

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008104511/04, 10.07.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.07.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.07.2005 EP 05014950.9

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2009 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 20.12.2012 Бюл. № 35

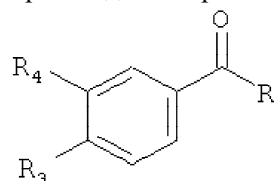
(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: Verter H.S. et al. J.Chemical and
Engineering, v.9, no.3, p.403-404. Arnoldi et al.
J.Agricultural and Food, v.34, no.2, p.339-344.
EP 0678503 A1, 25.10.1995. WO 0208172 A1,
31.01.2002. WO 0202508 A1, 10.01.2002. RU
2235713 C1, 10.09.2004. SU 268409 A,
10.04.1970. SU 189872 A, 10.12.1966.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.02.2008(86) Заявка РСТ:
EP 2006/006731 (10.07.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/006532 (18.01.2007)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",
рег.№ 11

(72) Автор(ы):

ЗЕДЕЛЬМАЙЕР Готтфрид (DE),
НЕБЕЛЬ Курт (CH),
ВЕНСТРА Зим Якоб (DE),
ЗЕРГЕНИ Янош (CH)(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

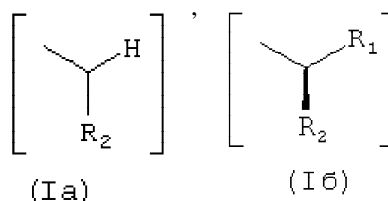
(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРОКАТЕХИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым Иг
производные пирокатехина формулы I

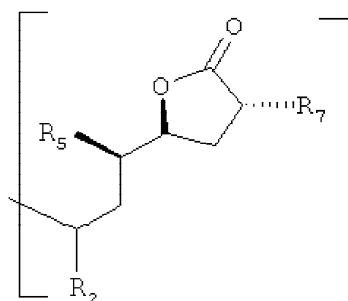
(I)

R обозначает группу формулы Ia, Ib, Iv или

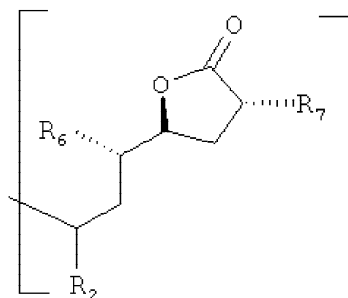


(Ia)

(Ib)

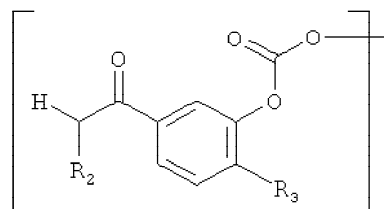


(I B)



(I Г)

R_1 обозначает 4-галобут-2-енил, R_2 обозначает C_{1-7} алкил или C_{3-8} циклоалкил, R_3 обозначает C_{1-7} алкоксигруппу, R_4 обозначает C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкоксигруппу, или когда R обозначает группу формулы (Ia), R_4 может также обозначать гидроксид- C_{1-7} алкоксигруппу или группу формулы Id



(I д)

R_5 обозначает галоген, R_6 обозначает азидогруппу, и R_7 обозначает C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил или C_{3-8} циклоалкил и их соли, являющиеся промежуточными соединениями при получении активных ингредиентов лекарственных препаратов, а также к способам получения соединений формулы 1. 3 н. и 3 з.п. ф-лы, 11 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 307/33 (2006.01)*C07C 49/213* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008104511/04, 10.07.2006**(24) Effective date for property rights:
10.07.2006

Priority:

(30) Convention priority:
11.07.2005 EP 05014950.9(43) Application published: **20.08.2009 Bull. 23**(45) Date of publication: **20.12.2012 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **11.02.2008**(86) PCT application:
EP 2006/006731 (10.07.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/006532 (18.01.2007)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str.1,
sektija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT", reg.№ 11**

(72) Inventor(s):

**ZEDEL'MAJER Gottfrid (DE),
NEBEL' Kurt (CH),
VENSTRA Zim Jakob (DE),
ZERGENI Janosh (CH)**

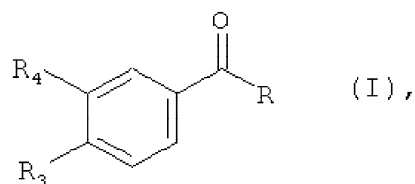
(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) NEW PYROCATECHOL DERIVATIVES**

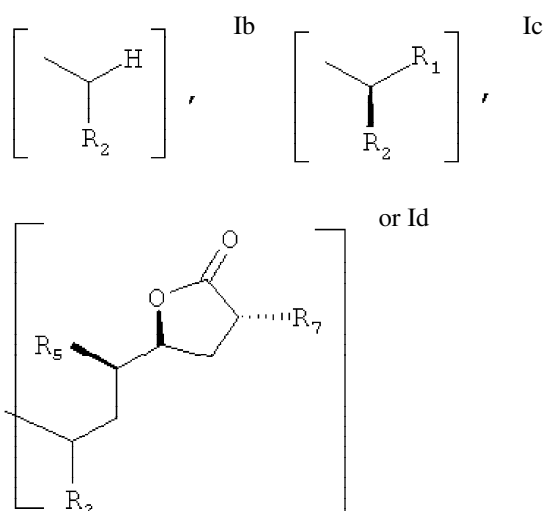
(57) Abstract:

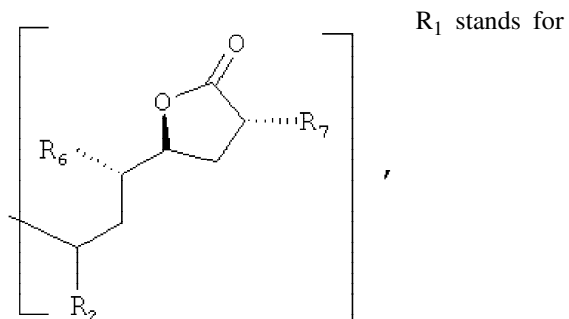
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed are pyrocatechol derivatives of formula I where R

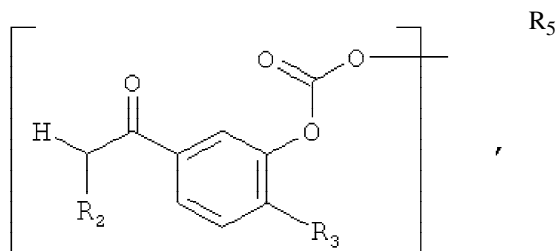


stands for group of formulae Ia





4-halogenbut-2-enyl, R₂ stands for lower alkyl or cycloalkyl, R₃ stands for lower alkyloxy group and R₄ stands for lower alkyloxy-lower alkyloxy group, or, when R represents group of formula (Ia), R₄ stands for hydroxy group, hydroxy-lower alkyloxy group or group of formula Ie



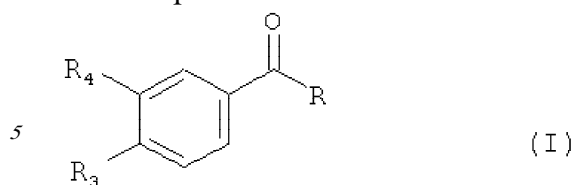
stands for reaction ester hydroxy group, R₆ stands for azido group and R₇ stands for lower alkyl, lower alkenyl, cycloalkyl or aryl-lower alkyl, and their salts, which are intermediate compounds in obtaining active ingredients of medications.

EFFECT: obtaining active ingredients of medications.

RU 2 4 7 0 0 1 8 C 2

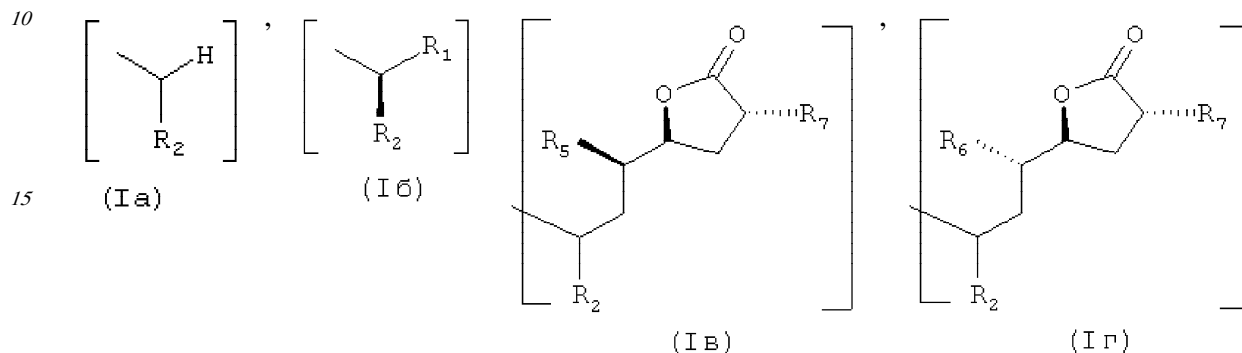
RU 2 4 7 0 0 1 8 C 2

Изобретение относится к новым соединениям формулы I



где

R обозначает группу формул Ia, Ib, Iv или Iv

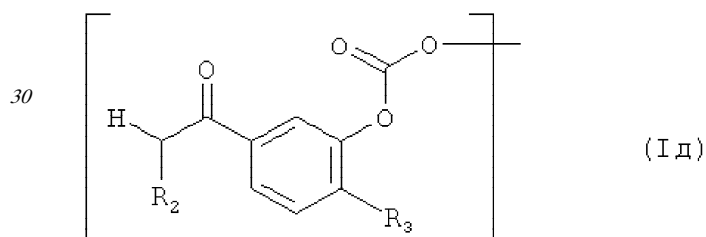


R₁ обозначает 4-галогенбут-2-енил,

R₂ обозначает низший алкил или циклоалкил,

R₃ обозначает низшую алкоксигруппу,

25 R₄ обозначает низшую алкокси-низшую алкоксигруппу, или, когда R обозначает группу формулы (Ia), R₄ обозначает гидроксигруппу, гидрокси-низшую алкоксигруппу или группу формулы Id



35 R₅ обозначает реакционную сложноэфирную гидроксигруппу,

R₆ обозначает азидогруппу и

40 R₇ обозначает низший алкил, низший алкенил, циклоалкил или арил-низший алкил, и их соли, относится к способу их получения, к применению их в качестве промежуточных соединений при получении активных составляющих лекарственных средств.

