

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999 - 1312

(22) Přihlášeno: 15.10.1997

(30) Právo přednosti:
16.10.1996 US 1996/732024

(40) Zveřejněno: 14.06.2000

(Věstník č. 6/2000)

(47) Uděleno: 27.12.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.02.2003
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US97/18365

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 98/016510

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 209/52

(73) Majitel patentu:

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., Collegeville,
PA, US;

(72) Původce vynálezu:

O'Brien Michael, Berwyn, PA, US;
Leon Patrick, Tassin La Demi Lune, FR;
Largeau Denis, Taluvers, FR;
Powers Matthew, Barto, PA, US;
Durand Thierry, Challes Les Eaux, FR;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

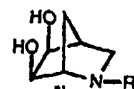
**Způsob přípravy 2-
azadihydroxybicyklo[2,2,1]heptanu**

(57) Anotace:

Způsob přípravy 2-azadihydroxybicyklo[2,2,1]heptanu obecného vzorce I nebo I', ve kterých * představuje chiralitu R, *' představuje chiralitu S, R představuje atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II nebo II', ve kterých R₁ představuje alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku a Ar představuje fenylovou skupinu, α-naftylovou skupinu nebo β-naftylovou skupinu, které mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku a nitroskupinu, který zahrnuje bishydroxylaci bicyklo[2,2,1]heptenu obecného vzorce III nebo III' v přítomnosti 0,1 mol % až 5 mol % sloučeniny osmianu kovu nebo 0,06 mol % až 0,07 mol % oxidu osmičelého a oxidačního činidla schopného regenerovat oxid osmičelý.



(I)



(I')



(II)



(II')



(III)



(III')

Způsob přípravy 2-azadihydroxybicyklo[2,2,1]heptanu

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká způsobu přípravy 2-azadihydroxybicyklo[2,2,1]heptanu.

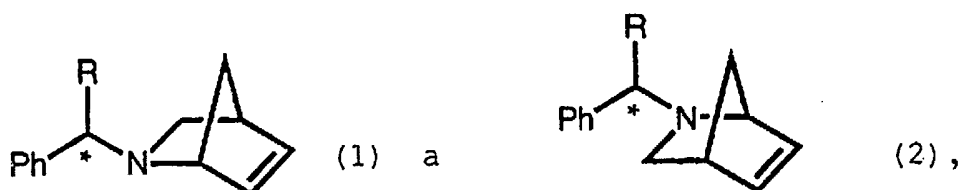
Dosavadní stav techniky

10

V patentu Spojených států amerických US 5 284 769 byly popsány laktamy, jejichž skupina zahrnuje i laktam připravený ze sloučeniny podle tohoto vynálezu, které jsou užitečnými sloučeninami pro přípravu farmaceuticky účinných látek. Chen, J. a kol., Tet. Lett., 30, 5543 (1989) popsali laktamy, jejichž skupina zahrnuje i laktam připravený ze sloučeniny podle tohoto

15

vynálezu, které se používají při přípravě sloučeniny, která působí jako agonista adenosinu. Chui, C. K. F., Syn. Comm., 26(3), 577(1996) popsal rozdělení směsi diastereoizomerů bicykloheptenaminu obecných vzorců 1 a 2



20

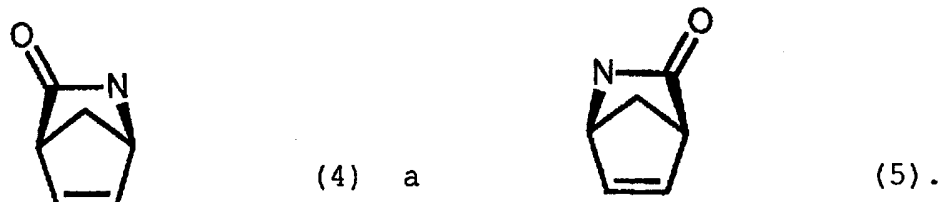
s použitím kyseliny L-dibenzoylvinné, tj. frakční krystalizací. v této publikaci Chui nepopisuje způsoby rozdělení bishydroxylovaných produktů směsi diastereoizomerů.

