

(19) C2 (11) 52702 (13) UA

(98) вул. Первوماйського, 11, кв. 45, м. Київ-23, 01023

(85) 1999-05-17

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2003-01-15]

(43) [2000-08-15]

(24) 2003-01-15

(22) 1997-10-15

(12) null

(21) 99052680

(46) 2003-01-15

(86) 1997-10-15 PCT/US97/18365

(30) 08/732,024 1996-10-16 US

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОХІДНИХ 2-АЗАДИГІДРОКСИБІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ І ЇХ СОЛЕЙ L-ВИННОЇ КИСЛОТИ СП
ОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АЗАДИГИДРОКСИБИЦИКЛО [2.2.1.] ГЕПТАНА И L-ВИННОКИСЛОЙ СОЛИ ПРОИЗВОДНОГО
A METHOD FOR preparation of a 2-azadihydroxy-bicyclo[2.2.1]heptane derivatives and L-tartaric acid
salt thereof

(56) US 5284769, 08.02.94 2

(71)

(72) US О'брайєн Майкл US О'брайєн Майкл US О'брайєн Майкл FR Леон Патрік FR Леон Патрік FR Леон Патрік FR Л
арго Дені FR Ларго Дені FR Ларго Дені US Пауєрз Меттью US Пауєрз Меттью US Пауєрз Меттью FR Дюран Т'єррі FR Дю
ран Т'єррі FR Дюран Т'єррі

(73) US АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ПРОДАКТС ІНК. US АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ПРОДАКТС ІНК. US AVENTIS PH
ARMACEUTICALS PRODUCTS INC.

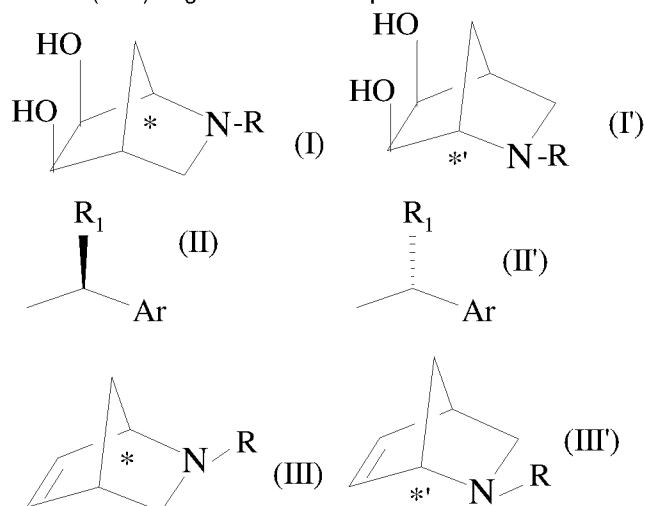
Предложенный способ относится к способу получения производной 2-азадигидроксибицикло[2.2.1]гептана формулы (I) или (I')

где * обозначает R-хиральность и *' обозначает S-хиральность, R представляет собой водород или, соответственно, группу формулы (II) или (II'), где R₁ представляет алкил и Ar представляет необязательно замещенный арил, который включает в себя бисгидроксилирование производной бицикло[2.2.1]гептана формулы (III) или (III'), где *, *' и R такие, как определено выше, в присутствии от приблизительно 0,1 мол. % до приблизительно 5 мол. % осмата металла или от приблизительно 0,06 мол. % до приблизительно 0,07 мол. % тетроксид осмия, и окислителя, который может регенерировать тетроксид осмия. Кроме того, изобретение относится к обработке (1R) диастереомера производной 2-азадигидроксибицикло[2.2.1]гептана формулы (I), где R представляет группу формулы (II), L-винной кислотой, и до L-виннокислого солевого продукта ее. Кроме того, изобретение относится к использованию (1R) диастереомера производной 2-азадигидроксибицикло[2.2.1]гептана в реакции ацетализации или кетализации в изопропанол, которая катализуется кислотой, что приводит к защите его гидроксильных групп. Кроме того, изобретение относится к окислению бис-О-защищенного (1R) диастереомера производной 2-азадигидроксибицикло[2.2.1]гептана в соответствующий лактам при от приблизительно 0,01 мол. % до 1 мол. % RuO₂ приблизительно 3 эквивалентами окислителя с образованием лактама с энантиомерным остатком более или равным приблизительно 95 %.

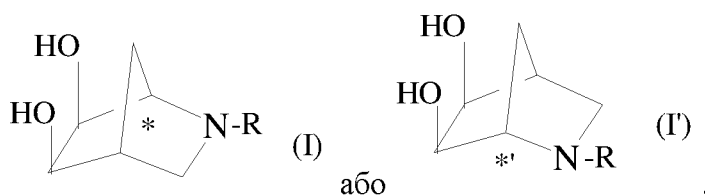
Запропонований спосіб відноситься до способу отримання похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану формули (I) або (I')

де * позначає R-хіральність і *' позначає S-хіральність, R представляє водень або, відповідно, групу формули (II) або (II'), де R₁ представляє алкіл і Ar представляє необов'язково заміщений арил, що включає в себе бісгідроксилювання похідної біцикло[2.2.1]гептену формули (III) або (III'), де *, *' і R такі, як визначено вище, у присутності від приблизно 0,1 мол. % до приблизно 5 мол. % осмату металу або від приблизно 0,06 мол. % до приблизно 0,07 мол. % тетроксиду осмію, і окислювача, який може регенерувати тетроксид осмію. Крім того, винахід відноситься до обробки (1R) діастереомеру похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану формули (I), де R представляє групу формули (II), L-винною кислотою, і до L-виннокислого сольового продукту її. Крім того, винахід відноситься до використання (1R) діастереомеру похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану в реакції ацеталізації або кеталізації в ізопропанолі, яка каталізується кислотою, що призводить до захисту його гідроксильних груп. Крім того, винахід відноситься до окислювання біс-О-захищеного (1R) діастереомеру похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану у відповідний лактам при від приблизно 0,01 мол. % до 1 мол. % RuO₂ приблизно 3 еквівалентами окислювача з утворенням лактаму з енантімерним надлишком більшим або рівним приблизно 95 %.

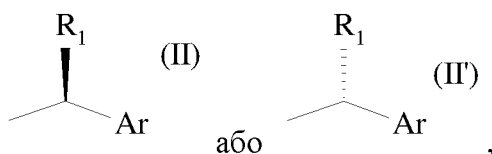
A method according to the invention is directed to the preparation of a 2-azadihydroxy-bicyclo[2.2.1]heptane compound of formula (I) or (I') wherein * represents an R chirality, *' represents an S chirality, R is hydrogen or, respectively, a group of formula (II) or (II') wherein R_i is alkyl and Ar is optionally substituted aryl, comprising bishydroxylating a bicyclo[2.2.1]heptene compound of formula (III) or (III') wherein *, *' and R are as previously defined, in the presence of about 0.1 mol % to about 5 mol % of a metal osmate compound or about 0.06 mol % to about 0.07 mol % osmium tetroxide, and an oxidizing agent capable of regenerating osmium tetroxide. The invention is also directed to the treatment of the (1R) diastereomer of the 2-azadihydroxybicyclo[2.2.1]heptane compound (I) wherein R is a group of formula (II) with L-tartaric acid, and the L-tartaric acid salt product thereof. Furthermore, the invention is directed to using the (1R) diastereomer of the 2-azadihydroxybicyclo[2.2.1]heptane compound in an acid facilitated acetalizing or ketalizing reaction that results in the protection of the dihydroxy moieties thereof in isopropanol. In addition, the invention is directed to oxidizing a bis O-protected derivative of the (1R) diastereomer of the 2-azadihydroxybicyclo[2.2.1]heptane compound to a corresponding lactam compound in the presence of about 0.01 mol % to about 1 mol % of RuO₂ with about 3 equivalents of an oxidant to form the lactam compound with an enantiomeric excess ("ee") of greater than or equal to about 95 %.