Галобут-2-енил представляет собой, например, 4-бромбут-2-енил или 4-хлорбут-2-енил, в частности 4-бромбут-2-енил.

45 Арил-низший алкил представляет собой, например, фенил-низший алкил, который является либо незамещенным или замещен в фенильном фрагменте низшим алкилом, низшей алкоксигруппой, галогеном и/или нитрогруппой.

50 Циклоалкил содержит, например, от 3 до 8, предпочтительно 3 кольцевых члена, и обозначает, прежде всего, циклопропил, а также циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

Реакционная сложноэфирная гидроксигруппа представляет собой, например, галоген или сульфонилогруппу такую, как низшая алкансульфонилогруппа, галоген-низший алкансульфонил, низшая алкансульфонилогруппа; или

бензосульфонилокси группу или нафталинсульфонилокси группу, незамещенную или замещенную низшим алкилом, галогеном и/или нитро группой.

Ранее и в дальнейшем под низшими радикалами и соединениями подразумевают радикалы с 4 атомами углерода (С-атомами).

Галоген представляет собой, например, галоген с атомным номером от 19 до 35 такой, как хлор или, в частности, бром.

Галоген-низший алкансульфонилокси группы представляет собой, например, полигалоген C_1 - C_4 алкансульфонилокси группу такую, как

трифторметансульфонилокси группа.

Низший алкан-сульфонилокси группа представляет собой, например, C_1 - C_4 алкансульфонилокси группу такую, как метансульфонилокси группа, этансульфонилокси группа, пропансульфонилокси группа или бутансульфонилокси группа.

Низший алкенил может быть линейным или разветвленным, и/или соединенным мостиковой связью и является, например, соответствующим C_2 - C_4 алкенилом таким, как аллил.

Низший алкен-сульфонилокси группа представляет собой, например, C_2 - C_4 алкенсульфонилокси группу такую, как этенсульфонилокси группа.

Низший алкил может быть линейным или разветвленным, и/или соединенным мостиковой связью и является, например, соответствующим C_1 - C_7 алкилом, в частности C_1 - C_4 алкилом таким, как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторичный бутил, третичный бутил или пентил, гексил или гептил. Низший алкил R_2 или R_5 обозначает, например, метил или, в частности, разветвленный C_3 - C_7 алкил такой, как пропил.

Низшая алкокси группа представляет собой, например, C_1 - C_7 алкокси группу, предпочтительно C_1 - C_4 алкокси группу такую, как метокси группа, этокси группа, пропилокси группа, изопропилокси группа, бутилокси группа, изобутилокси группа, вторичная бутилокси группа, третичная бутилокси группа, пентилокси группа, гексилокси группа или гептилокси группа.

Гидрокси-низшая алкокси группа представляет собой, например, гидрокси C_2 - C_4 алкокси группу такую, как 2-гидроксиэтокси группа, 3-гидроксипропилокси группа или 4-гидоксибутилокси группа, в частности 3-гидроксипропилокси группу или 4-гидоксибутилокси группу.

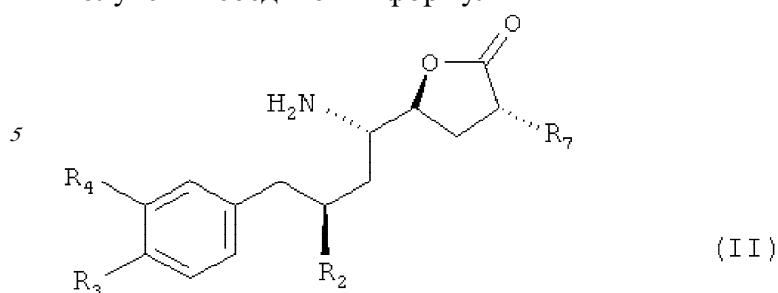
Низшая алкокси-низшая алкокси группа представляет собой, например, C_1 - C_4 алкокси C_2 - C_4 алкокси группу такую, как 2-метокси-2-этокси группа или 2-пропоксиэтокси группа, 3-метокси- или 3-этоксипропилокси группа или 4-метоксибутилокси группа, в частности, 3-метоксипропилокси группа или 4-метоксибутилокси группа.

Фенил-низший алкил представляет собой, например, фенил C_1 - C_4 алкил, предпочтительно 1-фенил C_1 - C_4 алкил такой, как бензил или 1-фенилэтил.

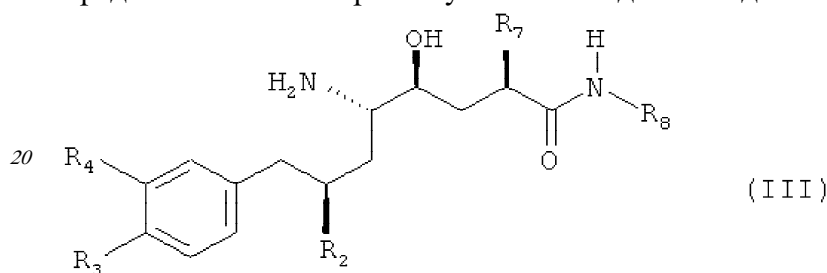
Соли представляют собой, в частности, феноляты соединений формулы I, где R_4 обозначает продукт замещения атома водорода в гидроксигруппе (в результате взаимодействия с соответствующими основаниями) такой, как металлические соли, полученные из металлов группы Ia, Ib, IIa и IIb периодической таблицы элементов, например, соли щелочных металлов, в частности соли лития, натрия или калия, соли щелочно-земельных металлов, например, соли магния или кальция, а также соли цинка.

Задачей изобретения является разработка усовершенствованного способа

получения соединений формулы II



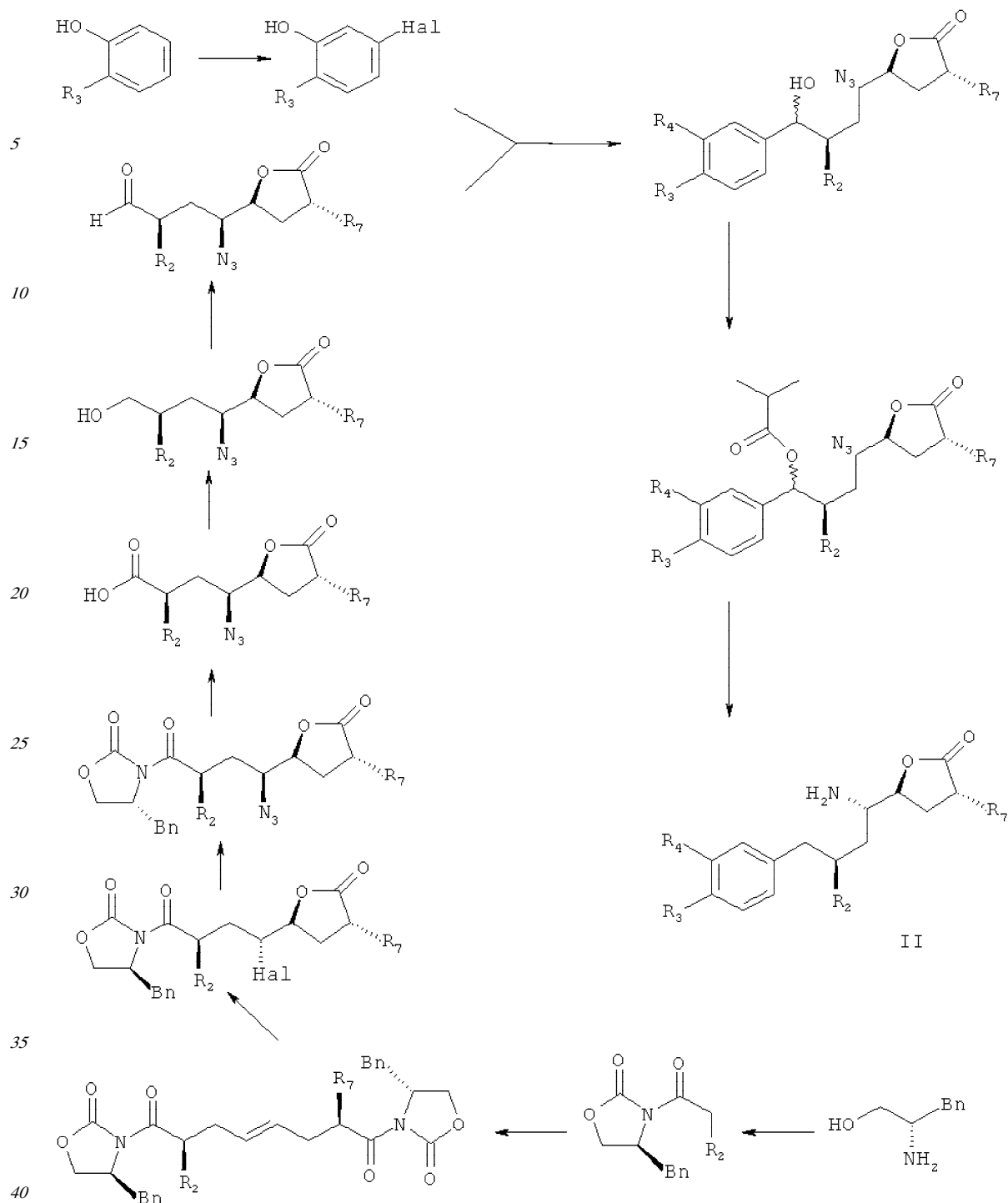
где R_2 , R_3 и R_7 обозначены по определению выше, и R_4 обозначает низшую алкокси-
низшую алкоксигруппу, которые являются ценными промежуточными соединениями в
получении активных ингредиентов для лекарственных препаратов. Например,
соединения формулы II согласно EP-678503 применяются в качестве
предпочтительных промежуточных соединений для получения соединений формулы



