



(19) **UA** (11) **79 986** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200502926, 13.10.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.08.2007

(30) Приоритет: 14.10.2002 GB 0223712.1

(46) Дата публикации: 10.08.2007C07D 498/08  
20070101AFI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:  
PCT/SE2003/001594, 20031013

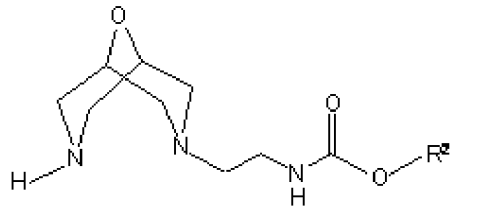
(72) Изобретатель:  
Кледингбоул Дейвид, GB

(73) Патентовладелец:  
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ИНТЕРМЕДИАТ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКСИБИСПИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ЕГО  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

(57) Реферат:

Кислотно-аддитивная соль соединения формулы I, где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил (необязательно замещенный и/или ограниченный одним или более заместителями, выбранными из группы: -ОН, галоген, циано, нитро и арил) или арил, где каждый арил и арилоксил, если не определено другое, являются необязательно замещенными.



Официальный бюлетень "Промышленная  
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные  
модели, топографии интегральных микросхем",  
2007, N 12, 10.08.2007. Государственный  
департамент интеллектуальной собственности  
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **79 986** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200502926, 13.10.2003

(24) Effective date for property rights: 10.08.2007

(30) Priority: 14.10.2002 GB 0223712.1

(46) Publication date: 10.08.2007C07D 498/08  
20070101AFI20070115RMUA

(86) PCT application:  
PCT/SE2003/001594, 20031013

(72) Inventor:  
Cladingboel David, GB

(73) Proprietor:  
ASTRAZENECA AB, SE

(54) **INTERMEDIATE AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF OXABISPIDINE COMPOUNDS USING THEREOF**

(57) Abstract:

An acid addition salt of a compound of Formula I, wherein R<sup>2</sup> represents C<sub>1-6</sub>alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is

optionally substituted.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 12, 10.08.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 9 9 8 6 C 2

U A 7 9 9 8 6 C 2



(19) **UA** (11) **79 986** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
а200502926, 13.10.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 14.10.2002 GB 0223712.1

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (декларційного патенту): 10.08.2007C07D 498/08 20070101AFI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
PCT/SE2003/001594, 20031013

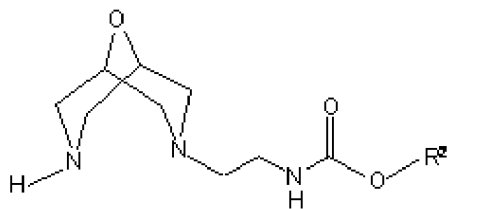
(72) Винахідник(и):  
Кледінгбоул Дейвід , GB

(73) Власник(и):  
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ІНТЕРМЕДІАТ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ОКСИБІСПІДИНОВИХ СПОЛУК З ЙОГО ВИКОРИСТАННЯМ

(57) Реферат:

Кисотно-адитивна сіль сполуки формули I, де R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл (факультативно заміщений та/або обмежений одним чи більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро та арил) або арил, де кожний арил та арилоксил, якщо не визначено інше, факультативно заміщені.



UA  
79986  
C2

UA  
79986  
C2

## Опис винаходу

Цей винахід стосується нових інтермедіатів та їх застосування у способі отримання оксабіспідинових сполук. Число описаних сполук, що охоплюють структуру 9-окса-3,7-діазадицикло-[3,3,1]нонану (оксабіспідин) дуже мало. Як результат, відомо дуже мало способів, що конкретно пристосовані для отримання оксабіспідинових сполук.

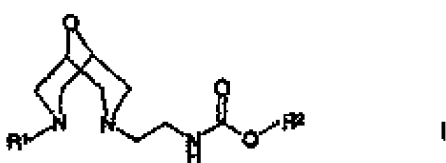
Деякі оксабіспідинові сполуки розкрито [у Chem. Ber. 96(11), 2827 (1963)] як інтер-медіати у синтезі 1,3-діаза-6-окса-адамтанів.

Напівацеталі (та пов'язані з ними сполуки), що мають оксабіспідинову кільцеву структуру, розкрито [у J. Org. Chem. 31, 277 (1966), *ibid.* 61(25), 8897 (1996), *ibid.* 63(5), 1566 (1998) та *ibid.* 64(3), 960 (1999)] як неочікувані продукти від окиснення 1,5-діазаціклооктан-1,3-діолів або відновлення 1,5-діазаціклооктан-1,3-діонів.

1,3-Диметил-3,7-дитозил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонан розкрито [у J. Org. Chem. 32,2425 (1967)] як продукт спроби ацетилювання транс-1,3-диметил-1,5-дитозил-1,5-діазаціклооктан-1,3-діолу.

[Міжнародна патентна заявка WO 01/28992] описує синтез широкого ряду оксабіспідинових сполук, котрі показані як корисні у лікуванні серцевої аритмії. Серед розкритих сполук є такі, що несуть як замісник N-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил.