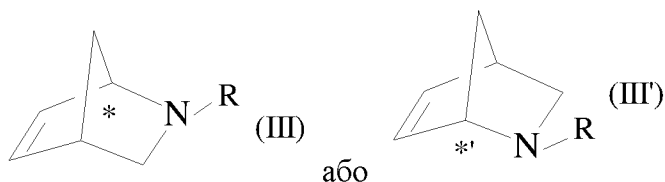
1. Спосіб отримання похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану формули:



де * позначає R-хіральність, *' позначає S-хіральність, R представляє водень або, відповідно, групу формули

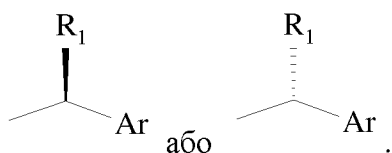


де R₁ позначає алкіл і Ar представляє необов'язково заміщений арил, що включає бісгідроксильовання похідної біцикло[2.2.1]гептену формули



при від приблизно 0,1 мол. % до приблизно 5 мол. осмату металу або від приблизно 0,06 мол. % до приблизно 0,07 мол. тетроксиду осмію й окислювача, спроможного регенерувати тетроксид осмію.

2. Спосіб по п. 1, де R являє собою групу формули



3. Спосіб по п. 2, де R₁ представляє метил або етил і Ar представляє необов'язково заміщений феніл, що, коли заміщений, то заміщений одним або декількома метилом або метокси.

4. Спосіб по п. 3, де R₁ представляє метил і Ar представляє феніл.

5. Спосіб по п. 1, де бісгідроксильовання здійснюють із використанням тетроксиду осмію в кількості від приблизно 0,06 мол. % до приблизно 0,07 мол. %.

6. Спосіб по п. 5, де тетроксид осмію присутній у кількості приблизно 0,06 мол. %.

7. Спосіб по п. 1, де бісгідроксильовання здійснюють, використовуючи осмат металу в кількості від приблизно 0,1 мол. % до приблизно 5 мол. %.

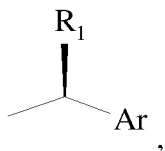
8. Спосіб по п. 7, де осмат металу присутній у кількості від приблизно 0,2 мол. % до приблизно 0,5 мол. %.

9. Спосіб по п. 1, де як осмат металу використовують K₂O₈O₄·2H₂O.

10. Спосіб по п. 1, де як окислювач, спроможний регенерувати тетроксид осмію,

використовують N- метилморфоліноксид.

11. Спосіб отримання солі L-винної кислоти (1R) діастереомера похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану по п. 1, який відрізняється тим, що (1R) діастереомер похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану по п. 1, де R є групою формули



обробляють L-винною кислотою.

12. Спосіб по п. 11, де R₁ представляє метил і Ag представляє феніл.

13. Спосіб по п. 11, в якому додатково отримують L-виннокислу сіль (1R) діастереомеру похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану, переважно в енантіомерно очищеному стані в присутності (1S) діастереомеру похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану.

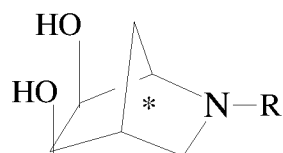
14. Спосіб по п. 11, де обробку здійснюють у суміші водно-органічного розчинника.

15. Спосіб по п. 14, де органічним розчинником є ізопропанол.

16. Спосіб по п. 14, де обробку здійснюють у суміші вода-ізопропанол, що має об'ємне співвідношення компонентів від приблизно 30:70 до приблизно 15:85.

17. Спосіб по п. 16, де об'ємне співвідношення складає приблизно 25:75.

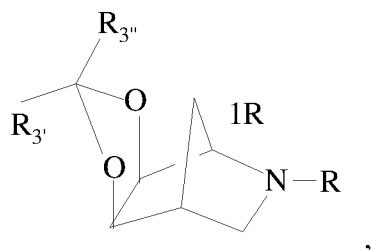
18. Сполука формули



• L-винна кислота,

де R визначений у п. 11.

19. Спосіб отримання сполуки формули



де R визначений у п. 1, R_{3'} і R_{3''} представляють водень, алкіл або феніл, або R_{3'} і R_{3''}, узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкіл, що включає кислотно-каталізуючу ацеталізацію або кеталізацію сполуки формули



[2.2.1] гептану по п. 1 або його сіллю в ізопропанолі.

20. Спосіб по 19, де R_4' і R_4'' представляють метокси і R_3' і R_3'' представляють метил.

21. Спосіб по п.19, де кислотний каталіз здійснюють, використовуючи трифтороцтову кислоту.

22. Спосіб по п. 19, де R представляє групу формули



23. Спосіб по п. 22, де R₁ представляє метил і Ar представляє феніл.

24. Спосіб по п. 19, де (1R) діастереомер похідної 2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану є у вигляді його солі L-винної кислоти.

25. Спосіб отримання похідної лактаму формули



де R'_1 і R''_1 незалежно представляють ацил або ароїл або, узяті разом, утворюють необов'язково заміщений метилен і G_1 представляє водень або амінозахисну групу, в якому окислюють похідну біс-О-захищеного 1R-2-азадигідроксибіцикло[2.2.1]гептану формули

за допомогою RuO_2 або його гідрату, узятих у кількості від приблизно 0,1 мол. % до приблизно 1 мол. %, в присутності приблизно 3 еквівалентів окислювача з утворенням похідної лактаму з енантімерним надлишком більшим або рівним 95 %.

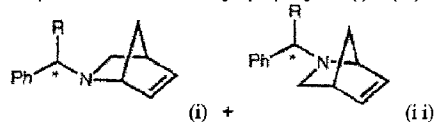
26. Спосіб по п. 25, де RuO_2 беруть у кількості приблизно 0,5 мол. %.

27. Спосіб по п. 25, де похідну лактаму одержують з енантімерним надлишком більшим або рівним 99 %.

Даний винахід відноситься до способу отримання похідної 2-азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану. Винахід відноситься також до L - виннокислої солі (1R) діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану і її одержанню. Крім того, винахід відноситься до способу біс О - захисту (1R) діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану і способу окислювання похідних (1R) діастереомера похідної 2-азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану до відповідного похідної лактаму.

У патенті США №5284769 описується, що похідна лактаму, що охоплюється похідної лактаму, отриманим відповідно до винаходу, може використовуватися як синтон для отримання фармацевтичне активних способів. J. Chen et al., Tet. Lett., 30 5543 (1989) описують похідне лактаму, що охоплюється похідним лактаму, отриманим відповідно до винаходу, як використовуване для отримання речовини, що є агоністом аденозину.

С. К. -F. Chui, Syn. Comm., 26(3), 577 (1996) описує поділ суміші діастереомерів похідних біциклопентенамину формули (i) і (i i)

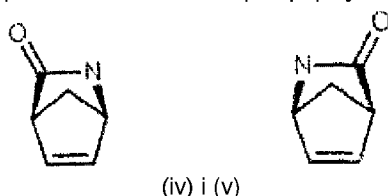


використовуючи L - дибензоілвинну кислоту, наприклад методом фракційної кристалізації. У Chui не описані засоби поділу бісгидроксилюваних продуктів діастереомірної суміші.