где R_2 , R_3 , R_4 и R_7 обозначены по определению выше, R_4 обозначает низшую
алкокси-низшую алкоксигруппу, и R_8 обозначает низший алкил, циклоалкил,
(гидрокси)низший алкил, необязательно превращенный в алифатически сложный эфир
или простой эфир, amino-низший алкил, необязательно замещенный N-низшим
алканоилом, N-моно- или N,N-дизамещенный низшим алкилом, или amino-низший
алкил, N,N-дизамещенный низшим алкиленом, гидрокс-, (низшей алкокси)- или
(низшей алканоилокси)низшим алкиленом, аза-низшим алкиленом, необязательно
замещенным N'-низшим алканоилом или N'-низшим алкилом, окса-низшим алкиленом
или необязательно S-оксидированным тиа-низшим алкиленом;

необязательно сложноэфирный или амидированный карбокси-низший алкил,
необязательно сложноэфирный или амидированный дикарбокси-низший алкил,
необязательно сложноэфирный или амидированный карбокси(гидрокси)низший алкил,
необязательно сложноэфирный или амидированный (карбокси)циклоалкил-низший
алкил, пиано-низший алкил, низший алкансульфонил-низший алкил, необязательно N-
моно- или N,N-ди-низший алкилзамещенный тиакарбамоил-низший алкил,
необязательно N-моно- или N,N-ди-низший алкилзамещенный (сульфамойл)-низший
алкил; или гетероарильный радикал, который связан через атом углерода и
необязательно является гидратированным и/или оксозамещенным; или низший алкил,
который замещен гетероарильным радикалом, который связан через атом углерода и
является необязательно гидратированным и/или оксозамещенным, и их солей.

Промежуточные соединения формулы II, представленные здесь, получают
посредством 4-стадийного синтеза из 2-(низший алкокси)фенолов, с одной стороны, и
фенилаланинола, с другой стороны, в соответствии со следующей схемой:

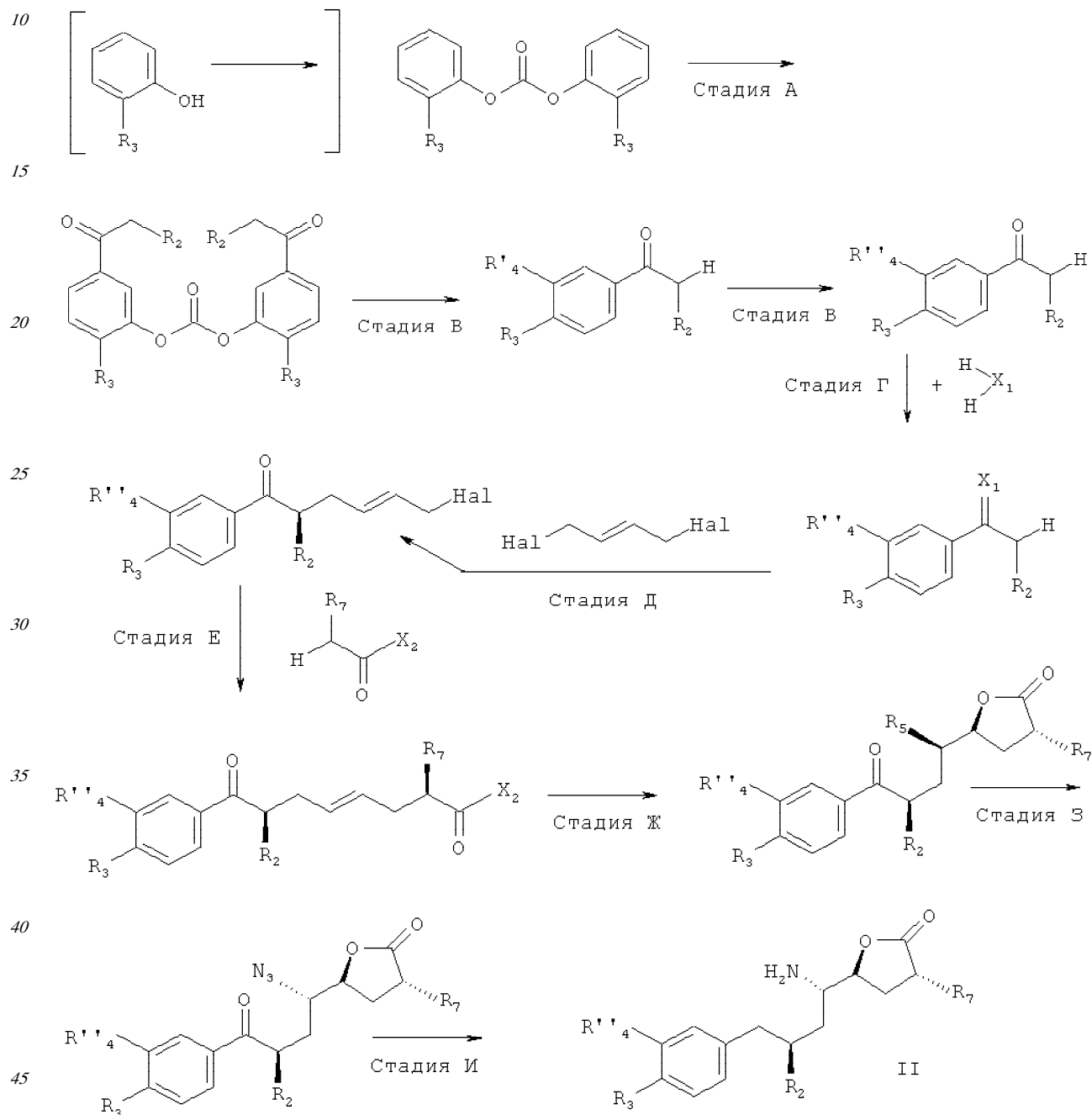


В техническом масштабе получение этих исходных веществ и их дальнейший перевод в промежуточные соединения II является чрезвычайно сложной как технически, так и с точки зрения безопасности, трудно поддающейся контролю и дорогостоящей задачей. Вследствие этого существует настоятельная необходимость в улучшенном и технически практичном альтернативном способе получения соединений формулы II.

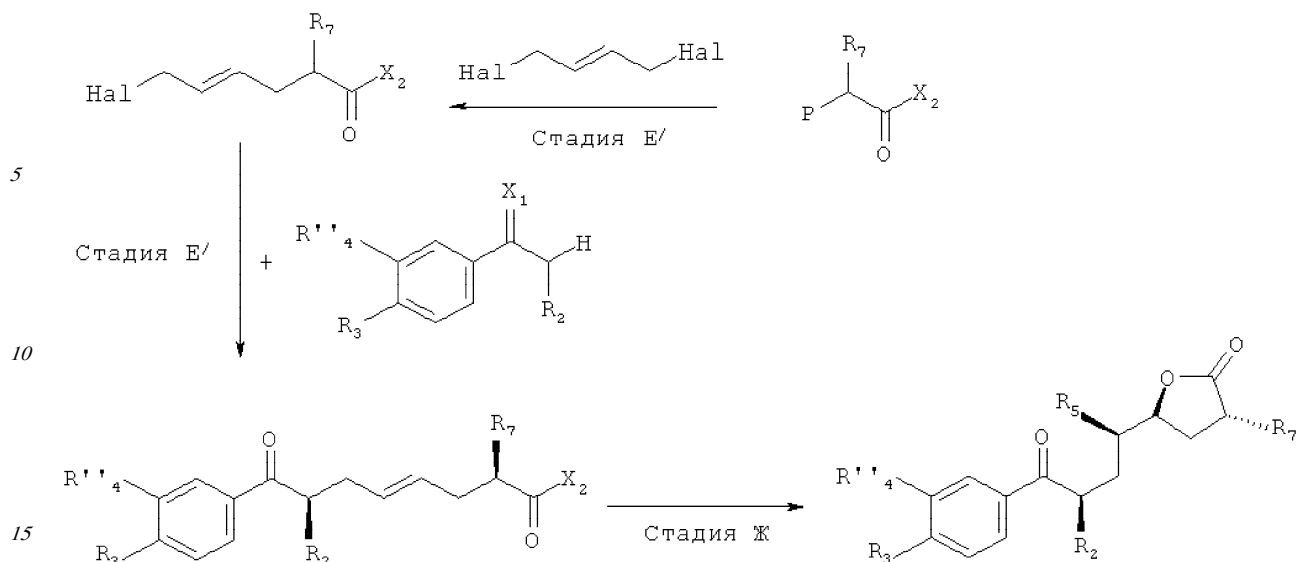
Решение проблемы согласно изобретению основывается на соображении, что вместо галогенированных можно с успехом использовать ацилированные 2-(низшая алкоксигруппа)фенолы, которые уже содержат часть боковой цепи, а также на

неожиданном открытии, что ацилирование 2,2'-ди(низшая алкоксигруппа)дифенилкарбонатов происходит с высокой селективностью в п-положение по отношению к низшим алкоксигруппам. Способ по изобретению использует методы, которые могут быть проведены гораздо легче с технической точки зрения и менее проблематичны с точки зрения экологии и безопасности по сравнению с известным процессом.