[Міжнародна патентна заявка WO 02/083690] розкриває серед іншого спосіб отримання сполуки формули I,



де R<sup>1</sup> представляє H або аміно-захисну групу, а R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним чи більше замісниками, вибраними з групи:

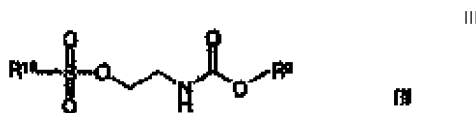
-OH, галоген, ціано, нітро та арил) або арил, де кожний арил та арилоксил, якщо не визначено інше, є, як варіант, заміщеними:

спосіб містить реакцію сполуки формули II,



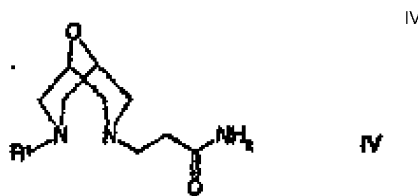
де R<sup>1</sup> визначено вище, зі:

(i) сполукою формули III,



де R<sup>16</sup> представляє незаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>перфлуоралкіл або феніл, остання група, як варіант, заміщена одним чи більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галоген, нітро та C<sub>1-6</sub>алкоксил, а R<sup>2</sup> визначено вище; або

(ii) акриламідом, а потім реакцію утвореного інтермедіату формули IV,



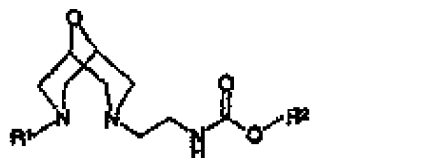
де R<sup>1</sup> визначено вище, зі спиртом формули R<sup>2</sup>-OH та засобом, що сприяє, або засобами, що у комбінації сприяють перебудові та окисненню сполуки формули IV до проміжного ізоціанату, котрий може тоді реагувати зі спиртом формули R<sup>2</sup>-OH, де R<sup>2</sup> визначено вище.

Вищенаведена заявка також розкриває спосіб отримання сполуки формули I у котрій R<sup>1</sup> представляє H,

спосіб містить отримання відповідної сполуки формули I, у котрій R<sup>1</sup> представляє аміно-захисну групу, способами описаними тут, а потім видалення аміно-захисної групи від цієї сполуки. Також виявлено у прикладі 3 альтернативі II, що [2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамінової кислоти трет-бутилового естеру сіль 2,4,6-триметилбензенсульфонові кислоти перетворюють у вільну основу водним натрій гідроксидом. Отриманий [2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]карбамінової кислоти трет-бутиловий естер підрують у присутності лимонної кислоти та 5% Pd/C, отримуючи [2-(9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамінової кислоти трет-бутиловий естер, котрий реагує безпосередньо без наступної очистки, утворюючи

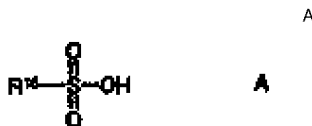
(2-{7-[3-(4-ціаноаніліно)пропіл]-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]карбамінової кислоти трет-бутиловий естер.

Зараз виявлено деякі нові тверді солі, котрі мають переваги у порівнянні з відомими способами. Згідно з першим аспектом винаходу запропоновано кислотно-адитивні солі сполуки формули I



де R<sup>2</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним чи більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро та арил) або арил, де кожний арил та арилоксил, якщо не визначено інше, є, як варіант, заміщеними.

У першому аспекті кислотний компонент кислотно-адитивної солі представлено формулою A

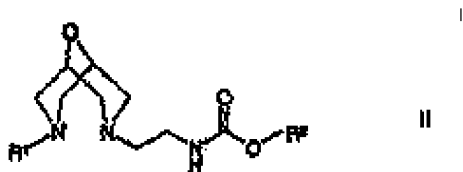


де R<sup>16</sup> представляє незаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>перфлуоралкіл або феніл, остання група, як варіант, заміщена одним чи більше замісниками, вибраними з групи: d-е алкіл, галоген, нітро та C<sub>1-4</sub>алкоксил, а R<sup>2</sup> визначено вище. Конкретні солі, що можна згадати, охоплюють толуенсульфонат, бензенсульфонат, нозилат, брозилат, безилат та мезитилат.

Згідно з одним аспектом солі є у твердій формі.

В іншому аспекті сіллю є {2-(9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру 2,4,6-триметилбензенсульфонат.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули II



де R<sup>1</sup> представляє структурний фрагмент формули Ia



у котрій A представляє CH<sub>2</sub>, а R<sup>3</sup> представляє -ОН або -N(H)R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> представляє H, C<sub>1-6</sub>алкіл або, разом з R<sup>3</sup>, представляє =O;

R<sup>5</sup> представляє феніл або піридил, кожна з котрих груп, як варіант, заміщено одним чи більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціано, галоген, нітро, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант закінчений -N(H)C(O)OR<sup>13a</sup>), C<sub>1-6</sub>алкоксил, -N(R<sup>14a</sup>)R<sup>14b</sup>, -C(O)R<sup>14c</sup>, -C(O)OR<sup>14d</sup>, -C(O)N(R<sup>14e</sup>)R<sup>14f</sup>, -N(R<sup>14g</sup>)C(O)R<sup>14h</sup>, -N(R<sup>14i</sup>)C(O)N(R<sup>14j</sup>)R<sup>14k</sup>, -N(R<sup>14m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13c</sup> та/або -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>13d</sup>;