S. J. C. Taylor et al., Tetrahedron: Asymmetry, 4(6), 1117 (1993) описують ферментативний поділ лактаму формули (iii)



с отриманням енантіомерів формули (iv) і (v)



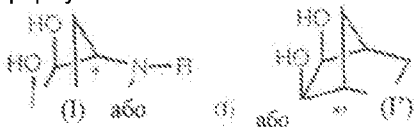
SJ.C.Taylor et al. не описують ніяких способів поділу бісгидроксилюваних продуктів лактаму (III).

У патенті США №5284769 описаний ферментативний поділ лактаму формули (vi)

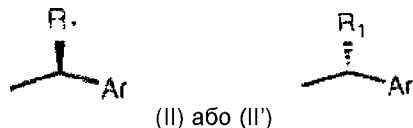


с отриманням енантіомерів лактаму. У патенті США №5284769 не описані ніякі засоби поділу бісгидроксилюваних продуктів лактаму (vi).

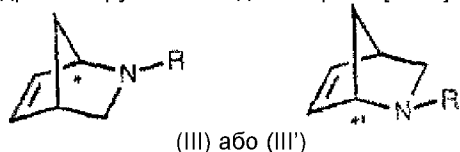
Спосіб відповідно до винаходу відноситься до отримання похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану формули



де * означає хіральність R, *' позначає хіральність S, R представляє водень або, відповідно, групу формули



де R1 представляє алкіл і Ar представляє необов'язково заміщений арил, що полягає в бісгидроксилюванні похідної біцикло [2.2.1] гептену формули



де *, *' і R зазначені вище,

в присутності від приблизно 0,1мол. % до приблизно 5мол. % осмату металу чи від приблизно 0,06мол. до приблизно 0,07мол. % тетроксиду осмію та окислювача, який може регенерувати тетроксид осмію.

Даний винахід відноситься також до обробки (1R) діастереомеру похідної 2-азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану (I), де R представляє групу формули II, L - винною кислотою і до нього L - виннокислої солі. Крім того,

винахід відноситься до застосування (1R) діастереомера похідної 2-азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану або солі його при що каталізує кислотою реакції ацеталізації або кеталізації, що призводить до захисту дигідрокси частин його в ізопропанолі. Крім того, винахід відноситься до окислювання біс О - захищеного похідної (1R) діастереомеру похідної 2- азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану у відповідного похідної лактаму при від приблизно 0,01мол. % до приблизно 1мол. % RuO_2 або його гідрату, приблизно 3 еквівалентам окислювача, з отриманням похідної лактаму з енантіомірним надлишком ("ei"), більш або дорівнює 95%.

Варто врахувати, що, як тут використовується, слідуючи терміни, використовувані вище і протягом всього опису, якщо не обговорено особливо, мають такі значення.

"Алкіл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що може бути прямою або розгалуженою, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил, етил, ізопропіл і трет-бутил.

"Необов'язково заміщений метилен" означає - CH_2 - або таку групу, де атоми водню замінені, незалежно, одною або двома групами, що можуть бути однаковими або різноманітними, обраними з алкілу або фенілу, або замінені таким чином, що разом із вуглецевим атомом метилену утворюють циклоалкіл.

"Арил" означає необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений α або α - нафтил. Заміщений арил заміщений одним або декількома заступниками арильної групи, що можуть бути однаковими або різними і включають галоген, алкіл, алкокси або нітро.

"Алкокси" означає алкіл - О - групу, де алкільна група описана вище. Приклади алкоксигрупи включають метокси, етокси, ізопропокси і трет - бутокси.

"Циклоалкіл" означає аліфатичне циклічне кільце з 5-6 атомів вуглецю. Прикладом циклоалкільної групи є циклогексил.

"Ацил" означає алкіл - СО - групу, де алкільна група описана вище. Приклади ацильних груп включають ацетил і пропанойл.

"Ароїл" означає арил - СО - групу, де арильна група описана вище. Прикладом арильної групи є бензоїл.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Крайній фтор і хлор.

"Окислювач, спроможний регенерувати тетроксид осмію," означає окислювач, що буде окисляти осмії в осматі металу (Os^{+6}) до тетроксиду осмію (Os^{+6}) або знову окисляти тетроксид осмію, що відновлюється в процесі бісгідроксилування в тетроксид осмію (Os^{+8}). Приклади окислювачів, спроможних регенерувати тетроксид осмію, включають N-N-метилморфолиноксид або триетиламіноксид і феріціанід калію $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, кращим є N-N-метилморфолиноксид.

"Осма металу" означає сіль з'єднання, утворену M^{n+} , катіоном металу, де n дорівнює 1 або 2, і комплексом аніона оксиду осмію $[\text{OsO}_4]^{-2}$, або гідрати солі.

Кращими осматами металів є осмати лужних або лужноземельних металів, включаючи осмати натрію, калію, рубідію, цезію, кальцію і барію, більш кращий $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Приклади способів, використовуваних для отримання осматів металів, описані Б. Н. Івановим-Ємінім та ін., Ж. неорг. хім., 31(5) 1238 (1986); Н.С. Jewiss, J.C.S. Dalton Trans., 199 (1985); Б.Н. Івановим-Ємінім та ін., Ж. неорг. хім., 29(4), 1241 (1984); Б.Н Івановим-Ємінім та ін., Ж. неорг. хім., 28(5) 1246 (1983).

"Його сіль" означає сполучення з основною частиною, нейтралізованою кислотою з утворенням відповідної солі приєднання кислоти. Кислоти, що можна використовувати для отримання солей приєднання кислот, включають, переважно, кислоти, що дають при взаємодії з вільною підставою фармацевтично прийнятної солі, тобто солі, аніони яких нетоксичні для пацієнта, і тому наступне використання солі приєднання кислоти не обмежується через прояв хімічно реакційної активності солі. Сіль приєднання кислоти може використовуватися, наприклад, як джерело для регенерації вихідної основи шляхом обробки основою, таким як луг, із метою очищення і/або ідентифікації або з метою взаємоперетворення в іншу сіль приєднання кислоти шляхом іонообмінних методів. Приклади солей приєднання кислот включають охоплюючи наступні кислоти: мінеральні кислоти, такі як бромистоводнева кислота, хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і сульфамінова кислота; і органічні кислоти, такі як оцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, дибензоїлвинка кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, 2,3 - диметиоксіянтарна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонокислота, п - толуолсульфонова кислота, циклогексилсульфамінова кислота, хінна кислота і тому подібне.

Конкретним здійсненням способу бісгідроксилування відповідно до винаходу є такий, коли R представляє групу формули II або II'.

Кращим здійсненням способу бісгідроксилування відповідно до винаходу є такий, коли R_1 представляє метил або етил і Ar представляє необов'язково заміщений феніл, що, коли заміщений, те заміщений одним або декількома метилом або метокси.

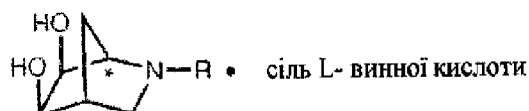
Більш кращим варіантом здійснення способу бісгідроксилування відповідно до винаходу є такий, коли R_1 представляє метил і Ar представляє феніл.

По кращому варіанту здійснення бісгідроксилування використовується тетроксид осмію в кількості від приблизно 0,06мол. % до приблизно 0,07мол. % більш переважно приблизно 0,06мол. %.

У іншому кращому варіанті здійснення бісгідроксилування використовують осма металу в кількості від приблизно 0,1мол. % до приблизно 5мол., більш переважно від приблизно 0,2мол. % до приблизно 0,5мол. %.