Taylor, S. J. C. a kol., Tetrahedron: Asymmetry, 4(6), 1117(1993) popsali enzymatické rozdělení laktamu obecného vzorce 3



25

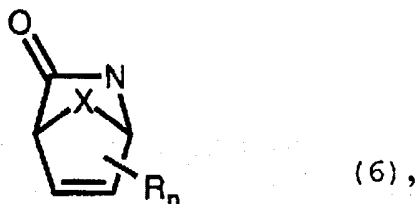
s cílem získat enantiomery obecných vzorců 4 a 5



Taylor, S. J. C. a kol. nepopsali žádné způsoby rozdělení bishydroxylovaných produktů laktamu obecného vzorce 3.

30

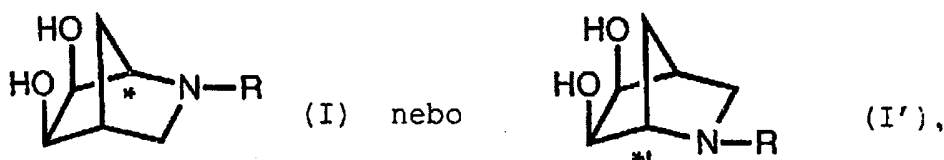
V patentu Spojených států amerických US 5 284 769 bylo popsáno enzymatické rozdělení laktamu obecného vzorce 6



s cílem získat jednotlivé enantiomery laktamu. V uvedeném patentu Spojených států amerických US 5 284 769 však nezveřejňuje žádné způsoby rozdělení bishydroxylovaných produktů laktamu obecného vzorce 6.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je způsob přípravy 2-azadihydroxybicyklo-[2,2,1]heptanu obecného vzorce I nebo I'



kde

15

* představuje chiralitu R,

*' představuje chiralitu S,

20

R představuje atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II nebo II'



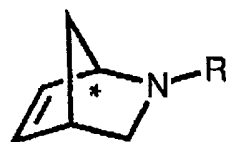
kde

25

R₁ představuje alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku a

30

Ar představuje fenylovou skupinu, α-naftylovou skupinu nebo β-naftylovou skupinu, které mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku a nitroskupinu, který zahrnuje bishydroxylaci bicyklo[2,2,1]heptenu obecného vzorce III nebo III'



(III) nebo



(III'),

v přítomnosti 0,1 mol % až 5 mol % sloučeniny osmianu kovu nebo 0,06 mol % až 0,07 mol % oxidu osmičelého a oxidačního činidla schopného regenerovat oxid osmičelý.

5 Jak je použito výše a v celém popise tohoto vynálezu, měly by se tyto výrazy, pokud není jinak označeno, chápat v následujících významech.

„Alkylovou skupinou“ se míní alifatická uhlovodíková skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být přímá nebo rozvětvená. Příklady alkylových skupin zahrnují methylovou, ethylovou, izo-
10 propylovou a terc. butylovou skupinu.

„Popřípadě substituovanou methylenovou skupinou“ se míní $-CH_2-$ nebo taková skupina, ve které jsou vodíkové atomy jednotlivě nahrazeny jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo odlišné, zvolené z alkylové nebo fenylové skupiny, nebo nahrazeny spojitě, aby
15 společně s uhlíkem methylenové skupiny vytvořily cykloalkylovou skupinu.

„Arylovou skupinou“ se míní popřípadě substituovaná fenylová nebo popřípadě substituovaná α nebo β -naftylová skupina. Substituovaná arylová skupina je substituovaná jedním nebo více substituenty arylové skupiny, které mohou být stejné nebo odlišné, a které zahrnují halogen,
20 alkylovou skupinu, alkoxy skupinu a nitroskupinu.

„Alkoxy skupinou“ se míní alkyloxy skupina, ve které má alkylová skupina výše popsany význam. Příklady alkoxy skupin zahrnují methoxy skupinu, ethoxy skupinu, izopropoxy skupinu a terc. butoxy skupinu.
25

„Cykloalkylovou skupinou“ se míní alifatický cyklický kruh s 5 až 6 atomy uhlíku. Příkladem cykloalkylové skupiny je cyklohexylová skupina.