R<sup>7</sup> представляє H, C<sub>1-6</sub>алкіл, -E-арил, -E-Het<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>9a</sup>, -C(O)OR<sup>9b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>, -[C(O)]<sub>p</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup> або -C(NH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>9a</sup> - R<sup>9d</sup> незалежно представляють, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним чи більше

замісниками, вибраними з групи: галоген, арил та Het<sup>2</sup>), арил, Het<sup>3</sup>, або R<sup>9a</sup> та R<sup>9d</sup> незалежно представляють H; R<sup>10a</sup> та R<sup>10b</sup> незалежно представляють, H або C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним чи більше замісниками, вибраними з групи: галоген, арил та Het<sup>4</sup>), арил, Het<sup>5</sup>, або представляють разом C<sub>3-6</sub>алкілен, як варіант, перерваний атомом O;

E представляє безпосередній зв'язок або C<sub>1-4</sub>алкілен;

V представляє -Z-, -Z-N(R<sup>12</sup>)-, -N(R<sup>12</sup>)-Z-, -Z-S(O)<sub>n</sub>- або -Z-O- (в останніх двох групах Z приєднано до атому карбону, що несе R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>);

Z представляє безпосередній зв'язок або C<sub>1-4</sub>алкілен;

R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> незалежно представляють H або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>13a</sup> - R<sup>13d</sup> незалежно представляють C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>14a</sup> та R<sup>14b</sup> незалежно представляють H, C<sub>1-6</sub>алкіл або представляють разом C<sub>3-6</sub>алкілен, утворюючий 4- - 7-членне нітрогено-вмісне кільце;

R<sup>14c</sup> - R<sup>14m</sup> незалежно представляють H або C<sub>1-6</sub>алкіл; а

n дорівнює 0, 1 або 2;

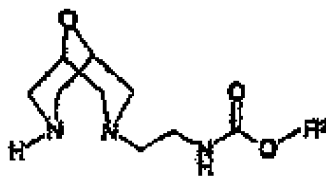
p дорівнює 1 або 2;

Het<sup>1</sup>-Het<sup>5</sup> незалежно представляють 5- - 12-членні гетероциклічні групи, що містять один чи більше гетероатомів, вибраних з кисню, нітрогену та/або сульфуру, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщено одним чи більше замісниками, вибраними з групи: =O, -OH, ціано, галоген, нітро, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксил, арил, арилоксил, -N(R<sup>15a</sup>)R<sup>15b</sup>, -C(O)R<sup>15c</sup>, -C(O)OR<sup>15d</sup>, -C(O)N(R<sup>15e</sup>)R<sup>15f</sup>, -N(R<sup>15g</sup>)C(O)R<sup>15h</sup> та -N(R<sup>15i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15i</sup>;

R<sup>15a</sup>-R<sup>15j</sup> незалежно представляють C<sub>1-6</sub>алкіл, арил або R<sup>15a</sup> - R<sup>15i</sup> незалежно представляють H;

a R<sup>2</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним чи більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро та арил), або арил, де кожний арил та арилоксил, якщо не визначено інше, є, як варіант, заміщеним.

де сіль сполуки формули I



у котрій R<sup>2</sup> визначено вище реагує зі сполукою формули III



де Y представляє O або N(R<sup>7</sup>), а R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> та B визначено вище, при температурі у межах від 0°C до 100°C наприклад при підвищеній температурі (наприклад, від 60°C до кипіння під зворотним холодильником) у присутності води та у присутності основи, наприклад натрій карбонату.

У першому аспекті сіль треба виділити у твердій формі до цього етапу способу.

Другий аспект залучає спосіб отримання трет-бутил 2-(7-[(2(S)3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]-9-окса-3,7-діаза-дидікло[3,3,1]-нон-3-іл)етилкарбамату, спосіб залучає реакцію солі [2-(9-окса-3,7-діазадидікло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру з 4-[(2S)-оксиранілметокси]бензонітрилом при температурі у межах від 0°C до 100°C у присутності води та у присутності основи, наприклад натрій карбонату.

В іншому аспекті способу застосовують виділену сіль [2-(9-окса-3,7-діазадидікло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру, особливо 2,4,6-триметилбензенсульфонат.

Застосування води як реакційного середовища у способі має важливі переваги у термінах позбавлення від відходів виробництва та наслідків для оточуючого середовища.

Термін "арил" охоплює C<sub>6-10</sub>арили, як-то феніл, нафтил тощо. Термін "арилокси" охоплює C<sub>6-10</sub>арилоксили, як-то феноксил, нафтоксил тощо. Для ухилення від сумнівів, арилоксили приєднано до залишку молекули через атом O окси-групи. Якщо не визначено інше, арил та арилоксили можуть бути заміщеними одним чи більше замісниками, охоплюючи -OH, ціано, галоген, нітро, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксил, -N(R<sup>14a</sup>)R<sup>14b</sup>, -C(O)R<sup>14c</sup>, -C(O)OR<sup>14d</sup>, -C(O)N(R<sup>14e</sup>)R<sup>14f</sup>, -N(R<sup>14g</sup>)C(O)R<sup>14h</sup>, -N(R<sup>14m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13c</sup> та/або -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>13d</sup> (де R<sup>13b</sup>-R<sup>13d</sup> та R<sup>14a</sup>-R<sup>14m</sup> визначено вище). Коли вони заміщені, арил та арилоксил є переважно, заміщеними одним - трьома замісниками.