Ще у одному кращому варіанті здійснення бісгідроксилування в якості осмату металу використовують осма лужного або лужноземельного металу, більш кращий $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Конкретним прикладом отримання солі L - винної кислоти (1R) діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану, тобто



відповідно до винаходу є такий, коли R являє собою групу формули II.

Кращим варіантом здійснення способу отримання солі L-винної кислоти (1R) діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану є такий, коли R₁ являє собою метил і Ar представляє феніл.

Інший конкретний варіант здійснення винаходу полягає в одержанні солі L -винної кислоти (1R) діастереомеру похідної 2-азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану, по суті, у енантиомірно чистому виді при (1S) діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану.

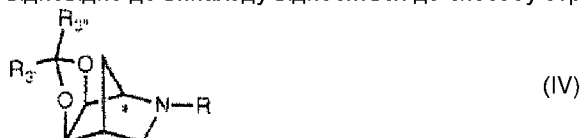
Кращим варіантом отримання солі L - винної кислоти (1R) діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану, відповідно до винаходу, є такий, коли отримання прпроводять у суміші водно-органічного розчинника.

Більш кращим варіантом отримання солі L - винної кислоти (1R) діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану є такий, коли органічним розчинником є ізопропанол (ІП).

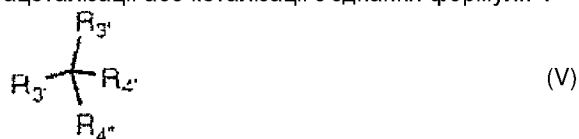
Ще одним кращим варіантом отримання солі L -винної кислоти (1R)

діастереомера похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану є такий, коли отримання проводять у суміші вода-ІП з об'ємним співвідношенням від приблизно 30:70 до приблизно 15:85, більш переважно приблизно 25:75.

Конкретний варіант здійснення способу кислотно-каталізуючої реакції ацеталізації або кеталізації відповідно до винаходу відноситься до способу отримання з'єднання формули IV



де R зазначений вище, R₃ і R₃* представляють водень, алкіл або феніл, або R₃ і R₃*, узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднують, утворюють циклоалкіл, який полягає в що кислотно-каталізуючий ацеталізації або кеталізації з'єднання формули V



де R₄ і R₄* представляють алкокси або, узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоніл, здійснюваної з (1R) діастереомером 2 - азадигідроксибіцикло -[2.2.1] гептану або його сіллю в ІП.

Кращий варіант здійснення кислотно-каталізуючої реакції ацеталізації або кеталізації є такий, при котрому R₄ і R₄* являють собою метокси і R₃ і R₄* являють собою метил.

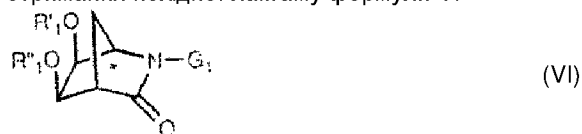
Іншим кращим варіантом здійснення кислотно-каталізуючої реакції ацеталізації або кеталізації є такий, при якому кислотний каталіз виконують із використанням трифтороцтової кислоти (ТФО).

Ще одним кращим варіантом здійснення кислотно-каталізуючої реакції ацеталізації або кеталізації є такий, при котрому R позначає групу формули II.

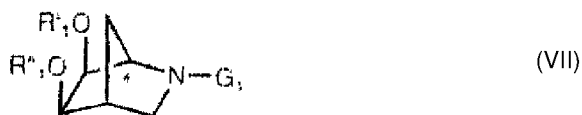
Більш кращим варіантом здійснення кислотно-каталізуючої реакції ацеталізації або кеталізації є такий, при котрому R₁ представляє метил, Ar представляє феніл.

Ще одним кращим варіантом здійснення кислотно-каталізуючої реакції ацеталізації або кеталізації є такий, при котрому (1R) діастереомер похідної 2-азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану поданий у виді його солі L - винної кислоти.

Конкретний варіант здійснення препаративного лактамного методу по винаходу відноситься до способу отримання похідної лактаму формули VI



де R₁ і R₁* незалежно представляють ацил або ароіл, або, узяті разом, утворюють необов'язково заміщений метилен і G₁ представляє водень або амінозахисну групу, що полягає в окислюванні біс O - захищеного (1R) діастереомеру похідної 2 - азадигідроксибіцикло [2.2.1] гептану формули VII



в присутності від приблизно 0,1 мол. % до приблизно 1 мол. % RuO₂ або його гідрату

приблизно 3 еквівалентами окислювача з утворенням похідної лактаму з її більш чи дорівнює 95%.

Кращий варіант здійснення способу отримання лактаму є такий, при якому RuO₂ є присутнім у кількості приблизно 0,5- мол. %.

Інший кращий варіант здійснення методу отримання лактаму є такий, при якому з'єднання лактаму одержують із її більш або рівним 99%.

Основні параметри препаративних методів зазначені вище і далі.

Звичайно, бісгідроксилірування здійснюють в умовах, описаних V. VanRheenen et al, Tetrahedron Letters, vol. 23, 1973-1976 (1976). Окислювач повинний здійснювати бісгідроксилірування в екзо-формі. Більш конкретно, окислювання може бути виконане за допомогою перманганату калію або тетроксиду осмію або оксату металу і проводиться при N - метилморфолин-оксиду або оксиду триетиламіку або ферицианіду калію K₃ [Fe(CN)₆].

Відповідно до винаходу тетроксид осмію використовують у каталітичній кількості, що призводить до більш

ефективного контролю за залишками осмію в продукті. Реакція за участю осмію може проходити вже при такому його невеличкому складі, як від приблизно 0,06мол. % до приблизно 0,1мол. %, що займає, відповідно від приблизно 21 до приблизно 5 годин. Переважно, взаємодія проходить в присутності приблизно 0,06мол. % тетроксиду осмію. Окислювання може проходити в середовищі водно-органічного розчинника, такого як вода - трет-бутанол або вода-ацетон, більш краща вода-ацетон. Ефірний розчинник, такий як трет-бутилметиловий ефір або диізопропіловий ефір, можуть додатково бути присутнім, коли окислювання проходить у середовищі розчинника вода-ацетон. Кращий діапазон об'ємних кількостей у суміші ефір: ацетон: вода складає від 1,9:16,7:1 до 11,1:7,4:1, більш краще від 11,1:16,7:1 до 16,7:16,7:1.

Бісгідроксилірування також може бути виконано тим же засобом із використанням суміші діастереомерів (I) і (I'), тобто без необхідності їхнього поділу перед проведенням бісгідроксилірування.

(1R) діастереомер формули I, де R є групою формули II, може бути виділений у виді солей оптично активних органічних кислот і, більш конкретно, із суміші діастереомерних з'єднань формул I і I' шляхом діастереоселективної кристалізації з використанням таких оптично активних органічних кислот. Однієї з використовуваних оптично активних органічних кислот є L - диметоксисянтарна кислота. Отримання солі з використанням L - диметоксисянтарної кислоти проводять у підходящому органічному розчиннику, такому як кетон або аліфатичний спирт, особливо кращий ІП. Відповідно до винаходу, L - винна кислота представляє іншу підходящу оптично активну органічну кислоту. Одержання солі з використанням L - винної кислоти проводять у розчиннику, такому як водно-органічний розчинник, де органічним розчинником може бути аліфатичний спирт, такий як ІП. Дякуючи використанню L - винної кислоти досягають підвищений вихід і енантіомірна чистота бажаного діастереомера (I).