„Acylovou skupinou“ se míní alkyldikarbonylová skupina, ve které má alkylová skupina výše popsany význam. Příklady acylových skupin zahrnují acetylovou skupinu a propanoylovou skupinu.
30

„Aroylovou skupinou“ se míní aryldikarbonylová skupina, ve které má arylová skupina výše popsany význam. Příkladem aroylové skupiny je benzoylová skupina.
35

„Halogenem“ se míní atom fluoru, chloru, bromu a jodu. Upřednostňují se atomy fluoru a chloru.

„Oxidačním činidlem schopným regenerovat oxid osmičelý“ se míní oxidační činidlo, které bude oxidovat šestimocné osmium osmianu kovu (Os^{6+}) na oxid osmičelý (Os^{8+}). Příklady oxidačních
40 činidel schopných regenerovat oxid osmičelý zahrnují N-methylmorfolinoxid nebo triethylamin-oxid a hexakynoželezitan draselný ($K_3Fe(CN)_6$), výhodně se používá N-methylmorfolinoxid.

„Osmianem kovu“ se míní sloučenina soli vytvořená z „ M^{n+} “, kationtu kovu, ve kterém n je 1 nebo 2 a komplexního aniontu oxidu osmiového (tetraoxoosmian) $[OsO_4]^{2-}$ nebo její hydráty.
45 Výhodné osmiany kovů jsou osmiany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, a zahrnují osmian sodný, draselný, rubidný, cesný, vápenatý a barnatý, výhodnější je $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$. Příklady způsobů užitečných k přípravě osmianů kovů popisuje Ivanov-Emin, B. N. a kol., Zh. Neorg. Khim., 31(5), 1238(1986); Jewiss, H. C., J. C. S. Dalton Trans., 199(1985); Ivanov-Emin,

B. N. a kol., Zh. Neorg. Khim., 29(4), 1241(1984) a Ivanov-Emin, B. N. a kol., Zh. Neorg. Khim., 28(5), 1246(1983).

„Její soli“ se míní sloučenina s bazickou částí neutralizovaná kyselinou k vytvoření odpovídající kyselé adiční soli. Kyseliny, které se mohou použít k přípravě kyselých adičních solí, zahrnují výhodně takové, které v kombinaci s volnou bází tvoří farmaceuticky přijatelné soli, tj. soli, jejichž anionty jsou netoxické pro pacienta, a takové, aby následné použití kyselé adiční soli nevyloučilo tuto sůl z následné chemické reaktivity. Kyselá adiční sůl je užitečná například jako zdroj regenerace v ní obsažené bazické sloučeniny podrobením reakci s bází, jako například s alkalickou sloučeninou, za účelem čištění a/nebo identifikace, nebo pro vzájemnou přeměnu na jinou kyselou adiční sůl způsoby iontové výměny. Příklady kyselých adičních solí zahrnují takové, které obsahují následující kyseliny: minerální kyseliny, jako například kyselinu bromovodíkovou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou a kyselinu sulfamovou a organické kyseliny, jako například kyselinu octovou, kyselinu citrónovou, kyselinu mléčnou, kyselinu vinnou, kyselinu dibenzoylvinnou, kyselinu malonovou, kyselinu jantarovou, kyselinu 2,3-dimethoxyjantarovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu ethansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou, kyselinu cyklohexylsulfamovou, kyselinu chinovou a podobně.

Speciálním provedením způsobu bishydroxylace podle tohoto vynálezu je případ, kdy R představuje skupinu obecného vzorce II nebo II'.

Výhodným provedením způsobu bishydroxylace podle tohoto vynálezu je případ, kdy R₁ představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a Ar představuje popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, která, je-li substituovaná, je substituovaná jednou nebo více methylovými skupinami nebo methoxyskupinami.

Ještě výhodnějším provedením způsobu bishydroxylace podle tohoto vynálezu je případ, kdy R₁ představuje methylovou skupinu a Ar představuje fenylovou skupinu.

Ve výhodném provedení se při bishydroxylaci podle předmětného vynálezu používá oxid osmičelý v množství přibližně 0,06 mol % až přibližně 0,07 mol %, výhodněji v množství přibližně 0,06 mol %.

V dalším výhodném provedení se při bishydroxylaci podle předmětného vynálezu používá osmian kovu v množství přibližně 0,1 mol % až přibližně 5 mol %, výhodněji v množství přibližně 0,2 mol % až přibližně 0,5 mol %.