Термін "галоген" охоплює флуор, хлор, бром та йод.

Het (Het<sup>1</sup>-Het<sup>5</sup>), що можна згадати, охоплюють групи, що містять 1-4 гетероатоми (вибрані з групи: кисень,

нітроген та/або сульфур), та у котрих загальне число атомів у кільцевій системі 5-12. Het (Het<sup>1</sup>-Het<sup>5</sup>) можуть бути повністю насиченими, повністю ароматичними, частково ароматичними та/або дициклічними за характером. Гетероциклічні групи, що можна згадати, охоплюють бензодіоксаніл, бензодіоксераніл, бензодіоксоліл, бензофураніл, бензimidазоліл, бензоморфолініл, бензоксазіноніл, бензотіофеніл, хроманіл, цинолініл, діоксаніл, фураніл, імідазоліл, імідазол[1,2-α]піридиніл, індоліл, ізохінолініл, ізоксазоліл, морфолініл, оксазоліл, фталазініл, піперазініл, піперидиніл, пурініл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піролідіноніл, піролідиніл, піролініл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, тіазоліл, тієніл, тіохроманіл, триазоліл тощо. Замісники на Het (Het<sup>1</sup>-Het<sup>5</sup>) можуть, коли прийнятно, бути локалізованими на будь-якому атомі у кільцевій системі, охоплюючи гетероатом. Точка приєднання Het (Het<sup>1</sup> до Het) може бути на будь-якому атомі у кільцевій системі, охоплюючи (коли прийнятно) гетероатом, або атом на будь-якому конденсованому карбоциклічному кільці, що може бути представлено як частина кільцевої системи. Het (Het<sup>1</sup>-Het<sup>5</sup>) можуть також бути у N- або S-окисненій формі.

Застосування захисних груп повністю [описано у "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), та "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> видання, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)].

Спосіб винаходу має неочікувану перевагу в тому, що сполуки формули I можна зручно отримати з твердих (супротив, наприклад, маслянистих або напівтвердих) попередників, котрі можна очистити простими способами (наприклад, перекристалізацією).

Далі, спосіб винаходу може мати перевагу в тому, що сполуки формули I можна отримати з вищим виходом, меншим числом етапів, за менший час, зручніше, та з нижчою вартістю, ніж при отриманні способом, [описаним у міжнародній патентній заявці WO 01/28992].

Винахід ілюстровано, але без обмеження, наступними прикладами.

Приклади

Мас-спектри реєструють на одному з прикладів: Waters ZMD одиничний квадрупольний з електророзпиленням (S/N mc350); спектрометр Perkin-Elmer SciX IAP 150ex; VG Quattro II потрібний квадрупольний; VG Platform П одиничний квадрупольний; або Micromass Platform LCZ одиничний квадрупольний мас-спектрометр (останні три прилади обладнано пневматичним напівавтоматичним електророзпилювальним інтерфейсом (PX-MS)). Виміри <sup>1</sup>H ЯМР та <sup>13</sup>C ЯМР проводять на спектрометрах Varian 300, 400 та 500 на <sup>1</sup>H-частотах 300, 400 та 500 МГц відповідно, та при <sup>13</sup>C-частотах 75,5, 100,6 та 125,7 МГц відповідно.

Ротамери можуть або ні бути позначеними у спектрах залежно від легкості інтерпретації спектрів. Якщо не визначено інше, хімічні зсуви представлено у млн<sup>-1</sup> з розчинником як внутрішнім стандартом.

Скорочення

IAP = іонізація при атмосферному тиску (стосовно MS)

br = широкий (стосовно ЯМР)

d = дублет (стосовно ЯМР)

dd = дублет дублетів (стосовно ЯМР)

Et = етил

ГХ = газова хроматографія

ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія

ІПА = ізопропіловий спирт

m = мультиплет (стосовно ЯМР)

Me = метил

MS = мас-спектроскопія

Pd/C = паладій на вугіллі

q = кватет (стосовно ЯМР)

s = синглет (стосовно ЯМР)

t = триплет (стосовно ЯМР)

Префікси n-, втор-, і- та трет- мають їх звичайні значення: нормальний, вторинний, ізо, та третинний.