Задача согласно изобретению связана с решением проблемы получения промежуточных соединений II, представленного на следующей реакционной схеме



В варианте этой реакционной последовательности стадия Д и стадия Е могут быть также заменены реакцией 1,4-дигалобут-2-ена в соответствии со следующей реакционной схемой



сначала с хиральным амидом, а затем с хиральным кетимином, который образуется согласно стадиям Г+Д.

20 На представленной реакционной схеме R'_4 обозначает гидроксид-низшую алкоксигруппу, R''_4 обозначает низшую алкоксид-низшую алкоксигруппу, X_1 обозначает иминогруппу, получаемую из хирального первичного амина, который обычно используется для стереоселективного синтеза, такого, как (S)-1-фенилэтиламин или (S)-2-амино-1-метокси-3-фенилпропан, и X_2 обозначает

25 хиральную амингруппу, хиральную амидгруппу или хиральную уретановую группу, которые обычно используются для стереоселективного синтеза, или хиральную спиртовую группу. Соединения, содержащие подобные группы, представляют собой, например, псевдоэфедрин, 4(S)-бензил-2-оксооксадиазолин, камфорсултам, борнеол, промежуточно защищенный (S,S)-или (R,R)-2-

30 аминифенилпропандиол, ментол, 8-фенилментол, пантолактон и им подобные.

Кроме соединений формулы I, получаемых по изобретению, изобретение также относится к стадиям А, В, В, Г+Д, Е+Ж или Е'+Е'+Ж и З для их получения, и в целом ко всему способу, включающему эти стадии, получению соединений формулы I, где R

35 обозначает группу формул Ia и Ig, R_2 обозначает низший алкил или циклоалкил, R_3 обозначает низшую алкоксигруппу, R_4 обозначает низшую алкоксид-низшую алкоксигруппу, R_5 обозначает реакционную сложноэфирную гидроксигруппу, в частности галоген (хлорангидридную группу), R_6 обозначает азидогруппу, и R_7

40 обозначает низший алкил, низший алкенил, циклоалкил или арил-низший алкил.

Применение соединений формулы I для получения промежуточных соединений формулы II для получения активных ингредиентов лекарственных препаратов формулы III, описанных в публикации EP-678503, также является объектом по

45 настоящему изобретению.

Изобретение в первую очередь относится к соединениям формулы I, где

R обозначает группу формул Ia, Ib, Ic или Ig,

R_1 обозначает 4-галобут-2-енил,

R_2 обозначает низший алкил или 3-8-членный циклоалкил,

50 R_3 обозначает низшую алкоксигруппу,

R_4 обозначает низшую алкоксид-низшую алкоксигруппу, или, когда R обозначает группу формулы (Ia), R_4 обозначает гидроксигруппу, гидроксид-низшую алкоксигруппу или группу формулы Id.

R_5 обозначает галоген или сульфонилокси группу такую, как низший алкан-сульфонилокси группу, галоген-низший алкан-сульфонил, низший алкан-сульфонилокси группу; или бензолсульфонилокси группу или нафталинсульфонилокси группу, которые являются незамещенными или замещены

низшим алкилом, галогеном и/или нитро группой.

R_6 обозначает азидогруппу и R_7 обозначает низший алкил, низший алкенил, 3-8-членный циклоалкил или фенил-низший алкил, незамещенный или замещенный в фенильном фрагменте низшим алкилом, низшей алкоксигруппой, галогеном и/или нитро группой,

и их соли, относятся к способу их получения и их применению в качестве промежуточных соединений при получении активных ингредиентов для лекарственных препаратов.

Изобретение предпочтительно относится к соединениям формулы I, где R обозначает группу формулы Ia, Ib, Iv или Ig,

R_1 обозначает 4-галобут-2-енил,

R_2 обозначает разветвленный C_3 - C_7 алкил такой, как пропил,

R_3 обозначает C_1 - C_4 алкоксигруппу такую, как метоксигруппа,

R_4 обозначает C_1 - C_4 алкокси- C_2 - C_4 алкоксигруппу такую, как 3-метоксипропилоксигруппа, или, когда R обозначает группу формулы (Ia), R_4 обозначает гидроксигруппу, гидрокси- C_2 - C_4 алкоксигруппу такую, как 3-гидроксипропилоксигруппа, или группу формулы Id,

R_5 обозначает галоген с атомными номерами до 35 такой, как бром,

R_6 обозначает азидогруппу или аминогруппу и

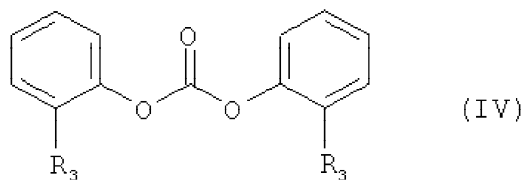
R_7 обозначает разветвленный C_3 - C_7 алкил такой, как пропил, и их соли, относятся к способу их получения и их применению в качестве промежуточных соединений при получении активных ингредиентов для лекарственных препаратов.

Изобретение, в частности, относится к соединениям формулы I и их солям, приведенным в примерах, способу их получения и их применению в качестве промежуточных соединений при получении активных ингредиентов для лекарственных препаратов.

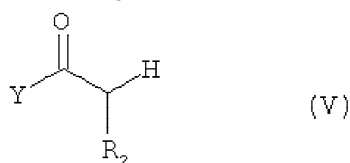
Способ по изобретению для получения соединений формулы I заключается в том, что

а) для получения соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ia, R_2 обозначает низший алкил или циклоалкил, R_3 обозначает низшую алкоксигруппу, и R_4 обозначает группу формулы Id,

соединение формулы IV

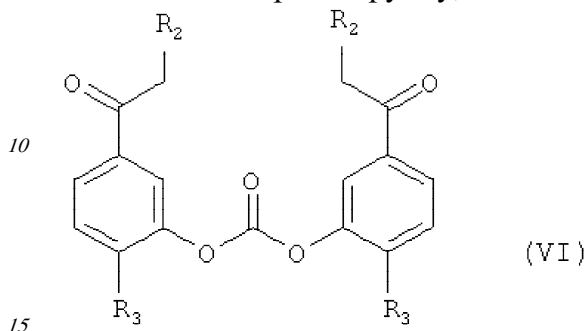


где R_3 обозначен по определению выше, конденсируют с соединением формулы V



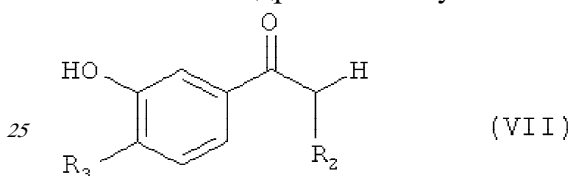
где R_2 обозначен по определению выше, и Y обозначает реакционную сложноэфирную гидроксигруппу,

б) для получения соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ia, R_2 обозначает низший алкил или циклоалкил, R_3 обозначает низшую алкоксигруппу, и R_4 обозначает гидроксигруппу, соединение формулы VI



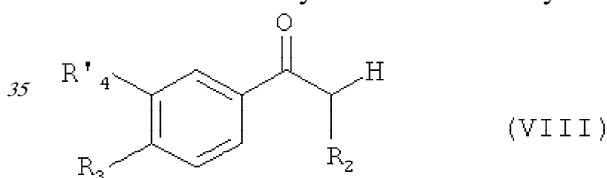
где R_2 и R_3 обозначены по определению выше, подвергают сольволизу с образованием соединения формулы I, где R_4 обозначает гидроксигруппу,

в) для получения соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ia, R_2 обозначает низший алкил или циклоалкил, R_3 обозначает низшую алкоксигруппу, и R_4 обозначает гидрокси-низшую алкоксигруппу R'_4 , в соединении формулы VII



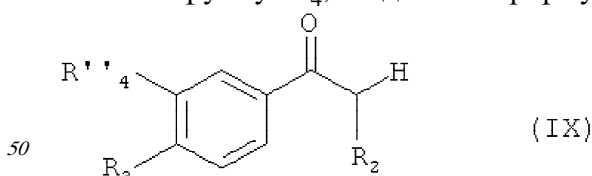
где R_2 и R_3 обозначены по определению выше, гидроксигруппу превращают в гидрокси-низшую алкоксигруппу R'_4 ,

г) для получения соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ia, R_2 обозначает низший алкил или циклоалкил, R_3 обозначает низшую алкоксигруппу, и R_4 обозначает низшую алкокси-низшую алкоксигруппу R''_4 , в соединении формулы VIII



где R_2 и R_3 обозначены по определению выше, и R'_4 обозначает гидрокси-низшую алкоксигруппу, гидрокси-низшую алкоксигруппу превращают в низшую алкокси-низшую алкоксигруппу R''_4 ,

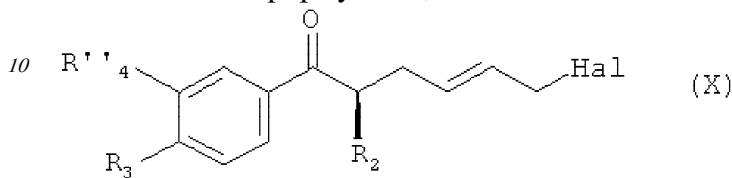
д) для получения соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ib, R_1 обозначает 4-галобут-2-енил, R_2 обозначает низший алкил или циклоалкил, R_3 обозначает низшую алкоксигруппу, и R_4 обозначает низшую алкокси-низшую алкоксигруппу R''_4 , соединение формулы IX