Дигідроксичасті з'єднання формули I, де R являє собою водень або групу формули II, можуть бути захищені у виді складного ефіру або ацеталю/кеталю з отриманням прпродукту формули VIII



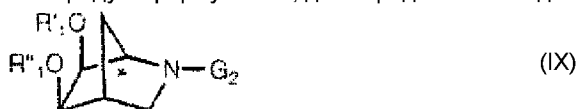
де R являє собою водень або групу формули II і R'1 і R''1, такі, як зазначені вище.

Звичайно захист гідроксигруп досягає або етерифікацією, або ацеталізацією / кеталізацією. Наприклад, етерифікація проходить шляхом взаємодії ациловміщуваної групи, такої як оцтова кислота або пропіонова кислота, при п - толуолсульфоновій кислоті в органічному розчиннику, такому як ароматний вуглеводень, наприклад бензол або толуол, при поступовому видаленні води в міру її утворення, наприклад азеотропним відгоном. Наприклад, ацеталізацією / кеталізацією здійснюють шляхом взаємодії з альдегідом або кетоном, можливо у виді кеталю, в присутності кислоти, такої як ТФО, в органічному розчиннику, такому як аліфатичний спирт, наприклад ІП, ароматний вуглеводень, наприклад бензол або толуол або простий ефір, наприклад трет-бутилметиловий ефір або диізопропіловий ефір, при температурі від приблизно 50°C до приблизно температури кипіння реакційної суміші. Коли використовують ефірний розчинник, оцтова кислота також може бути присутнім, що призводить до утворення солі сполучення IV, що може бути екстрагована водою. Краще середовище для кеталізації, відповідно до винаходу, включає використання 2,2 - диметоксипропану, ТФО і ІП, що дає поліпшений вихід і енантіомірний надлишок прпродукту. Реакція проходить при температурі приблизно 70°C.

Продукт формули VIII, де R представляє групу формули II, можна перетворити в продукт формули VIII, де R представляє водень, шляхом гідрування. Звичайно, гідрування проводять воднем, що необов'язково знаходиться під збільшеним тиском, в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, в органічному розчиннику, такому як спирт, наприклад метанол, етанол або ІП, при від приблизно 0°C до приблизно 50°C. Продукт формули VIII, де R представляє водень, також одержують, застосовуючи ті ж самі реагенти гідрування й умови

стосовно до солі похідної формули IV, де R представляє групу формули II.

Продукт формули VIII, де R представляє водень, може бути перетворений у продукт формули IX



де R'1 і R''1 зазначені вище і G2 представляє амінозахисну групу, шляхом селективного введення підходящої захисної групи.

Захисні групи обрані з тих, що пізніше можуть бути селективно віддалені. Ці захисні групи включають наступні, особливо добре підходять групи: трет-бутоксикарбоніл, хлорацетил, метоксиметил, трихлор-2,2,2 - етоксикарбоніл, трет-бутил, бензил, п-нітробензил, п-метоксibenзил, дифенілметил, триалкілсиліл, алилоксикарбоніл і бензилоксикарбоніл, де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном, алкілом або алкокси. Серед особо зручних захисних груп можна зазначити такі, що описані T. W. Greene and P. G. M. Wuis, "Protecting Groups in Organic Synthesis", Chapter 7, 2nd edition, J?&???;bn Wiley?&???; Sons (1991). Особливий інтерес представляє трет-бутоксикарбонільна група.

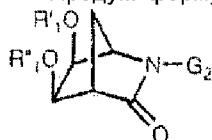
Продукт формули IX, де G2 представляє трет-бутоксикарбоніл, може бути отриманий безпосередньо з продукту формули VIII, де R представляє групу формули II, шляхом одночасного гідрування і трет-бутоксикарбонілювання.

Наприклад, реакцію здійснюють шляхом одночасно взаємодії продукту формули VIII, де R представляє групу формули II, із воднем при каталізатора, такого як паладій на вугіллі, і ди-трет-бутилкарбонатом в органічному розчиннику, такому як спирт, наприклад метанол, етанол або ІП, при від приблизно 0°C до приблизно 50°C. Цю реакцію, зокрема, використовують, коли R'1 і R''1 узяті разом, утворюють необов'язково заміщений метилен.

Альтернативно, продукт формули IX, де G2 представляє трет-бутоксикарбоніл, може бути отриманий у дві

стадії з продукту формули VIII, де R представляє групу формули II, здійснюючи спочатку видалення групи формули II гідруванням, з отриманням відповідного продукту, де R представляє водень, а потім здійснюючи трет-бутоксикарбонілювання цього продукту. Видалення гідруванням здійснюють, як описано вище, і трет-бутоксикарбонілювання здійснюють у воді в лужних умовах, використовуючи $(\text{Boc})_2\text{O}$.

Продукт формули IX потім окисляють у продукт формули X



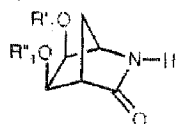
(X)

де R'_1 , R''_1 і G_2 визначені вище.

Звичайно окислювання проводять за допомогою оксиду рутенію (RuO_4), що, необов'язково, може бути отриманий *in situ* із попередника, такого як RuO_2 або RuCl_2 , в присутності окислювача, обраного з періодату, такого як періодат натрію, гіпогалогеніту, такого як гіпохлорит або гіпоброміт натрію, або бромату, такого як бромат натрію, або оксиду органічного третинного аміну, такого як N-метилморфолін-оксид або триетиламіноксид. Реакція протікає в розчиннику, такому як вода, або в гомогенній або гетерогенному водно-органічному середовищі, наприклад у суміші вода- EtOAc .

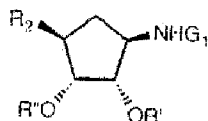
Окислювання також може бути проведене з використанням тільки гіпохлориту натрію або з використанням перманганату калію або вольфраму натрію при окислювача, такого як гіпохлорит натрію, пероксид водню або алкілгідропероксид.

Продукт формули X може бути також отриманий шляхом окислювання продукту формули VIII, де R представляє водень, в умовах, описаних вище, із наступним захистом атома азоту лактаму формули XI



(XI)

де R'_1 і R''_1 визначені вище, шляхом вступу захисної групи, як зазначено вище. Продукти формул X і XI, зокрема, можуть використовуватися для отримання карбоцукру формули XII



(XII)

де R_2 подає карбокси, алкоксикарбоніл, N - алкіламінокарбоніл, гідроксиметил або алкоксиметил, і R'_1 і R''_1 , що можуть бути однаковими або різними, представляють водень, ацил або ароіл, або R'_1 і R''_1 , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщену метиленову групу, атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють метиленову групу, атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють метиленову групу, атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють метиленову групу, атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють метиленову групу. Більш конкретно, R_2 представляє етиламінокарбонільну групу або гідроксиметильну групу, і R'_1 і R''_1 , узяті разом, утворюють ізопропіліденову групу.

Продукт формули X може бути перетворений у продукт формули XII в умовах, що відповідають природі заступника R_2 , що повинний бути введений.

Продукт (формули XII, де R_2 представляє карбокси, може бути отриманий шляхом взаємодії мінеральної основи, такого як NaOH , із продуктом формули X з наступною заміною захисної групи G_2 на водень і, необов'язково, груп R'_1 і R''_1 на водень.

Продукт формули XII, де R_2 представляє карбокси, може бути отриманий заміною захисної групи G_2 формули X на атом водню з наступною дією мінеральної основи, такого як карбонат натрію, і, необов'язково, заміною радикалів R'_1 і R''_1 на водень.