Приклад 1

а) [2-(9-Окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру 2,4,6-триметилбензенсульфонат

[2-(7-Бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру 2,4,6-триметилбензенсульфонат (150г, отримано як описано нижче), 4-метил-2-пентанол (MBC) (300мл) та метанол (300мл) змішують у металевій посудині для гідрогенування. Твердий каталізатор 5% Pd/C (4,5г, 61% вологість, Johnson Matthey тип 440L) додають. Суміш тоді гідрують під тиском водню 2,5 бар та одночасно нагрівають до 55°C. Виміром поглинання газу виявляють закінчення реакції через 2 години. Після охолодження до 40°C каталізатор видаляють фільтруванням через фільтр з папером зі спеченого скла. Каталізатор промивають на фільтрі MIBC (300мл) та промивки додають до основного фільтрату. Розчинник (185мл) видаляють відгонкою при атмосферному тиску. Ще розчинник (243мл) видаляють тоді відгонкою під зниженим тиском (<100мм Hg). Ізопропіловий етер (ІПЕ) (1050мл) швидко додають при 70°C, від чого температура падає до 45°C Неперемішуваний осад утворюється у реакційній посудині. Суміш знов нагрівають та розчинник відганяють і збирають (268мл). MIBC (150мл) додають та при 80°C увесь матеріал розчиняється. Співвідношення MIBC:ІПЕ при цьому приблизно 4:5. Розчину дають охолонути та засівають (86мг) при 70°C. Реакційній суміші

дають охолонути протягом ночі до температури доквілля. Суміш охолоджують до 8 °С та тоді твердий продукт збирають фільтруванням. Твердий продукт промивають на фільтрі з ІПЕ (450мл) та тоді відсмоктують досуха. Наступна сушка у вакуумі при 60°С дає заголовну сполуку як білий твердий продукт (115,0г, 91%), точк. плавл. 147-9°С

5 b) Трет-бутил 2-(7-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл  
1,9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл]етилкарбамат  
Водний розчин натрій карбонату (1М, 53мл) додають до розчину  
10 [2-(9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру  
2,4,6-триметилбензенсульфонату (50,0г) у воді (100мл). Твердий 4-[(2S)-оксиранілметокси]бензонітрил (19,1г)  
додають та змивають у реакційну колбу водою (50мл). Реакційну суміш нагрівають до 75°С протягом 3 годин та  
тоді перемішують при температурі доквілля протягом ночі. Толуєн (350мл) додають, а потім водний натрій  
гідроксид (2М, 90мл). Суміш перемішують протягом 5 хвилин та тоді фази відокремлюють. Водну фазу  
відкидають та толуєнову фазу промивають водною лимонною кислотою (10% за масою/об'ємом, 180мл).  
15 Толуєнову фазу відкидають. МІВС (240мл) та водний натрій гідроксид (5М, 180мл) додають до  
лимонно-кислотної фази. Після перемішування фази відокремлюють та водну відкидають. МІВС промивають  
водним натрій хлоридом (20% за масою/об'ємом, 50мл). МІВС концентрують у вакуумі при <55°С. Розчинник  
збирають (вода 13мл, МІВС 29мл). МІВС-розчин охолоджують до температури доквілля та фільтрують,  
промиваючи МІВС (50мл). Розчинник (152мл) переганяють у вакуумі при <66°С та тоді відгонку припиняють. ІПЕ  
20 (360мл) додають і температура зменшується від 65 °С до 37°С. Після перемішування протягом 15 хвилин  
температура зменшується до 35 °С та кристалізація починається. Суміші дають охолонути до температури  
доквілля протягом ночі з перемішуванням. Суміш охолоджують до 5 °С та продукт збирають фільтруванням.  
Твердий продукт промивають на фільтрі ІПЕ (150мл) та відсмоктують досуха. Наступна сушка у вакуумі при 55°С  
дає заголовну сполуку як білий твердий продукт (41,2г, 87%).

25 Отримання [2-(7-Бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового  
естеру, 2,4,6-триметилбензенсульфонату

а) 2-(трет-бутилоксикарбоніламіно)етил 2,4,6-триметилбензенсульфонат

30 Триетиламін (65мл, 465,3ммоль, 1,5екв.) додають одною порцією до розчину трет-бутил  
N-(2-гідроксіетил)карбамату (50,11г, 310,2ммоль, 1,0екв.) у дихлорметані (250мл, 5 об'єми). Розчин  
охолоджують до -10°С та триметиламін хлорид (14,84г, 155,1ммоль, 0,5екв.) додають одною порцією. Утворену  
суміш охолоджують до -15°С, перемішують протягом 5 хвилин, обробляють розчином  
мезитиленсульфонілхлориду (74,74г, 341,2ммоль, 1,1екв.) у дихлорметані (250мл, 5 об'єми), протягом 28 хвилин  
так, щоб внутрішня температура залишалася нижче -10°С. Після завершення додавання осад утворюється та  
35 суміш перемішують при -10°С ще 30 хвилин. Воду (400мл, 8 об'єми) додають та увесь осад розчиняється. Суміш  
швидко перемішують протягом 5 хвилин, та тоді два шари відокремлюють. Розчинник заміняють з дихлорметану  
на ІПС відгонкою під зниженим тиском. Розчинник тоді видаляють (450мл) та замінюють на ІПС (450мл)  
(початковий тиск 450мбар, точк.кип. 24°С; кінцевий тиск 110мбар, точк.кип. 36°С). Наприкінці відгонки  
розчинник (150мл) видаляють до об'єму 350мл (7 об'ємів з огляду на кількість застосованого трет-бутил  
40 N-(2-гідроксіетил)карбамату). Розчин охолоджують до 25°С, тоді повільно додають воду (175мл) з  
перемішуванням, викликаючи поступове помутніння розчину. Жодного твердого продукту не осадилося при  
цьому. Ще воду (125мл) додають і твердий осад починає утворюватися після додавання приблизно 75мл.  
Внутрішня температур зростає від 25°С до 31°С. Суміш повільно перемішують та охолоджують до 7°С. Твердий  
продукт збирають фільтруванням, промивають ІПА:водою (1:1, 150мл) та сушать у вакуумі при 40°С протягом 21  
45 годин, отримуючи заголовну сполуку як білий кристалічний твердий продукт (92,54г, 87%), точк. плавл. 73,5°С

