratorní teploty v 10 ml toluenu, reakční směs byla probublávána (2 až 5min) argonem a uzavřena septem. Reakční směs byla zahřáta na 120 °C a míchána po dobu 24 hodin. Následně byla směs ochlazená na 50 °C, bylo přidáno aktivní uhlí (norit A, 0,03 g) a suspenze byla míchána po dobu 15 minut. Suspenze byla zfiltrována přes křemelinu a promyta dichlormethanem (30 ml). Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku byla získána surová směs o obsahu 67,8 % Maravirocu vzorce I (stanoveno UPLC).

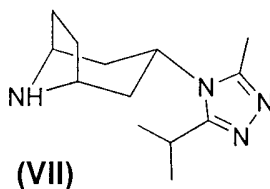
Patentové nároky

1) Způsob výroby Maravirocu vzorce I,

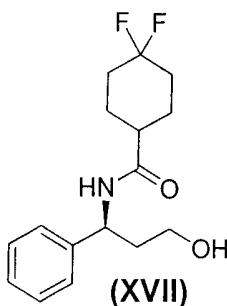


vyznačující se tím, že zahrnuje

a) reakci aminu vzorce VII, případně jeho soli nebo solvátu,



s alkoholem vzorce XVII, za katalýzy komplexem přechodného kovu,



a

b) izolaci produktu vzorce I.

2) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že komplexem přechodného kovu je komplex iridia(III), výhodně dichloro(pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) dimer nebo diiodo(pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) dimer v množství 0,1 až 4 mol %, s výhodou 2,5 mol %.



- 3) Způsob výroby podle nároku 1 až 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí popřípadě v přítomnosti aditiva vybraným z halogenidové nebo sulfonátové sloučeniny alkalického kovu .
- 4) Způsob výroby podle nároku 3, vyznačující se tím, že alkalickým kovem je výhodně sodík nebo draslík.
- 5) Způsob výroby podle nároku 3 a 4, vyznačující se tím, že aditivem je výhodně jodid alkalického kovu, zvláště výhodně jodid sodný.
- 6) Způsob výroby podle nároku 3 až 5, vyznačující se tím, že množství aditiva je v rozsahu 0,1 až 10 mol %, výhodně 5 mol %.
- 7) Způsob výroby podle nároku 1 až 6, vyznačující se tím, že je poměr komplexu přechodného kovu a aditiva v rozmezí 1:1 až 1:3, s výhodou je poměr komplexu přechodného kovu a aditiva zvolen 1:2.
- 8) Způsob výroby podle nároku 1 až 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti sušidla v množství 100 až 260 hmotnostních % vztaženo k množství aminu vzorce **VII**.
- 9) Způsob výroby podle nároku 1 až 8, vyznačující se tím, že sušidlem je výhodně práškové molekulové síto v množství 200 až 260 hmotnostních % vztaženo k aminu vzorce **VII**, s výhodou o velikosti částic 0,3 nm.
- 10) Způsob výroby podle nároku 1 až 9, vyznačující se tím, že je poměr alkoholu vzorce **XVII** a aminu vzorce **VII** v rozmezí 1:1 až 1:1,5, výhodně 1:1,15 až 1,2.
- 11) Způsob výroby podle nároku 1 až 10, vyznačující se tím, že reakce se provádí v organickém, výševroucím, nepolárním rozpouštědle, výhodně ve vroucím toluenu.

- 12) Způsob výroby podle nároku 1 až 11, vyznačující se tím, že izolace zahrnuje extrakci produktu do vodného roztoku kyseliny za vzniku soli, a dále za pomoci báze a krystalizace dochází k uvolnění Maravirocu vzorce I.
- 13) Způsob výroby podle nároku 12, vyznačující se tím, že kyselina je zvolena ze skupiny kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina citronová, kyselina vinná, s výhodou kyselina chlorovodíková.
- 14) Způsob výroby podle nároku 11 až 13, vyznačující se tím, že se krystalizace provádí z vhodného organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny hexan a ethylester kyseliny octové, nebo jejich směsi, výhodně ethylester kyseliny octové.