Při dalším výhodném provedení se při bishydroxylaci podle předmětného vynálezu používá jako osmian kovu osmian alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, výhodněji K₂OsO₄·2H₂O.

Obecné charakteristiky způsobu přípravy jsou takové, které byly popsány dosud, a které jsou popsány dále.

Obecně se bishydroxylace provádí za podmínek, které popsal VanRheenen, V. a kol., Tetrahedron Letters, 23, 1973–1976(1976). Oxidační činidlo musí způsobit bishydroxylaci v exo-formě. Obzvláště se oxidace může uskutečnit prostřednictvím manganistanu draselného nebo oxidu osmičelého nebo osmianu kovu v prostředí N-methylmorfolinoxidu nebo triethylaminoxidu nebo hexakynoželezitanu draselného (K₃Fe(CN)₆).

Podle tohoto vynálezu se oxid osmičelý použije v katalytickém množství, což má za následek účinnější kontrolu zbytků osmia v produktu. Reakce s osmiem, která probíhá od přibližně 21 h do přibližně 5 h, se může provést s množstvím osmia tak nízkým, jako přibližně 0,06 mol % až přibližně 0,1 mol %. Reakce se přednostně provede s přibližně 0,06 mol oxidu osmičelého. Oxidace se může provést v prostředí vodně/organického rozpouštědla, jako například ve směsi

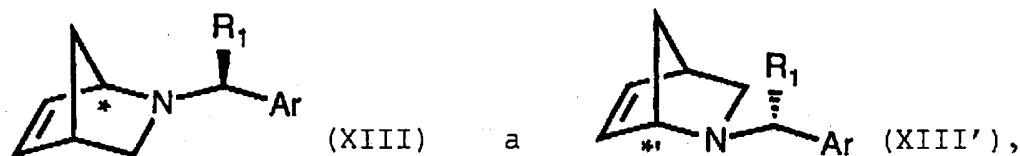
voda/tercX butylalkohol nebo voda/aceton, výhodněji ve směsi voda/aceton. Jestliže se oxidace provádí v prostředí směsi voda/aceton, mohou být dodatečně přítomna etherická rozpouštědla, jako například terc. butylmethylether nebo diizopropylether. Výhodné rozmezí objemových množství směsi rozpouštědel ether:aceton:voda je přibližně 1,9:16,7:1 až přibližně 11,1:7,4:1, výhodnější je 11,1:16,7:1 až 16,7:16,7:1.

Uvedenou bishydroxylaci je možné provést stejným způsobem také u směsi diastereoizomerů i a I', tj. bez toho, že by se před uskutečněním bishydroxylace musely tyto diastereoizomery od sebe rozdělit.

(1R)-diastereoizomer obecného vzorce I, ve kterém R představuje skupinu obecného vzorce II, se může izolovat ve formě soli opticky aktivních organických kyselin, zvláště pak ze směsi diastereoizomerních sloučenin obecných vzorců i a I', selektivní krystalizací diastereoizomeru za použití těchto opticky aktivních organických kyselin. Takovou užitečnou opticky aktivní organickou kyselinou je kyselina L-dimethoxyjantarová. Vytvoření soli za použití kyseliny L-dimethoxyjantarové se uskutečňuje v příslušném organickém rozpouštědle, jako například ketonu nebo alifatickém alkoholu, zvláště výhodný je izopropylalkohol. Další užitečnou, opticky aktivní organickou kyselinou je kyselina L-vinná.

Výchozí materiály a meziprodukty se připravují použitím nebo upravením známých způsobů.

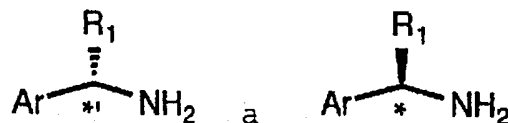
Sloučeniny obecných vzorců XIII a XIII'



ve kterých

*, *', R₁ a Ar mají shora definovaný význam,

se mohou získat Diels-Alderovou reakcí mezi směsí homochirálních aminů obecných vzorců



ve kterých

*, *', R₁ a Ar mají shora definovaný význam,

ve formě soli, výhodně ve formě soli s minerální kyselinou, jako například kyselinou chlorovodíkovou,

formaldehydem a cyklopentadienem, provedením za podmínek, které popsali Larsen, S. D. a Grieco, P. A., J. Amer. Chem. Soc., 107, 1768-1769(1985). Tento způsob vede ke směsi dvou diastereoizomerů. Diastereoizomery se mohou rozdělit použitím kyseliny L-dibenzoylvinné, jak popisuje Chiu, C. K. F., Syn. Comm., 26(3), 577(1996).