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (9H, s), 2,31 (3H, s), 2,62 (6H, s) 3,40 (2H, q), 4,01 (2H, t), 4,83 (1H,  
bs), 6,98 (2H, s)

b) 3-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонна

b (i) N,N-біс(2-оксиранілметил)бензенсульфонамід

50 Воду (2,5л, 10 об'єм.), а потім епіхлоргідрин (500мл, 4екв.) додають до бензенсульфонамід (250г, 1екв.).  
Реагенти нагрівають до 40°С. Водний натрій гідроксид (130г у 275мл води) додають так, щоб температура  
реакції залишалася між 40 °С та 43°С. Це відбувається приблизно 2 години. (Швидкість додавання натрій  
гідроксиду повинна бути повільнішою на початку додавання для підтримки температури у встановлених межах.)  
Після завершення додавання натрій гідроксиду реакційну суміш перемішують при 40 °С протягом 2 годин, тоді  
55 при температурі доквілля протягом ночі. Надлишок епіхлоргідрину видаляють як водний азеотроп вакуумною  
відгонкою (приблизно 4кПа (40мбар), внутрішня температура 30 °С), доки не припиняється відгонка  
епіхлоргідрину. Дихлорметан (1л) додають та суміш перемішують швидко протягом 15 хвилин. Фазам дають  
розділитися (це відбувається 10 хвилин, хоча звичайно прозорі фази отримують після ночі). Фази відокремлюють  
60 та дихлорметановий розчин застосовують у наступному етапі нижче.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,55-2,65 (2H, m), 2,79 (2H, t, J 4,4), 3,10-3,22 (4H, m), 3,58-3,73 (2H, m),  
7,50-7,56 (2H, m), 7,58-7,63 (1H, m), 7,83-7,87 (2H, m).

b (ii) 5-Бензил-3,7-дигідрокси-1-фенілсульфоніл-1,5-діазадициклооктан

65 Метилований спирт (2,5л, 10 об'єм) додають до дихлорметанового розчину з етапу (i) вище. Розчин  
переганяють доки внутрішня температура не досягає 70 °С. Приблизно 1250мл розчиннику збирають. Ще  
додають метилований спирт (2,5л, 10 об'ємів), а потім бензиламін (120мл, 0,7екв.) одною порцією (не

спостерігають нагрівання), та реакційну суміш нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 6 годин (без змін від 2 годин точки взяття проби). Ще бензиламін додають (15мл) та розчин нагрівають ще 2 години. Метилований спирт відганяють (приблизно 3,25л) та додають толуєн (2,5л). Ще розчинник відганяють (приблизно 2,4л) та тоді ще додають толуєн (1л). Верхня температура при цьому 110°C. Ще 250мл розчиннику збирають при 110°C. Теоретично, це залишає продукт у приблизно 2,4л толуєну при 110°C. Цей розчин застосовують на наступному етапі.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83-7,80 (4H, m, ArH), 7,63-7,51 (6H, m, ArH), 7,30-7,21 (10H, ArH), 3,89-3,80 (4H, m, CH(a)+CH(b)), 3,73 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph(a)), 3,70 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph(b)), 3,59 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(a)), 3,54 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(b)), 3,40 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(b)), 3,23 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(a)), 3,09-2,97 (4H, m, CHHNBn(a)+ CHHNBn(b)), 2,83 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2,71 (2H, dd, CHHNBn(a)) (Дані одержано від очищеного матеріалу, що містить 1:1 суміш транс- (a), та цис-діолу (b))

b (iii) 3-бензил-7-(фенілсульфоніл)-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонан