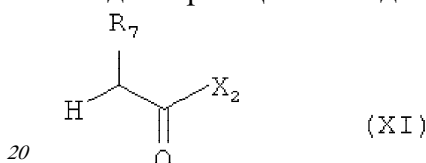
где R_2 , R_3 и R''_4 обозначены по определению выше, вводят в реакцию сначала с хиральным первичным амином, который обычно применяется для целей

стереоселективного синтеза, а затем с 1,4-дигалобут-2-еном,

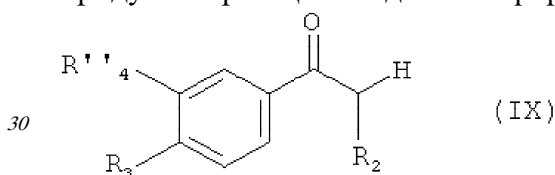
е) для получения соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ib, R₂ обозначает низший алкил или циклоалкил, R₃ обозначает низшую алкоксигруппу, R₄ обозначает низшую алкокси-низшую алкоксигруппу R''₄, R₅ обозначает реакционную сложноэфирную гидроксигруппу, и R₇ обозначает низший алкил, низший алкенил, циклоалкил или арил-низший алкил, соединение формулы X,



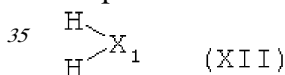
15 где R₂, R₃ и R''₄ обозначены по определению выше, и Hal обозначает галоген, вводят в реакцию с соединением формулы XI



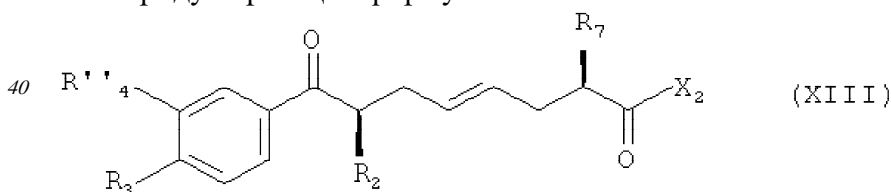
25 в котором R₇ обозначен по определению выше, и X₂ обозначает хиральную аминогруппу, амидогруппу или уретановую группу, которые обычно применяются для целей стереоселективного синтеза, или хиральную спиртовую группу; или 1,4-дигалобут-2-ен сначала вводят в реакцию с соединением формулы XI, а затем с продуктом реакции соединения формулы IX



с хиральным первичным амином формулы XII, который обычно применяется для стереоселективного синтеза,

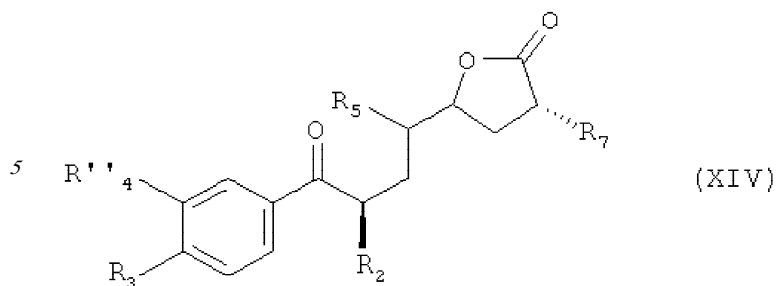


и продукт реакции формулы XIII



45 подвергают внутримолекулярной конденсации, сопровождающейся лактонизацией, с получением соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ib, и R₅ обозначает галоген, и при необходимости галоген R₅ стереоселективно превращают в другую реакционную этерифицированную гидроксигруппу R₅, и/или

50 ж) для получения соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Ig, R₂ обозначает низший алкил или циклоалкил, R₃ обозначает низшую алкоксигруппу, R₄ обозначает низшую алкокси-низшую алкоксигруппу R''₄, R₆ обозначает азидогруппу, и R₇ обозначает низший алкил, низший алкенил, циклоалкил или арил-низший алкил, в соединении формулы XIV



где R_2 , R_3 , R''_4 и R_7 обозначены по определению выше, и R_5 обозначает реакционную сложноэфирную гидроксигруппу, сложноэфирную гидроксигруппу R_5 стереоселективно замещают азидогруппой, и при необходимости полученное по этому способу соединение выделяют в виде соли, или соль, полученную по этому способу, превращают в свободное соединение или другую соль.

В исходных веществах формулы согласно процессу по варианту (а) реакционная сложноэфирная гидроксигруппа обозначает, например, гидроксигруппу, которая превращена в сложноэфирную с помощью галоидводородной кислоты или органической сульфокислоты, в такую, как галоген, в частности хлор, или необязательно (галогенированный) низший алкан-сульфонилоксигруппа, такую, как метансульфонилоксигруппа или трифторметансульфонилоксигруппа.

Реакция соединений формулы IV и V проводится в стандартных условиях, предпочтительно в присутствии кислого конденсирующего агента, например кислоты Льюиса, в частности хлористого алюминия, преимущественно в инертном растворителе таком, как галогенированный углеводород, например метиленхлорид при необходимости при охлаждении, предпочтительно в температурном интервале приблизительно от 5°C до 30°C , например при комнатной температуре.

Сольволиз соединения формулы VI согласно способу по варианту (б) осуществляют с помощью стандартной методики проведения сольволиза, предпочтительно в условиях проведения щелочного гидролиза, например посредством обработки гидроксидом натрия в водном низшем спирте, например в смеси метанол/вода, преимущественно при нагревании, предпочтительно в температурном интервале приблизительно от 55°C до 90°C , например при температуре кипения.

Превращение гидроксигруппы R_4 в гидрокси-низшую алкоксигруппу согласно способу по варианту (в) может быть проведено по стандартной методике, например посредством взаимодействия реакционного сложного моноэфира такого, как эфир хлористоводородной кислоты или сложный эфир серной кислоты, с низшим алкандиолом таким, как ω -гидрокси-низший алкилгалогенид при необходимости в присутствии щелочного конденсирующего агента такого, как гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, или карбоната щелочного металла, преимущественно в растворителе, инертном по отношению к компонентам реакции при необходимости при нагревании, например, в температурном интервале приблизительно от 60°C до 100°C , предпочтительно, посредством реакции с ω -гидрокси-низший алкилгалогенидом в присутствии карбоната калия в кипящем ацетонитриле.

Превращение гидрокси-низшей алкоксигруппы R'_4 в низшую алкокси-низшую алкоксигруппу R''_4 согласно способу по варианту (г) может быть проведено по стандартной методике, например посредством взаимодействия с реакционным сложным эфиром низшего алканола таким, как соответствующие галогениды, сульфаты или необязательно (галогенированный) низший алкан-сульфонаты такие,

как метансульфонаты или трифторметансульфонаты при необходимости в присутствии щелочного конденсирующего агента такого, как гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла, преимущественно в растворителе, инертном по отношению к компонентам реакции при необходимости при нагревании, например, в температурном интервале приблизительно от 30°C до 60°C, предпочтительно посредством взаимодействия с ди-(низший алкил)сульфатом в присутствии гидроксида калия в толуоле при температуре около 40°C.

Подходящими аминами для реакции соединения формулы IX согласно способу по варианту (д) являются хиральные первичные амины, которые обычно применяются для проведения стереоселективного синтеза, такие, как (S)-1-фенилэтиламин или (S)-2-амино-1-метокси-3-фенилпропан. Реакция соединения формулы IX сначала с хиральным первичным амином, а потом с 1,4-дигалобут-2-еном предпочтительно проводится в одном реакционном сосуде без выделения промежуточных соединений, в растворителе, подходящем для обеих стадий, таком, как растворитель, образующий азеотропную смесь с водой, например бензол или предпочтительно толуол при необходимости с добавлением одного дополнительного или нескольких дополнительных растворителей, и добавлением на второй стадии щелочного конденсирующего агента такого, как производное амида щелочного металла, например, амида N,N-бис(три-низшийалкилсилил)щелочного металла, а также третичного амида или лактама. Предпочтительно, раствор соединения формулы IX и хиральный амин нагревают в толуоле сначала (во время отгонки воды), например, в водном сепараторе, затем концентрируют приблизительно от двух третей до половины объема, после чего прибавляют щелочной конденсирующий агент, например раствор амида N,N-бис(три-низшийалкилсилил)щелочного металла, предпочтительно амида N,N-бис(триметилсилил)лития, в эфирном растворителе таком, как тетрагидрофуран, и при необходимости добавляют третичный амид или лактам, например диметилпропиленмочевину. После этого прибавляют при охлаждении 1,4-дигалобут-2-ен, например, в температурном интервале приблизительно от -10°C до +10°C, а затем нагревают до комнатной температуры и обрабатывают в слегка кислых условиях.

В реакции с соединениями формулы X или 1,4-дигалобут-2-енами согласно способу по варианту (е) подходящими соединениями формулы X₁ являются, например, такие, в которых X₂ обозначает хиральные аминогруппу, амидогруппу, уретановую или спиртовую группу. Соединения, содержащие подобные группы, представляют собой, например, хиральные амины, амиды, уретаны и спирты, которые применяются обычно для проведения стереоселективного синтеза, например псевдоэфедрин, 4(S)-бензил-2-оксооксазолин, султам камфоры, борнеол, промежуточно-защищенный (S,S)-или (R,R)-2-аминофенилпропандиол, ментол, 8-фенилментол, панталактон и им подобные.

Реакция соединений формулы X и XI, подобная реакции 1,4-дигалобут-2-енов и соединений формулы XI, предпочтительно проводится в присутствии щелочного конденсирующего агента, например амида N,N-бис(три-низшийалкилсилил)щелочного металла, предпочтительно амида N,N-бис(триметилсилил)лития, а также третичного амида или лактама, преимущественно в растворителе, инертном по отношению к компонентам реакции, таком, как толуол при необходимости при охлаждении, например, в температурном интервале приблизительно от -10°C до +10°C, в эфирном растворителе таком, как тетрагидрофуран, с добавлением при охлаждении раствора 1,4-дигалобут-2-ена, например, в температурном интервале

приблизительно от -10°C до $+10^{\circ}\text{C}$, с последующим нагреванием до комнатной температуры и обработкой в слегка кислых условиях.