Sloučeniny obecných vzorců IIT a III', ve kterých R představuje atom vodíku, je možné získat hydrogenolýzou sloučenin obecných vzorců XIII a XIII' prostřednictvím postupu ve dvou krocích. Nejprve se sloučeniny podrobí reakci s 2,2,2-trichlorethoxykarbonylchloridem nebo β -(trimethylsilyl)ethoxykarbonylchloridem, aby se získaly odpovídající deriváty 2,2,2-trichlorethoxykarbonylchloridu nebo β -(trimethylsilyl)ethoxykarbonylchloridu (karbamáty), a tyto se následně podrobí reakci se zinkem v alkoholovém rozpouštědle, jako například ethanolu, za zahřátí, nebo se zinkem v rozpouštědle typu organické kyseliny, jako například v kyselině octové, při teplotě místnosti.

10

Příklady provedení vynálezu

Vynález je dále popsán pomocí následujících příkladů, které slouží jen pro ilustraci a nijak neomezuji jeho rozsah.

15

Ve spektrech nukleární magnetické resonance (NMR) jsou chemické posuny vyjádřeny v ppm vzhledem k tetramethylsilanu. Zkratky mají následující význam: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplot, dd = dublet dubletu, ddd = dublet zdvojeného dubletu, dt = dublet tripletu, b = široký signál.

20

Příklad la

25 Příprava 2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptenu

2litrová reakční nádoba se naplní 255 g (S)-(-)- α -methylbenzylaminu a 300 ml vody. Suspenze se ochladí na teplotu -5 °C a za 1 h se za mísení přidá roztok 185 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 100 ml vody. pH reakční směsi se upraví na hodnotu v rozmezí 5-6,5. Mísení pokračuje 30 min a potom se přidá 242 ml 37% roztoku formaldehydu. Poté, co se směs mísí dalších 40 min, se vdestiluje přímo do reakční směsi cca 270 ml cyklopentadienu. Výsledná směs se přes noc intenzivně mísí při teplotě -5 °C. Ukončení reakce se stanoví pomocí HPLC-chromatografie (vysokoúčinná kapalinová chromatografie). Dvě výsledné vrstvy se rozdělí a vodná vrstva se před převedením na zásaditou hodnotu pH 11 prostřednictvím 168 ml 50% roztoku NaOH a ledovou tříští promyje 250 ml heptanu. Pak se organická vrstva extrahuje dvakrát 500 ml a dvakrát 300 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 200 ml studené vody, následně 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zfiltrují. Čistý filtrát se odpaří rotační evaporací, aby se dostalo 408,4 g (výtěžek 97,4 %) žlutého oleje, 2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptenu, v diastereoizomerním poměru 77,1:22,9 ve prospěch požadovaného izomeru.

35

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): b 1,35 (d, 2H); 1,46 (d, 1H); ; 1,62 (d, 1H); 2,89 (d, 1H); 3,05 (m, 1H); 4,13 (s, 1H); 6,11 (d, 1H); 6,32 (m, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,33 (d, 2H). MS (EI, 70 eV) m/z (relativní intenzita): 199 (M⁺, 70).

40

Příklad lb

50 Příprava 2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptenu

Do 250ml baňky s trojitým hrdlem opatřené chladícím a mísicím zařízením se zavede pod argonovou atmosférou roztok, který se skládá z 20 g (165 mmol) (S)-(-)- α -methylbenzylaminu v 60 ml vody, jehož pH se upraví na hodnotu 6,1 přidáním 17 ml 36 % (g/100 ml) kyseliny chlorovodíkové. Po ochlazení na teplotu 5 °C se přidá 20 ml 37 % (g/100 ml) vodného roztoku

formaldehydu. Roztok se 5 min mísí při teplotě 5 °C, pak se přidá 21,8 g (330 mmol) cyklopentadienu. Směs se 16 h mísí při teplotě v rozmezí -5 °C až 0 °C. Vodná fáze se oddělí dekantací a pak se promyje 50 ml pentanu. Neutralizace na hodnotu pH 8 se dosáhne přidáním koncentrovaného hydroxidu sodného. Pak se provedou dvě extrakce, každá se 70 ml ethylacetátu. pH vodné fáze se upraví na hodnotu 11 přidáním koncentrovaného hydroxidu sodného, a následně se provedou dvě extrakce, každá se 70 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, potom se dvakrát promyje 50 ml vody, a potom se vysuší síranem sodným. Po filtraci a odpaření do sucha za sníženého tlaku činí výtěžek 33,1 g 2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptenu ve formě světle žluté olejovité látky.