Толуєновий розчин з етапу перед тим (ii) вище охолоджують до 50°C. Безводну метансульфонову кислоту (0,2л) додають. Це викликає ріст температури від 50°C до 64°C. Після 10 хвилин додають метансульфонову кислоту (1л) та реакційну суміш нагрівають до 110°C протягом 5 годин. Толуєн тоді відганяють з реакційної суміші; 1,23л збирають, (внутрішня температура повинна бути вище 110°C на будь-якому етапі, інакше вихід зменшується). Реакційну суміш тоді охолоджують до 50°C та застосовують вакуум для видалення решти толуєну. Нагрівання до 110°C та 65кПа (650мбар) видаляє ще 0,53л. (Якщо толуєн можна видаляти при нижчій температурі та тиску, це є кращим.) Реакційній суміші тоді дають охолонути до 30°C та додають деіонізовану воду (250мл). Це викликає ріст температури від 30°C до 45°C. Ще додають воду (2,15л) протягом 30 хвилин так, щоб температура була менше 54°C. Розчин охолоджують до 30°C та тоді додають дихлорметан (2л). З зовнішнім охолодженням та швидким перемішуванням реакційну суміш підлучують додаванням водного натрій гідроксиду (10М, 2л) при такій швидкості, щоб тримати внутрішню температуру нижче 38°C. Це відбувається протягом 80 хвилин. Перемішування припиняють та фази відокремлюють протягом 3 хвилин. Шари розділяють, метилований спирт (2л) додають до дихлорметанового розчину та починають відгонку. Розчинник (2,44л) збирають, доки верхня температура не досягає 70°C. Теоретично, це залишає продукт у 1,56л метилованого спирту. Розчин тоді охолоджують до температури доквілля протягом ночі з повільним перемішуванням. Твердий продукт, що осадився, фільтрують та промивають метилованим спиртом (0,5л), отримуючи жовтувато-коричневий продукт, що при сушці при 50°C у вакуумі дає 50,8г (8,9% за 3 етапи). 20,0г цього продукту розчиняють в ацетонітрилі (100мл) при кипінні під зворотним холодильником, отримуючи блідо-жовтий розчин. Після охолодження до температури доквілля кристали, що утворюються, збирають фільтруванням та промивають ацетонітрилом (100мл). Продукт сушать у вакуумі при 40°C протягом 1 години, отримуючи 17,5г (87%) підзаголовної сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18-7,23 (10H, m), 3,86-3,84 (2H, m), 3,67 (2H, d), 3,46 (2H, s), 2,91 (2H, d), 2,85 (2H, dd), 2,56 (2H, dd)

b (iv) 3-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонану дигідрохлорид

Концентровану бромідну кислоту (1,2л, 3 відн. об'єми.) додають до твердого 3-бензил-7-(фенілсульфоніл)-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонану (400г, дивись етап (iii) вище) та суміш нагрівають до кипіння під зворотним холодильником в атмосфері азоту. Твердий продукт розчиняють у кислоті при 95°C. Після нагрівання реакційної суміші протягом 8 годин ВЕРХ-аналіз виявляє, що реакцію завершено. Вміст охолоджують до кімнатної температури. Толуєн (1,2л, 3 відн. об'єми) додають та суміш енергійно перемішують протягом 15 хвилин. Перемішування припиняють та фази відокремлюють. Толуєнову фазу відкидають разом з невеликою кількістю міжфазного матеріалу. Кислотну фазу повертають у вихідну реакційну посудину та натрій гідроксид (10М, 1,4л, 3,5 відн. об'ємів) додають одною порцією. Внутрішня температура зростає від 30°C до 80°C. рН підганяють до >14. Толуєн (1,6л, 4 відн. об'єми) додають та температура падає від 80°C до 60°C. Після енергійного перемішування протягом 30 хвилин фази відокремлюють. Водний шар відкидають разом з невеликою кількістю міжфазного матеріалу. Толуєнову фазу повертають у вихідну реакційну посудину та 2-пропанол (4л, 10 відн. об'єми) додають. Температуру доводять до 40°C-45°C. Концентровану хлоридну кислоту (200мл) додають протягом 45 хвилин так, щоб температур залишалася між 40°C та 45°C. Утворюється білий осад. Суміш перемішують протягом 30 хвилин та тоді охолоджують до 7°C. Продукт збирають фільтруванням, промивають 2-пропанолом (0,8л, 2 відн. об'єми), сушать відсмоктуванням та тоді сушать у вакуумній шафі при 40°C. Вихід 297г (91%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD+4 краплі D<sub>2</sub>O): δ 2,70 (br d, 2H), 3,09 (d, 2H), 3,47 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H). IAP MS: m/z=219 [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.

B (N) 3-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонан

Усі об'єми та еквіваленти вимірюють з огляду на кількість застосованого 3-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонану дихлориду (дивись етап (iv) вище). Толуєн (420мл, 7 об'єми) та розчин водного натрій гідроксиду (2М, 420мл, 7 об'єми, 4,0екв.) додають до 3-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонану дихлориду (60,07г, 206,03ммоль, 1,0екв., дивись етап (iv) вище). Суміш перемішують під азотом, нагрівають до 60°C та тримають при цій температурі протягом 30 хвилин, при цьому утворюються два прозорих шари. Нижчий водний шар видаляють та толуєновий розчин заголовної сполуки (вільну основу) азеотропно сушать при атмосферному тиску (загальний об'єм видаленого розчиннику 430мл; загальний об'єм доданого толуєну 430мл), тоді концентрують до об'єму 240мл (4 об'єми). Аналіз за

Фішером на цьому етапі виявляє 0,06% води у розчині. Висушений розчин заголовної сполуки (теоретично 44,98г, 206,03ммоль, 1,0екв.) застосовують як такий на наступному етапі.