Продукт формули XII, де R_2 представляє алкоксикарбоніл, може бути отриманий шляхом взаємодії алкоксиду лужного металу з продуктом формули X з наступною заміною захисної групи G_2 на водень і, необов'язково, груп R'_1 і R''_1 на водень.

Продукт формули XII, де R_2 представляє алкоксикарбоніл, може бути отриманий заміною захисної групи G_2 продукту формули X на водень із наступною дією алкоголяту лужного металу і, необов'язково, заміною радикалів R'_1 і R''_1 на водень.

Продукт формули XII, де R_2 представляє N - алкіламінокарбоніл, може бути отриманий шляхом взаємодії алкіламіну з продуктом формули X з наступною заміною захисної групи G_2 на водень, і, необов'язково, груп R'_1 і R''_1 на водень.

Продукт формули XII, де R_2 представляє N - алкіламіно - карбоніл, може бути отриманий заміною захисної групи G_2 продукту формули X на водень із наступною дією алкіламіну і, необов'язково, заміною радикалів R'_1 і R''_1 на водень.

Продукт формули XII, де R_2 представляє гідроксиметильну групу, можна одержати взаємодією відновлювача, такого як боргідрид, наприклад боргідрид натрію або калію, із продуктом формули X з наступною заміною захисної групи G_2 на водень і, необов'язково, груп R'_1 і R''_1 на водень.

Продукт формули XII, де R_2 представляє гідроксиметильний радикал, можна одержати заміною захисної групи G_2 продукту формули X на атом водню з наступною дією відновлювача, такого як боргідрид натрію або калію, і, необов'язково, заміною радикалів R'_1 і R''_1 на водень.

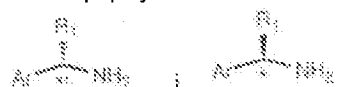
Даний винахід також включає виділення (1S) діастереомера похідної формули I', використовуючи оптично-активні органічні кислоти протилежної конфігурації стосовно тих, що описані для виділення (1R) діастереомера похідної формули I. Відповідно до винаходу, (1S) діастереомер сполучення формули I' може

бути потім переведений у відповідні (1S) діастереомери сполучень формул: IV, VI, VII, VIII, IX і X, із використанням способів, застосовуваних для отримання (1R) діастереомерних сполучень цих формул.

Вихідні продукти і проміжні продукти одержують за допомогою відомих методів або їхньої адаптації. Сполучення формул XIII і XIII'



де *, *, R1 і Ag визначені вище, можуть бути отримані реакцією Дильса-Альдера із суміші гомотермальних амінів формул



де *, *, R1 і Ag визначені вище,

у виді солі, краще з мінеральною кислотою, такий як HCl, формальдегідом і циклопентадієном, в умовах, описаних S.D. Larsen і P.A. Grieco у J. Am. Chem. Soc., vol.107, 1768-1769 (1985). Цей спосіб призводить до суміші двох діастереомерів. Діастереомери можуть бути розділені, використовуючи L - дибензоілвинну кислоту, як описано C, K. -F. Chiu у Syn. Comm., 26(3), 577 (1996).

Сполучення формул III і III', де R представляє водень, можуть бути отримані гідратуванням сполучень формул XIII і XIII' двостадійним засобом. Спочатку сполучення опрацьовують 2,2,2 - трихлоретоксикарбоніл (Трос) хлоридом або (3- (триметил-силіл) етоксикарбоніл (Теос) хлоридом з отриманням відповідних Трос -або Теос-похідних (карбаматів), потім опрацьовують Zn у спиртовому розчиннику, наприклад етанолі, при нагріванні, або Zn у розчиннику органічної кислоти, такий як оцтова кислота, при кімнатній температурі.

Даний винахід далі ілюструється, але не обмежується, наступними прикладами отримання сполучень, відповідно до даного винаходу.

У спектрах ядерного магнітного резонансу (ЯМР) хімічні зсуви виражені в м.д. (ppm) (мільйонні частки) щодо тетраметилсилану. Скорочення мають наступні значення: с = синглет, д = дублет, т = триплет, м = мультиплет, дд = дублет дублетів, ддд = дублет дублетів, дт = дублет триплетів, ш = широкий.

ПРИКЛАД 1а. Одержання 2 - (α - S - метилбензил) - 2 - азабицикло-[2.2.1] гепт - 5 - ену

У 2л реактор завантажують 255 р (S) - (-) - α - метилбензіламіну і 300мл води. Суспензію охолоджують до -5°C і протягом однієї години при перемішуванні додають розчин 185мл концентрованої HCl у 100мл води. рН суміші встановлюють між 5 і 6,5. Перемішування продовжують протягом 30 хвилин і потім завантажують 242 мл 37% розчину формальдегіду. Після перемішування протягом ще 40 хвилин переганяють (~ 270мл) циклопентадієн прямо в реакційну суміш. Отриману суміш енергійно перемішують протягом ночі при -5°C. Завершення реакції визначають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Два прошарки, що утворилися, розділяють і водяний прошарок промивають 250мл гептану перед тим як підлучити до рН 11 за допомогою 168мл 50% - ного розчину NaOH і колотого льоду. Органічну суміш потім екстрагують 2x500мл і 2x300мл порціями EtOAc. Об'єднані екстракти промивають 200мл холодної води, потім 200мл насиченого розчину NaCl, висушують над безводним Na2SO4 і фільтрують. Прозорий фільтрат концентрують на ротаторному випарнику з отриманням 408,4г (97,4%) жовтої олії, 2 - (α -S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гепт-5-ену, у діастереомерному співвідношенні 77,1:22,9 із перевагою бажаного ізомеру.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,35(д, 2H), 1,46(д, 1H), 1,62 (д, 1H), 2,89(д, 1H), 3,05(м, 1H), 4,13(с, 1H), 6,11(д, 1H), 6,32 (м, 1H), 7,26(д, 2H), 7,33(д, 2H);

МС (EI, 70 еВ) m/z (відносна інтенсивність): 199 (M⁺, 70)

ПРИКЛАД 1b. Одержання 2-(α -S- метилбензил) -2- азабицикло-[2.2.1] гепт - 5 - ену

У 250мл трьохгорлу колбу, поставлену зворотнім холодильником і мішалкою, в атмосфері аргону завантажують розчин, що складається з 20г (S) - (-) -α - метилбензіламіну (165ммоль) у 60мл води, рН розчину якого доведений до 6,1 за допомогою 17мл 36% HCl (в/об). Після охолодження до 5°C додають 20мл 37% водяного розчину (в/об) формальдегіду. Розчин перемішують протягом 5 хвилин при 5°C; потім додають 21,8г (330ммоль) циклопентадієну. Суміш перемішують протягом 16 годин при температурі від -5 до 0°C. Водяну фазу відокремлюють декантацією і промивають 50мл пентану. Нейтралізують концентрованим розчином NaOH до рН 8. Потім проводять 2 екстракції EtOAc, кожна по 70мл. рН водяної фази встановлюють рівним 11 шляхом додавання концентрованого розчину NaOH. Потім проводять ще 2 екстракції EtOAc по 70мл. Органічні фази об'єднують і потім промивають два рази по 50мл води і висушують над Na2SO4. Після фільтрації і відгону розчинника до сухого стану при зниженому тиску одержують 33,1г 2-(α -S- метилбензил) - 2 -азабицикло [2.2.1] гепт - 5 - ену у виді світло-жовтої олії.