Příklad 2

Příprava (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu

Do 500 ml baňky s trojitým hrdlem opatřené chladicím a mísicím zařízením, obsahující roztok 20 g (75,34 mmol) 2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptenu v 220 ml terc. butylalkoholu, se při teplotě přibližně 25 °C přidá 12 g N-methylmorpholinu ve 32 ml vody, potom se pomalu přidá 6,3 ml 25 % (g/100 ml) oxidu osmičelého v terc-butylalkoholu. Mísění při teplotě přibližně 20 °C pokračuje 2 h, potom 3 h při 65 °C. Po odpaření terc-butylalkoholu za sníženého tlaku, se zbytek znovu rozpustí ve 350 ml izopropylalkoholu. Po odpaření do sucha za sníženého tlaku se dostane 24 g cis-5,6-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-heptanu ve formě olejovité látky. Krystalizací v cyklohexanu se dostane 14 g (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-heptanu s izomerní čistotou více než 95 %.

NMR spektrum stanovené v deuterochloroformu vykázalo následující posuny (δ): 1,21 (3H, d); 1,38 (1H, d); 1,59 (1H, d); 2,22 (2H, m); 2,45 (1H, dd); 2,95 (1H, s); 3,99 (1H, q); 3,78 (1H, d); 3,90 (1H, d); 7,28 (5H, m).

Příklad 3a

Příprava (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu

Roztok 0,5 mmol směsi (v molárním poměru 78:22) (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu a (SS,6R)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptanu a 0,5 mmol kyseliny L-dimethoxyjantarové v 1 ml izopropylalkoholu se mísí 24 h při teplotě v rozmezí 25 °C na počátku, až k 5 °C. Získané krystaly se oddělí filtrací a vysuší se. Tím se dostane 110 mg (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-heptanu v enantiomerním přebytku 97 %.

Směs (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu a (SS,6R)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu (v molárním poměru 78:22) se může obdržet následujícím způsobem:

Do 250ml baňky se třemi hrdly a kulovitým dnem opatřené chladicím a mísicím zařízením, obsahující roztok 7 g (35 mmol) 2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptenu v 70 ml terc.butylalkoholu, se při teplotě přibližně 25 °C přidá 4,12 g N-methylmorpholinu v 11 ml vody, potom se pomalu přidá 360 ml 2,5% obj. roztoku oxidu osmičelého (OsO₄) v terc.butylalkoholu. Směs se 1 h mísí při teplotě přibližně 20 °C a potom 4 h při 65 °C. Po odpaření terc.butylalkoholu za sníženého tlaku se zbytek opět znovu zavede do 150 ml izopropylalkoholu. Po odpaření do sucha za sníženého tlaku se získá 8,27 g produktu, jehož NMR protonové spektrum ukazuje, že se skládá ze směsi (v molárním poměru 78:22) (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -

S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu a (5S,6R)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu.