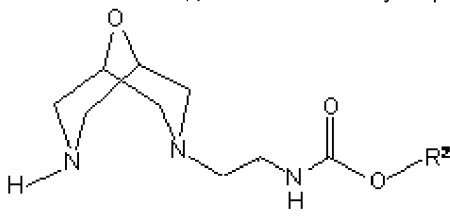
с) [2-(7-Бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамінової кислоти трет-бутилового естеру 2,4,6-триметилбензенсульфонат

Теплий (28°C) розчин 2-трет-бутилоксикарбоніламіно)етил 2,4,6-триметилбензенсульфонату (70,93г, 206,03ммоль, 1,0екв., дивись Отримання вище) у толуені (240мл, 4 об'єми) додають до розчину 3-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонану (44,98г, 206,03ммоль, 1,0екв. у толуені (240мл, 4 об'єми) (дивись Отримання b (v) вище). Утворений розчин швидко перемішують під азотом з нагріванням при 68 °C протягом 8 годин. Реакційну суміш перемішують при температурі доквілля протягом 84 годин. Густиий білий твердий осад утворюється у блідо-жовтому розчині. Суміш охолоджують до +9 °C, та заголовну сполуку збирають фільтруванням. Реакційну посудину промивають толуеном (100мл) та подають на фільтр. Шар на фільтрі промивають толуеном (150мл). Білий твердий продукт сушать відсмоктуванням протягом 15 хвилин, тоді сушать до постійної маси у вакуумі при 40°C протягом 23 годин. Вихід заголовної сполуки 79,61г, 141,7ммоль, 69%. Комбіновані фільтрат та промивки (670мл) промивають розчином водного натрій гідроксиду (2М, 200мл, 3,3 об'єми). Суміш нагрівають до 60°C та тримають при цій температурі протягом 20 хвилин зі швидким перемішуванням. Два шари тоді відокремлюють. Толуєновий розчин концентрують до 200мл вакуумною відгонкою (50-54°C при 650-700мбар; 46°C при 120мбар в кінці). Під час відгонки розчин стає непрозорим внаслідок утворення заголовної сполуки. Підраховано, що 20% вихідної кількості 3-бензил-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нонану залишилося у фільтраті, та ще 2-(трет-бутилоксикарбоніламіно)етил 2,4,6-триметилбензенсульфонату (14,20г, 41,21ммоль, 0,2екв.) додають одною порцією (як розчин у толуені). Непрозорий розчин нагрівають при 67 °C протягом 8 годин зі швидким перемішуванням, та тоді перемішують при температурі доквілля протягом 11 годин. Суміш охолоджують до +8°C та заголовну сполуку збирають фільтруванням. Реакційну посудину промивають ще толуеном (2 x 30мл), та додають на фільтр. Білий твердий продукт сушать з відсмоктуванням протягом 15 хвилин, тоді сушать до постійної маси у вакуумі при 40°C протягом 7 годин. Вихід заголовної сполуки 23,25г, 41,39ммоль, 20%. Комбінований вихід заголовної сполуки (білий твердий продукт) 102,86г, 183,11ммоль, 89%, точк. плавл. 190-190,5°C

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (9H, s), 2,17 (3H, s), 2,51 (6H, s), 2,73-2,80 (2H, m), 2,90-2,94 (4H, m), 3,14-3,22 (4H, m), 3,37 (2H, bm), 3,89 (2H, bs), 4,13 (2H, bs), 6,74 (2H, s), 7,12 (1H, bt), 7,42-7,46 (5H, m).

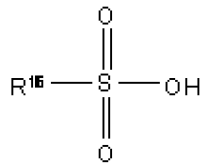
### Формула винаходу

1. Кислотно-адитивна сіль сполуки формули I



де R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл (факультативно заміщений та/або обмежений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро та арил) або арил, де кожний арил та арилоксил, якщо не визначено інакше, є факультативно заміщеними.

2. Сіль за п. 1, в якій кислотний компонент кислотно-адитивної солі представлено формулою A



де R<sup>16</sup> являє собою незаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>перфлуоралкіл або феніл, остання група, факультативно заміщена одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галоген, нітро та C<sub>1-6</sub>алкоксил, а R<sup>2</sup> визначено вище.

3. Сіль за п. 2, якою є толуенсульфонат, бензенсульфонат, нозилат, брозилат, безилат або мезитилат.

4. Сіль за будь-яким з попередніх пунктів, де сіль знаходиться у твердій формі.

5. Сіль за будь-яким з попередніх пунктів, якою є 2,4,6-триметилбензенсульфонат трет-бутилового естеру [2-(9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти.

6. Спосіб отримання сполуки формули II



холодильником) у присутності води та у присутності основи.

7. Спосіб за п. 6, згідно з яким сіль попередньо виділяють у твердій формі.

5 8. Спосіб за будь-яким з пп. 6 або 7 отримання трет-бутил  
2-{7-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]-9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]-нон-3-іл]етилкарбамату, в  
якому піддають взаємодії сіль трет-бутилового естеру  
[2-(9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової з  
4-[(2S)-оксиранілметокси]бензонітрилом при температурі у межах від 0°C до 100°C у присутності води та у  
присутності основи.

10 9. Спосіб за будь-яким з пп. 6, 7 або 8, в якому використовують виділену сіль трет-бутилового естеру  
[2-(9-окса-3,7-діазадицикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-карбамінової кислоти.

10. Спосіб за п. 9, де сіллю є 2,4,6-триметилбензенсульфонат.

15 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних  
мікросхем", 2007, N 12, 10.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і  
науки України.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U  
A  
7  
9  
9  
8  
6  
Є  
C  
2

U  
A  
7  
9  
9  
8  
6  
C  
2