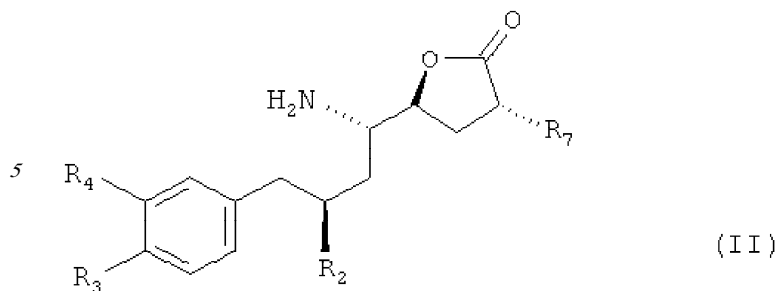
Подходящими аминами для реакции соединений формулы IX являются, например, хиральные первичные амины, применяемые обычно для стереоселективного синтеза
5 такие, как (S)-1-фенилэтиламин или (S)-2-амино-1-метокси-3-фенилпропан.

Реакция соединения формулы IX сначала с хиральным амином, а затем с промежуточным соединением, образующимся в результате реакции 1,4-дигалобутен-2-
10 ена с соединением формулы XI, предпочтительно проводится в одном реакционном сосуде без выделения промежуточных соединений, в растворителе, подходящем для обеих стадий, таком, как растворитель, образующий азеотропную смесь с водой, например бензоле или предпочтительно толуоле, при необходимости с добавлением одного дополнительного или нескольких дополнительных растворителей, и
15 добавлением на второй стадии щелочного конденсирующего агента такого, как производное амида щелочного металла, например, амида N,N-бис(три-низшийалкилсилил)щелочного металла, а также третичного амида или лактама. Предпочтительно, раствор соединения формулы IX и хирального амина формулы XII нагревают в толуоле, сначала (во время отгонки воды), например, в водном
20 сепараторе, затем концентрируют приблизительно от двух третей до половины объема, после чего добавляют щелочной конденсирующий агент, например раствор амида N,N-бис(три-низшийалкилсилил)щелочного металла, предпочтительно амида N,N-бис(триметилсилил)лития, в эфирном растворителе таком, как тетрагидрофуран, и при необходимости добавляют третичный амид или пактам,
25 например диметилпропиленмочевину, затем добавляют раствор промежуточного соединения, образующегося в результате реакции 1,4-дигалобутен-2-ена с соединением формулы XI, при охлаждении, например в температурном интервале приблизительно от -10°C до $+10^{\circ}\text{C}$, с последующим нагреванием до комнатной температуры и
30 обработкой в слегка кислых условиях.

Внутримолекулярную конденсацию соединения формулы XIII, сопровождающуюся лактонизацией, проводят, например, посредством обработки галогенирующим агентом таким, как имид N-галоидкарбоновой кислоты, например N-
35 бромсукцинимидом, преимущественно в 2-фазном растворителе таком, как дихлорметан/вода. Стереоселективный обмен галогена R_5 на другую реакционную этерифицированную гидроксигруппу R_5 может быть проведен по стандартной методике.

Стереоселективный обмен галогена R_5 на азидогруппу согласно способу по варианту (ж) проводят обычным методом, например посредством реакции с азидом
40 металла или азидом аммония, например с азидом натрия, предпочтительно в присутствии четвертичного азотистого основания такого, как четвертичный алифатический амин, например N,N,N-трикаприл-N-метиламмонийхлорид при необходимости при нагревании, например, в температурном интервале
45 приблизительно от 50°C до 100°C , преимущественно в 2-фазном растворителе таком, как толуол/вода.

Согласно предполагаемому применению соединений формулы I, полученных по изобретению, следующим объектом по изобретению является способ получения
50 соединений формулы II



10 где R_2 , R_3 , R_4 и R_7 обозначены по определению выше, и их солей. Способ заключается в том, что

з) соединения формулы I, где R обозначает группу формулы Iг, R_2 обозначает низший алкил или циклоалкил, R_3 обозначает низшую алкоксигруппу, R_4 обозначает низшую алкокси-низшую алкоксигруппу, R_6 обозначает азидогруппу, и R_7 обозначает
 15 низший алкил, низший алкенил, циклоалкил или арил-низший алкил, азидогруппу R_6 восстанавливают до аминогруппы, и одновременно или вслед за этим бензоильную группу восстанавливают до соответствующей бензильной группы, например, путем каталитического гидрирования, например, в присутствии палладиевого катализатора
 20 такого, как палладий на активированном угле, при нормальном давлении и комнатной температуре, предпочтительно в низшем спирте таком, как этанол, в частности, в смеси с алифатическим аминоспиртом таким, как этаноламин.

Соли соединений формулы I и II, полученные по данному способу, могут быть превращены с помощью известных методов в свободные соединения. Например, соли
 25 соединений формулы II могут быть обработаны основанием таким, как гидроксид щелочного металла, карбонат или гидрокарбонат металла, или аммиак, или другим солеобразующим основанием, отмеченным ранее, или кислотой такой, как минеральная кислота, например хлористоводородная кислота, или другой
 30 солеобразующей кислотой, отмеченной ранее, с выделением свободных соединений формулы II.

Следующие примеры служат для иллюстрации изобретения; температуры указаны в градусах Цельсия, а давление в мбарах.

Примеры

35 Пример 1: Бис-(3-изовалероил-6-метоксифенил)карбонат

7,2 г изовалероилхлорида растворяют в 30 мл метиленхлорида и смешивают с 10,6 г безводного хлористого алюминия. Затем одной порцией добавляют 5,5 г гваяколкарбоната, при этом температуру реакции поддерживают при 20°C, при
 40 необходимости охлаждая реакционную смесь. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, переносят в лед, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу отделяют, высушивают над сульфатом натрия, концентрируют выпариванием и кристаллизуют из толуола, получая с выходом 86% от теоретического названного в заголовке соединения с т. пл. 120-122°C.

45 Пример 2: 1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилбутан-1-он

Раствор 7,0 г бис-(3-изовалероил-6-метоксифенил)карбоната в 20 мл метанола смешивают 7 мл 30%-ного водного раствора гидроксида натрия и нагревают с обратным холодильником при перемешивании в течение 1,5 ч. Смесь охлаждают до
 50 комнатной температуры, смешивают с 50 мл воды, слегка подкисляют уксусной кислотой, экстрагируют толуолом и выпаривают без досушивания. Остаток, представляющий собой вначале масло, кристаллизуется при стоянии. Названное в заголовке соединение получают с выходом 97%. Т. пл. 51-53°C.

Пример 3: 1-[3-(3-гидроксипропилокси)-4-метоксифенил]-3-метилбутан-1-он
55 г карбоната калия и 30 мл 3-хлор-1-пропанола прибавляют к 55 г 1-(3-
гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилбутан-1-она в 250 мл ацетонитрила и
перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 20 ч. Суспензию
5 фильтруют и концентрируют выпариванием, получая 81 г названного в заголовке
соединения в виде остатка после выпаривания, который кристаллизуется после
охлаждения. Т. пл. 38-40°C.

Пример 4: 1-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-3-метилбутан-1-он
10 40 г порошкообразного гидроксида калия и 30 мл диметилсульфата добавляют при
температуре 22-26°C к раствору 50 г 1-[3-(3-гидроксипропилокси)-4-метоксифенил]-3-
метилбутан-1-она в 150 мл толуола. Смесь перемешивают в течение 8 ч при
температуре 40°C. Затем добавляют 150 мл воды и перемешивание продолжают в
15 течение 12 ч при комнатной температуре. Органический растворитель удаляют, а
остаток перегоняют в высоком вакууме (220°C, 0,05 мм Hg), получая 41 г вещества в
виде масла. Общий выход примеров 3 и 4 составляет 90% от теоретического.

Пример 5: транс-1-бром-6-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-5-(S)-
изопропилгекс-2-ен-6-он

20 Раствор 15,8 г 1-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-3-метилбутан-1-она
и 9,3 г (S)-(-)-2-амино-1-метокси-3-фенилпропана в 100 мл толуола кипятят, удаляя
воду до тех пор, пока количество удаляемой воды не составит приблизительно 1 мл.
При этом отгоняется примерно 60 мл толуола. К оставшемуся раствору имина 1-[4-
метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-3-метилбутан-1-она добавляют при
25 температурe 0°C сначала 63 мл 1-молярного раствора амида бис-триметилсилиллития
в сухом тетрагидрофуране, а затем 15,2 г диметилпропиленмочевины. Полученный
раствор добавляют по каплям при температурe 0°C к раствору 16 г транс-1,4-
дибромбут-2-ена в 26 мл толуола. После перемешивания смесь подкисляют
30 разбавленным раствором хлористоводородной кислоты, органический раствор
отделяют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на
колонке с силикагелем (элюэнт:гексан/этилацетат в соотношении 85:15).

Пример 6: транс-1-бром-6-[4-(S)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил]-(S)-
изопропилгекс-2-ен-6-он

35 К раствору 5,6 г N-изовалероил-(S)-4-бензилоксазолидин-2-она в 12 мл толуола
добавляют при температурe 0°C сначала 23,5 мл 1-молярного раствора амида бис-
триметилсилиллития в тетрагидрофуране, а затем 5,7 г диметилпропиленмочевины.
Полученный раствор прибавляют по каплям при температурe 0°C к раствору 6 г
40 транс-1,4-дибромбут-2-ена в 10 мл толуола. После перемешивания смесь подкисляют
разбавленным раствором хлористоводородной кислоты, органический раствор
отделяют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на
колонке с силикагелем (элюэнт:гексан/этилацетат в соотношении 85:15).