5 Příklad 3b

Příprava (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu

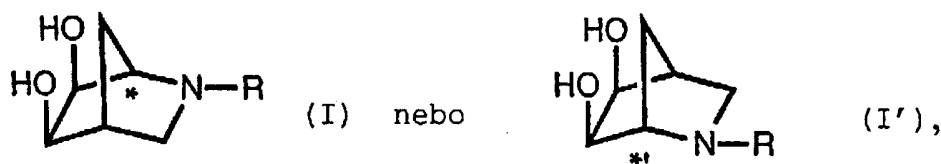
Do 50ml baňky s jedním hrdlem a kulovitým dnem opatřené magnetickým mísicím zařízením a chlazením se vpraví 1 g (5 mmol) 2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]-5-heptenu, 2,5 ml diizopropyletheru, 2,5 ml acetonu, 0,9 ml 58 % hmot. vodného roztoku N-methyl-morfolinoxidu a 0,15 ml vody. Směs se mísí 5 min, přidá se v jedné dávce 9 mg pevného $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ a mísení pokračuje 25 min při teplotě místnosti. Směs se potom mísí 7,5 h za varu pod zpětným chladičem. HPLC ukazuje po této době ukončení oxidační reakce z 95 %. k hnědé směsi ochlazené na teplotu místnosti se přidá roztok 630 mg siřičitanu sodného ve 4 ml vody. Dvojfázová směs se mísí 1 h při teplotě místnosti. Většina organických rozpouštědel se odpaří za sníženého tlaku, přidá se 5 ml diizopropyletheru. Vodná fáze se oddělí dekantací a znovu se provede extrakce dvakrát 5 ml diizopropyletheru. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku, aby se dostalo 1,04 g (výtěžek 89 %, opravený výtěžek 86 %) (SR,6S)-dihydroxy-2-(α -S-methylbenzyl)-2-azabicyklo[2,2,1]heptanu jako oleje, který se stáním sráží. Produkt má molární čistotu 95 % podle 1H NMR v $CDCl_3$ (skládá se z 40 M N-methylmorfolinu a 6 M výchozího materiálu).

25 Tento vynález může být ztělesněn v jiných specifických formách, aniž by se odchýlil od podstaty nebo jeho hlavních vlastností.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 2-azadihydroxybicyklo[2,2,1]heptanu obecného vzorce I nebo I'



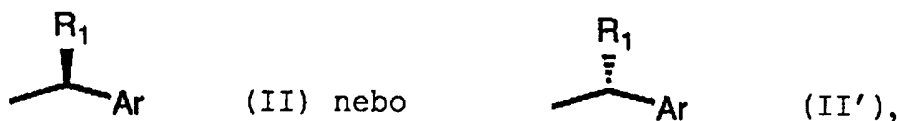
35 kde

* představuje chiralitu R,

*' představuje chiralitu S,

40

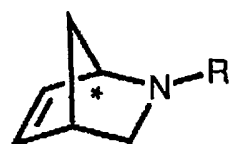
R představuje atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II nebo II'



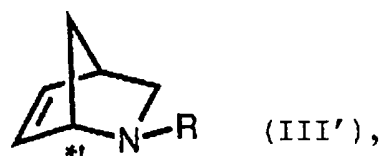
kde

R_1 představuje alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku a

- 5 Ar představuje fenylovou skupinu, α -naftylovou skupinu nebo β -naftylovou skupinu, které mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku a nitroskupinu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se bishydroxyluje bicyklo[2,2,1]hepten obecného vzorce III nebo III'



(III) nebo



(III'),

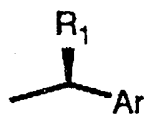
10

kde

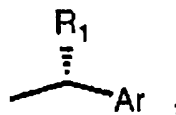
R má význam uvedený ve vzorci I nebo I',

- 15 v přítomnosti 0,1 mol % až 5 mol % sloučeniny osmianu kovu nebo 0,06 mol % až 0,07 mol % oxidu osmičelého a oxidačního činidla schopného regenerovat oxid osmičelý.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R představuje skupinu obecného vzorce



nebo



20

kde

R_1 a Ar mají význam uvedený v nároku 1.

- 25 3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_1 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a Ar představuje případně substituovanou fenylovou skupinu, která, je-li substituovaná, je substituovaná jednou nebo více methylovými skupinami nebo methoxy-skupinami.

- 30 4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_1 představuje methylovou skupinu a Ar představuje fenylovou skupinu.

5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se bishydroxylace provede použitím oxidu osmičelého v množství 0,06 mol % až 0,07 mol %.

35

6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že oxid osmičelý se použije v množství 0,06 mol %.

7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že bishydroxylace se provede použitím osmianu kovu v množství 0,1 mol % až 5 mol.

40

8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že osmian kovu se použije v množství 0,2 mol % až 0,5 mol %.

9. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že osmianem kovu je $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$.

10. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že oxidačním činidlem schopným regenerovat oxid osmičelý je N-methylmorfolinoxid.

Konec dokumentu