ПРИКЛАД 2. Одержання 5R, 6S - дигідрокси - 2 - (α - S - метилбензил) -2 - азабицикло [2.2.1] гептану

У 500мл трьохгорлу колбу, з зворотнім холодильником і мішалкою, що містить розчин 20г 2- (α -S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гепт -5- ену (75,34ммоль) у 220мл трет-бутанолу, додають 12г N-N-метилморфолиноксиду в 32мл води при температурі приблизно 25°C і потім повільно додають 6,3мл 25% (в/об) розчину тетроксиду осмію (OsO₄) трет-бутанолу. Перемішування продовжують протягом 2-х годин при температурі приблизно 20°C, після чого ще 3 години при 65°C. Після розпарювання трет-бутанолу при зниженому тиску залишок знову розчиняють у 350мл ІП. Після концентрування до сухого стану при зниженому тиску одержують 24г цис -5,6- дигідрокси -2-(α -S- метилбензил) - 2-азабицикло [2.2.1] гептану у виді олії. Шляхом кристалізації в циклогексані одержують 14г 5R, 6S - дигідрокси -2 - (α -S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану з ізомерної чистотою більш 95%. ЯМР спектр, визначений у дейтерохлороформі, показує такі хімічні зсуви (δ): 1,21(3H, д), 1,38 (1H, д), 1,59 (1H, д), 2,22 (2H, м), 2,45(1H, дд), 2,95(1H, с), 3,99 (1H, к), 3,78 (1H, д), 3,90 (1H, д), 7,28 (5H, м);

ПРИКЛАД 3а: Одержання 5R, 6S- дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) -2-азабицикло [2.2.1] гептану

Розчин 0,5ммоль суміші (78/22 у моль) 5R,6S- дигідрокси -2- (α - S - метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану і 5S, 6R- дигідрокси -2- (α -3-метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану і 0,5ммоль L - диметіоксиксаянтарної кислоти в 1мл ІП перемішують протягом 24 годин при температурі в межах від 25°C в початку до 5°C. Отримані кристали відокремлюють фільтрацією і висушують.

У такий спосіб одержують 110мг 5R,6S - дигідрокси -2- (α -S-метилбензил) - 2 - азабицикло [2.2.1] гептану з енантіомірним надлишком 97%.

Суміш 5R,6S - дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) - 2- азабицикло- [2.2.1]-гептану і 5S, 6R- дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану (78/22 у моль) може бути отримана в такий спосіб: у 250мл круглодонну трьохгорлу колбу, з зворотним холодильником і мішалкою, що містить розчин 7г 2- (α -S- метилбензил) -2-азабицикло [2.2.1] гепт -5- ену (35ммоль) у 70мл трет-бутанолу, додають при температурі приблизно 25°C 4,12г N -метилморфолинооксида в 11мл води і потім повільно додають 360мл 2,5% розчину (в/об) тетроксиду осмію (OsO₄) у трет-бутанолі. Суміш перемішують протягом 1 години при температурі приблизно 20°C і потім протягом 4 годин при 65°C. Після розпарювання трет-бутанолу при зниженому тиску залишок опрацьовують 150мл ІП. Після концентрування до сухого стану при зниженому тиску одержують 8,27г продукту, протонний ЯМР спектр якого показує, що він складається із суміші (78/22 у моль) 5R, 6S- дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) -2-азабицикло 1.2.2.1] -гептану і 5S, 6R- дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) -2- азабицикло -[2.2.1] гептану.

ПРИКЛАД 3б. Одержання 5R, 6S - дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) -2-азабицикло [2.2.1] гептану

У 50мл одногоду круглодонну колбу, з магнітною мішалкою й зворотним холодильником, завантажують 1г 2- (α -S- метилбензил) -2-азабицикло [2.2.1] гепт -5-ену (5ммоль), 2,5мл діізопропілового ефіру, 2,5мл ацетону, 0,9мл 58% мас водянй N-N-метилморфолинооксида і 0,15мл води. Суміш перемішують протягом 5 хвилин і відразу завантажують 9мг твердого K₂OsO₄. 2H₂O і продовжують перемішування при кімнатній температурі протягом 25 хвилин. Суміш потім перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 7,5 годин. Після закінчення цього часу ВЕРХ показує 95%-не завершення реакції окислювання. До коричневої суміші, охолодженої до кімнатної температури, додають розчин 630мг сульфату натрію в 4мл води. Двохфазну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Велику частину органічних розчинників упарюють при зниженому тиску, додають 5мл діізопропілового ефіру. Водяну фазу відокремлюють декантацією і повторно екстрагують 2 x 5мл діізопропілового ефіру. Об'єднані органічні фази промивають водяним насиченим розчином хлориду натрію, висушують над Na₂SO₄, фільтрують і переганяють при зниженому тиску з отриманням 1,04г (89%, скоригований вихід -86%) 5R,6S - дигідрокси -2- (α -3-метилбензил) -2-азабицикло [2.2.1] гептану у виді олії, що кристалізується при стоянні. Чистота продукту складає 95мол. % відповідно даним ¹H ЯМР в CDCl₃ (містить 4мол. %. N - метилморфоліну + 0,6мол. % вихідного продукту).

ПРИКЛАД 3с. Отримання L - тартрату 5R, 6S - дигідрокси - 2 - (α - S - метилбензил) - 2 - азабицикло [2.2.1] гептану

У 2л реактор завантажують 210г 2-(α-S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гепт - 5 - ену, 1200мл 2 - метил - 2 - пропану і 182мл 4-метилморфоліну N - оксиду. До цієї суміші по краплях додають 8мл 2,5% розчину тетроксиду осмію в трет-бутанолі. У атмосфері азоту суміш нагрівають до 62°C протягом 22 годин при енергійному перемішуванні. Реакційну суміш концентрують за допомогою роторного випарника при 60°C. Додають 300мл ІП і розчин знову концентрують при 60°C с отриманням 246г 5R,6S - дигідрокси - 2 - (α - S - метилбензил) - 2 - азабицикло [2.2.1] гептану у виді темно-коричневого сиропу. Неочищений продукт суспендирують у 1,8л 75% - ного ІП при 40°C. До цієї суспензії додають при енергійному перемішуванні 158,2г L - винної кислоти. Перемішування продовжують при 40°C протягом 2,5 годин. Суміш прохолоджують до 30°C, фільтрують, промивають 500 мл 75% - ного ІП і 200мл ІП, потім висушують при 70°C в вакуумі протягом 16 годин з отриманням 269,5г бажаної солі L - тартрату у вигляді твердого продукту кремового кольору (т. пл. 143-145°C, співвідношення діастереомерів 94,2:5,8).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 1,3 (д, 3H), 2,5 (м, 2H), 4,18 (із, 2H), 7,36 (т, 2H), 7,4 (т, 2H):

МС (EI, 70 еВ) m/z (відносна інтенсивність): 233(M+13).

ПРИКЛАД 4а. Одержання 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - (α - S - метилбензил) - 2 - азабицикло [2.2.1] гептану

У 500мл трьохгорлу колбу, з зворотним холодильником і мішалкою, що містить розчин 18,4г 5R,6S - дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану (76ммоль) у 130мл толуолу, повільно додають 31,7г 2,2 - диметоксипропану (304ммоль) і потім 13г (114ммоль) ТФО. Суміш нагрівають протягом 4 годин 10 хвилин при 65°C. Після охолодження до 30°C і концентрування за допомогою роторного випарника для видалення толуолу, надлишку 2,2 - диметіоксипропану і, частково, ТФО реакційну суміш опрацьовують дихлорметаном, потім нейтралізують шляхом додавання 100мл 2н NaOH. Після декантації, висушування органічної фази над Na₂SO₄, фільтрування, оброблення для знебарвлення активованого вугілля (30г) протягом 30 хвилин при температурі кипіння дихлорметану, фільтрування через Cіагcelo і концентрування до сухого стану при зниженому тиску вихід складає 18,8г 5R, 6S - ізопропілі-дендіокси -2- (α -S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану, структура якого підтверджена протонним ЯМР спектром, що при визначенні в дейтерохлороформі показав такі хімічні зсуви

(δ): 1,22 (3H, д), 1,23 (6H, с), 1, 31 (1H, д), 1, 57 (1H, д), 2,08 (1H, д), 2,34 (1H, шс), 2,45 (1H, дд), 3,06 (1H, с), 3,40 (1H, к), 4,09 (1H, д), 4,19 (1H, д), 7,26 (5H, м).