Пример 7: транс-1-[4-(S)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил]-8-[4-метокси-3-(3-
метоксипропилокси)фенил]-2(S)-7(S)-диизопропилокт-4-ен-1,8-дион

45 Раствор 5,6 г 1-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-3-метилбутан-1-она и 3,3
г (S)-(-)-2-амино-1-метокси-3-фенилпропана в 30 мл толуола кипятят, удаляя воду до
тех пор, пока количество удаляемой воды не составит приблизительно 1 мл. При этом
отгоняется примерно 20 мл толуола. К оставшемуся раствору имина 1-[4-метокси-3-(3-
метоксипропилокси)фенил]-3-метилбутан-1-она прибавляют при температурe 0°C
50 сначала 23,5 мл 1-молярного раствора амида бис-триметилсилиллития в сухом
тетрагидрофуране, а затем 5,7 г диметилпропиленмочевины. Полученный раствор

прибавляют по каплям при температуре 0°C к раствору 8 г тран-1,4-дибромбут-2-ена в 10 мл толуола. После перемешивания смесь подкисляют разбавленным раствором хлористоводородной кислоты, органический раствор отделяют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюэнт:гексан/этилацетат в соотношении 85:15).

Пример 8: тран-1-[4-(S)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил]-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-2(S)-7(S)-диизопропилокт-4-ен-1,8-дион

К раствору 5,6 г N-изовалероил-(S)-4-бензилоксазолидин-2-она в 12 мл толуола прибавляют при температуре 0°C сначала 23,5 мл 1-молярного раствора амида бис-триметилсилиллития в тетрагидрофуране, а затем 5,7 г диметилпропиленмочевины. Полученный раствор прибавляют по каплям при температуре 0°C к раствору 8 г тран-1-бром-6-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-5-(S)-изопропилгекс-2-ен-6-она в 10 мл толуола. После перемешивания смесь подкисляют разбавленным раствором хлористоводородной кислоты, органический слой отделяют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюэнт:гексан/этилацетат в соотношении 85:15).

Пример 9: 3(S)-изопропил-5(S)-{1(R)-бром-3(S)-изопропил-4-[4-метокси-3-(3-метоксиргорокси)фенил]-4-оксобутил}тетрагидрофуран-2-он

3,6 г N-бромсукцинимиды прибавляют при комнатной температуре к раствору 11 г тран-1-[4-(S)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил]-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-2(S)-7(S)-диизопропилокт-4-ен-1,8-диона в 50 мл метиленхлорида и 50 мл воды. Смесь перемешивают в течение 2 ч, затем органическую фазу отделяют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюэнт: гексан/этилацетат в соотношении 85:15).

Пример 10: 3(S)-изопропил-5(S)-{1(S)-азидо-3(S)-изопропил-4-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-4-оксобутил}тетрагидрофуран-2-он

При энергичном перемешивании смесь 25 г 3(S)-изопропил-5(S)-{1(R)-бром-3(S)-изопропил-4-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-4-оксобутил}тетрагидрофуран-2-она, 12,5 г азиды натрия, 260 мл толуола, 1,1 г N-метил-N,N,N-трикаприламмонийхлорида и 38 мл воды выдерживают при температуре 75°C в течение 40 ч. Затем смесь охлаждают до температуры 20°C, органический слой отделяют, промывают водным раствором нитрата натрия и уксусной кислотой и концентрируют.

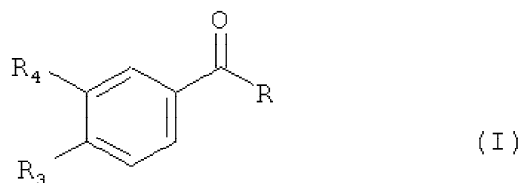
Пример 11: 3(S)-изопропил-5(S)-{1(S)-амино-3(S)-изопропил-4-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]бутил}тетрагидрофуран-2-он

Раствор 11 г 3(S)-изопропил-5(S)-{1(S)-азидо-3(S)-изопропил-4-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-4-оксобутил}тетрагидрофуран-2-она и 1,2 мл этаноламина в 670 мл этанола гидрируют в течение 24 ч при комнатной температуре и нормальном давлении в присутствии 11 г палладия на активированном угле (10%-ный).

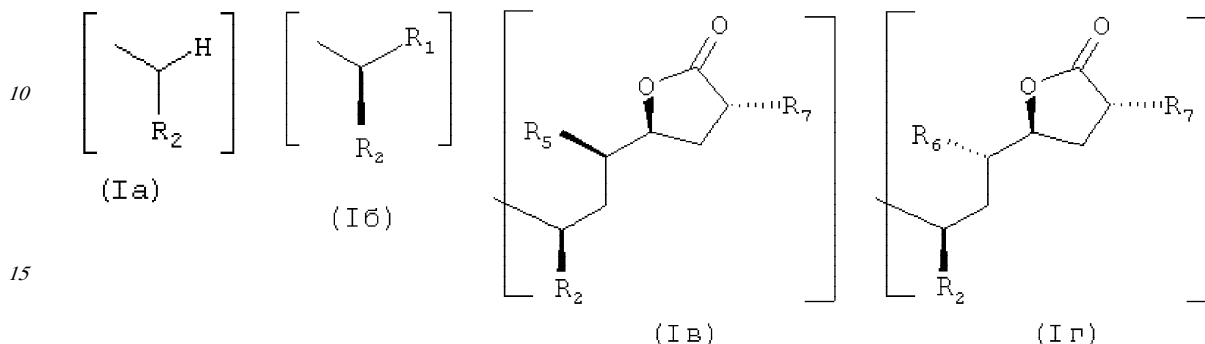
Катализатор отфильтровывают, смесь концентрируют, а остаток распределяют между водным раствором гидрокарбоната натрия и толуолом. После удаления толуола продукт получают в виде бесцветной смолы.

Формула изобретения

1. Соединения формулы I



где R обозначает группу формулы Ia, Ib, Iv или Ig



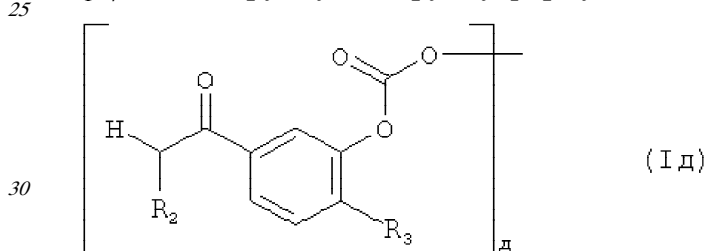
R₁ обозначает 4-галобут-2-енил,

20 R₂ обозначает C₁₋₇алкил или C₃₋₈циклоалкил,

R₃ обозначает C₁₋₇алкоксигруппу,

R₄ обозначает C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкоксигруппу, или

когда R обозначает группу формулы Ia, R₄ может также обозначать гидроксигруппу или группу формулы Id



R₅ обозначает галоген,

35 R₆ обозначает азидогруппу, и

R₇ обозначает C₁₋₇алкил, C₂₋₇алкенил или C₃₋₈циклоалкил, и их соли.

2. Соединения по п.1, где

R обозначает группу формулы Ia, Ib, Iv или Ig,

40 R₁ обозначает 4-галобут-2-енил,

R₂ обозначает C₁₋₇алкил или 3-8-членный циклоалкил,

R₃ обозначает C₁₋₇алкоксигруппу,

R₄ обозначает C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкоксигруппу, или

45 когда R обозначает группу формулы Ia, R₄ может также обозначать гидроксигруппу или группу формулы Id,

R₅ обозначает галоген,

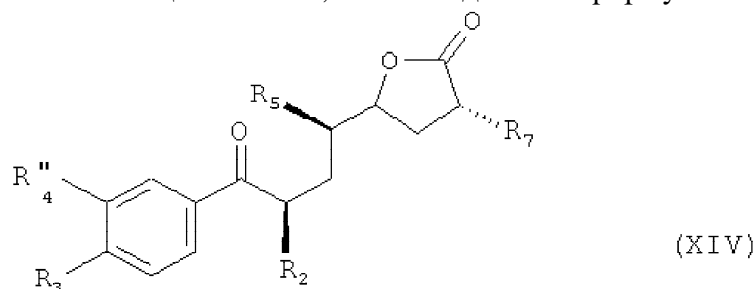
R₆ обозначает азидогруппу, и

50 R₇ обозначает C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкенил или 3-8-членный циклоалкил, и их соли.

3. Соединения по п.1, где

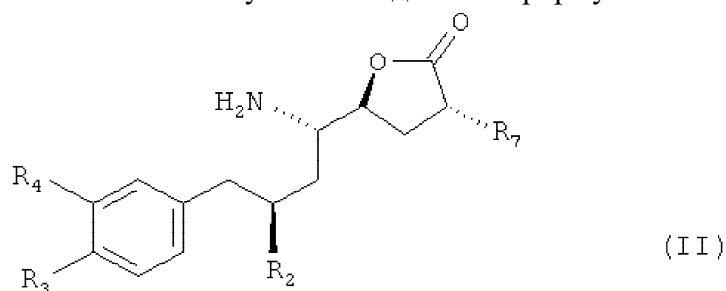
R обозначает группу формулы Ia, Ib, Iv или Ig,

R_1 обозначает 4-галобут-2-енил,
 R_2 обозначает разветвленный C_{3-7} алкил, такой как пропил,
 R_3 обозначает C_{1-4} алкоксигруппу, такую как метоксигруппа,
 R_4 обозначает C_{1-4} алкокси- C_{2-4} алкоксигруппу, такую как 3-метоксипропилоксигруппа; или когда R обозначает группу формулы Ia,
 то R_4 может также обозначать гидрокси- C_{1-7} алкоксигруппу, такую как 3-гидроксипропилоксигруппа, или группу формулы Id,
 R_5 обозначает галоген с атомными номерами, до и включая 35, такой как бром,
 R_6 обозначает азидогруппу, и
 R_7 обозначает разветвленный C_{3-7} алкил, такой как пропил, и их соли.
 4. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:
 бис-(3-изовалероил-6-метоксифенил)карбонат;
 1-[3-(3-гидроксипропилокси)-4-метоксифенил]-3-метилбутан-1-он;
 1-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-3-метилбутан-1-он;
 транс-1-бром-6-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-5-(S)-изопропилгекс-2-ен-6-он;
 3(S)-изопропил-5(S)-{1(R)-бром-3(S)-изопропил-4-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-4-оксобутил}тетрагидрофуран-2-он, и
 3(S)-изопропил-5(S)-{1(S)-азидо-3(S)-изопропил-4-[4-метокси-3-(3-метоксипропилокси)фенил]-4-оксобутил}тетрагидрофуран-2-он.
 5. Способ получения соединений формулы I по п.1, где R обозначает группу формулы Ig, R_2 обозначает C_{1-7} алкил или C_{3-8} циклоалкил, R_3 обозначает C_{1-7} алкоксигруппу, R_4 обозначает C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкоксигруппу, R_6 обозначает азидогруппу, и R_7 обозначает C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил или C_{3-8} циклоалкил, заключающийся в том, что в соединении формулы XIV



где R_2 , R_3 и R_7 имеют значения, определенные выше, R''_4 обозначает C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкоксигруппу, и R_5 обозначает галоген, эту группу R_5 стереоспецифически замещают азидогруппой, и, при необходимости, свободное соединение, полученное этим способом, превращают в соль, или соль, полученную этим способом, превращают в свободное соединение или другую соль.

6. Способ получения соединений формулы II



где R_2 обозначает C_{1-7} алкил или C_{3-8} циклоалкил,

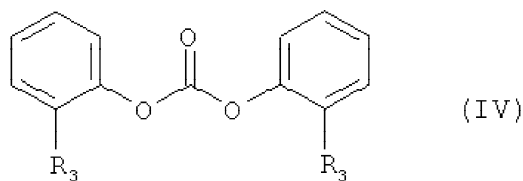
R_3 обозначает C_{1-7} алкоксигруппу,

R_4 обозначает C_{1-7} алокси- C_{1-7} алкоксигруппу, и

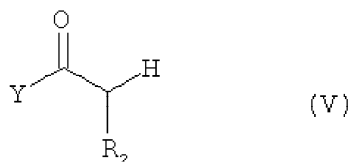
R_7 обозначает C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил или C_{3-8} циклоалкил,

закрывающийся в том, что

а) соединение формулы IV

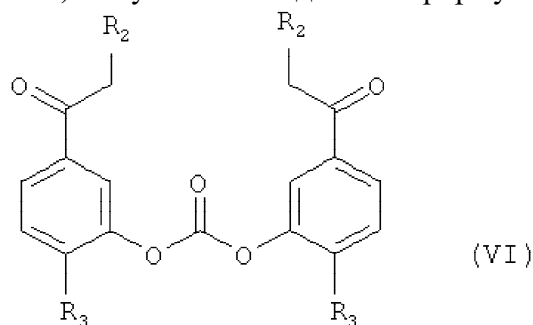


где значения R_3 определены выше, конденсируют с соединением формулы V



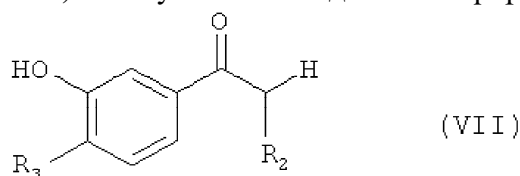
где значения R_2 определены выше, и Y обозначает галоген,

б) полученное соединение формулы VI



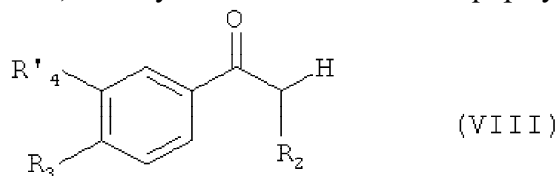
где значения R_2 и R_3 определены выше, подвергают сольволизу с получением соответствующих соединений формулы I, где R_4 обозначает гидроксигруппу,

в) в полученных соединениях формулы VII



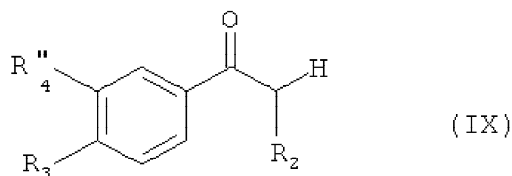
где значения R_2 и R_3 определены выше, гидроксигруппу превращают в гидрокси- C_{1-7} алкоксигруппу R'_4 ,

г) в полученных соединениях формулы VIII



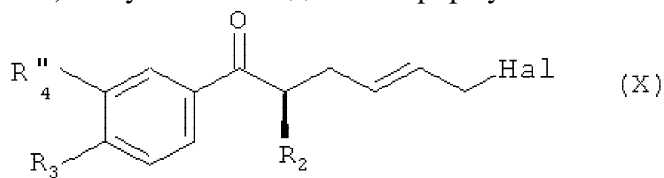
где значения R_2 и R_3 определены выше, а R'_4 обозначает гидрокси- C_{1-7} алкоксигруппу, эту гидрокси- C_{1-7} алкоксигруппу превращают в C_{1-7} алокси- C_{1-7} алкоксигруппу R''_4 ,

д) полученное соединение формулы IX

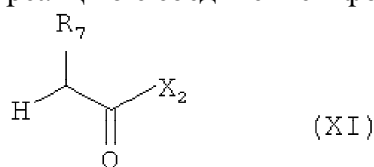


где значения R_2 , R_3 и R''_4 определены выше, вводят в реакцию сначала с хиральным первичным амином, который применяется обычно для стереоселективного синтеза, а затем с 1,4-дигалобут-2-еном,

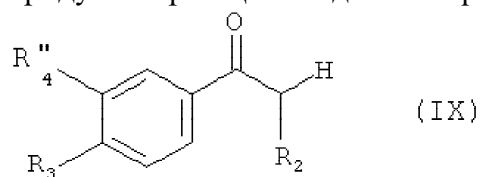
е) полученное соединение формулы X



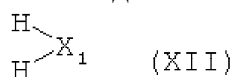
где значения R_2 , R_3 и R''_4 определены выше, а Hal обозначает галоген, вводят в реакцию с соединением формулы XI



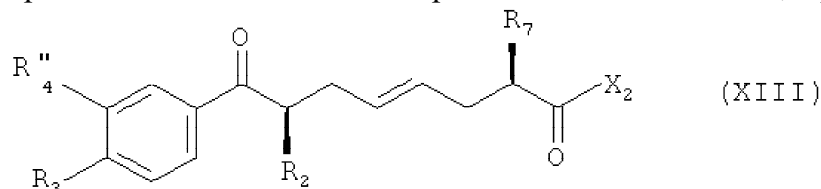
в котором значения R_7 определены выше, а X_2 обозначает хиральную аминогруппу, амидогруппу или уретановую группу, которые применяются обычно для стереоселективного синтеза, или обозначает хиральную спиртовую группу; или 1,4-дигалобут-2-ен вводят сначала в реакцию с соединением формулы XI, а затем с продуктом реакции соединения формулы IX



и соединения формулы XII

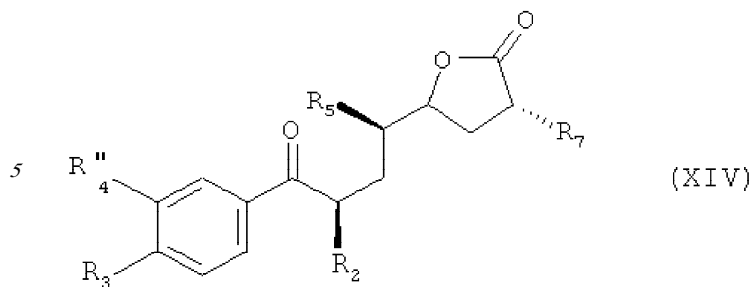


где X_1 обозначает иминогруппу, получаемую из хирального первичного амина, применяемого обычно для стереоселективного синтеза, и реакционный продукт XIII



подвергают внутримолекулярной конденсации, сопровождающейся лактонизацией, с образованием соответствующих соединений формулы I, где R обозначает группу формулы Iv, и R_5 обозначает галоген,

ж) в полученных соединениях формулы XIV



10 где значения R_2 , R_3 , R''_4 и R_7 определены выше, а R_5 обозначает галоген, R_5 стереоселективно замещают азидогруппой, и

з) в соединении формулы I, где R обозначает группу формулы Iг, R_2 обозначает C_{1-7} алкил или C_{3-8} циклоалкил, R_3 обозначает C_{1-7} алкоксигруппу, R_4 обозначает C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкоксигруппу, R_6 обозначает азидогруппу, и R_7 обозначает C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкенил или C_{3-8} циклоалкил, азидогруппу R_6 восстанавливают до аминогруппы, и одновременно или вслед за этим, бензоильную группу восстанавливают до соответствующей бензильной группы, и, при необходимости, свободное соединение, полученное этим способом, превращают в соль, или соль, полученную этим способом, превращают в свободное соединение или другую соль.

15

20

25

30

35

40

45

50