ПРИКЛАД 4б. Одержання 5R, 6S - ізопропілідендіокси -2- (α -S-метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану

У 2л чотирьохгорлий циліндричний реактор із сорочкою, з термopарою, мішалкою і зворотним холодильником завантажують 223г L - тартрату 5R,6S - дигідрокси -2- (α -S- метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану і потім 1200мл ІП. Починають перемішування і додають 286мл 2,2- диметоксипропану і 44,6мл

ТФО. Суспензію нагрівають до 720°C до повного розчинення твердих речовин. Через 5 годин реакційну масу охолоджують до 65°C і вміст переносять у 3 л круглодонну колбу. Приблизно 1100мл розчинника відганяють при 48°C і тиску 124 мбар. У вихідний 2 - літровий чотирьохгорлий циліндричний реактор із сорочкою добавляють 1,2л 2М розчину NaOH при перемішуванні при 25°C. У розчин NaOH добавляють залишок від перегонки, описаної вище (~ 700мл розчину). Рудувато-коричневий розчин охолоджують до 25°C протягом більш 40 хвилин. Твердий продукт починає осаджуватися з розчину при 28°C. Суспензію перемішують декілька годин і потім фільтрують за допомогою лійки Бюхнера діаметром 11см, з фільтрувальною бумагою Ватман №1. Корж на фільтрі промивають 300мл води. Не зовсім білі тверді продукти перекладають у звісь у воді протягом 13 годин і повторно фільтрують, промивають водою і висушують на повітрі. Потім тверді прородукти сушать у вакуумі при 50°C с отриманням 112г 5R, 6S - ізопропілідендіокси -2- (α -S-метилбензил) - 2- азабицикло [2.2.1] гептану у вигляді білого твердого продукту, що за даними ВЕРХ є диастереомерно чистим.

¹H ЯМР (500Мгц, CDC1₃): δ 1,28 (с, 3H), 1,27 (д, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,63 (с, 1H), 2,27 (д, 1H), 2,4 (д, 1H), 2,51 (дд, 1H), 3,12 (с, 1H), 3,46 (до, 1H), 4,2 (дд, 2H), 7,28 (м, 5H);

МС (EI, 70ев) m/z (відносна інтенсивність): 273 (M⁺, 8,4)

ПРИКЛАД 5а. Одержання 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - (трет-бутоксикарбоніл) - 2 - азабицикло [2.2.1] гептану

У 250мл трьохгорлу колбу, з мішалкою, поміщають 0,5г 5% каталізатора паладій на вугіллі, 5г 5R, 6S - ізопропілідендіокси -2- (α - S -метилбензил) - 2 -азабицикло [2.2.1]- гептану, 3,98г ди-трет-бутилдикарбонату і 36 мл метанол. Апарат продувають аргонном, потім воднем і потім підтримують атмосферу водню при 25°C. Реакція продовжується 5 годин з продуванням воднем кожні 15 хвилин для видалення діоксиду вуглецю, що утворився.

Після фільтрації через Ciarcelo і концентрування до сухого стану при зниженому тиску вихід складає 4,84г 5R,6S - ізопропілідендіокси -2-(трет-бутоксикарбоніл) - 2 - азабицикло [2.2.1] - гептану, структура якого підтверджена ЯМР спектром, що визначається в диметилсульфоксиді -d₆ і має такі хімічні зсуви (δ): 1,16 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,32 (с, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,65 (д, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,65 (д, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,94 (д, 1H), 4.16 (д, 1H).

ПРИКЛАД 5b. Одержання 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - (трет-бутоксикарбоніл) - 2 - азабицикло [2.2.1] - гептану

У 2 літровий чотирьохгорлий циліндричний реактор із сорочкою, з термopарою, мішалкою, трубою для подачі газу, перегородкою для входу азоту і водню, послідовно загрузають 140 г 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2- (α -S-метилбензил) -2- азабицикло [2.2.1] гептану, 13,4г 10% Pd /C і 900мл метанолу. У суспензію що перемішується барботирують азот протягом 10 хвилин і потім водень протягом 10 хвилин при 25°C. Цю процедуру повторюють кожні 30 хвилин і за реакцією стежать за допомогою ТСХ (силікагель, EtOAc, проявник - йод). Через 3 годин, відповідно до ТСХ, реакції завершена на 50% До цього частково відновленого розчину добавляють 56г ди-трет-бутилдикарбоксилату протягом 10 хвилин і потім барботирують азот / водень, як описано вище. Кожні 30 хвилин добавляють додаткові 10г ди-трет-бутилдикарбоксилату, барботирують азот / водень доти, поки не буде додано усього 112г ди-трет-бутилдикарбоксилату (56г плюс порції по 10г). Реакційну суміш перемішують усю ніч при 25°C. Суспензію Pd / C фільтрують на лійці Бюхнера діаметром 9см, з фільтрувальною бумагою № 54 і прошарком 5г це литу, і реактор і корж на фільтрі промивають 100мл метанолу. Фільтрат поміщають у 2-х літрову одnogорлу круглодонну колбу і 750мл розчинника відганяють при 40°C і 105 мбар (залишається ~ 250мл світло-жовтого розчину) . У вихідну реакційну суміш поміщають 1л води, що охолоджують до 10°C. Жовтий залишок від описаної вище відгону добавляють у холодну воду фактично одною порцією. 5R, 6S - ізопропілідендіокси -2- (трет-бутоксикарбоніл) -2- азабицикло -[2.2.1] гептан осаджується з розчину у виді білого твердого продукту. Взісь перемішують протягом 30 хвилин при 6°C і потім фільтрують і промивають водою. Отриманий білий твердий продукт висушують у вакуумі при 60°C з отриманням 129,6г білого твердого продукту, що відповідно до хіральної ВЕРХ є енантіомірно чистим.

¹H ЯМР (500Мгц, CDC1₃) : δ 1,28 (с, 3H), 1,4 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,87 (д, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,82 (д, 1H), 3,17 (дц, 1H), 4,09 (м, 2H), 4,2 (м, 2H);

МС (FAB-LRP) m/z (відносна інтенсивність): 270 (M+H) ⁺, 9,4).

ПРИКЛАД 6а. Одержання 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - (трет-бутоксикарбоніл) - 2 - азабицикло - [2.2.1] гептан - 3 - ону

У 30-мл пробірку поміщають 270мг 5R,6S - ізопропілідендіокси -2- (трет-бутоксикарбоніл) -2- азабицикло - [2.2.1] гептану (1ммоль) і 40мг RuO₂. Н₂O (0,3екв.). Добавляють 10мл EtOAc і 720мг води (40екв.). Потім добавляють 2,14г періодату натрію (10екв.) і пробірку герметично закривають. Перемішування продовжують протягом 16 годин при 50°C. Реакційну суміш фільтрують через Ciarcelo і проводять дві екстракції EtOAc, кожна по 20мл. Органічні фази висушують над Na₂SO₄. Органічні фази висушують над Na₂SO₄. Після фільтрації і концентрування до сухого стану при зниженому тиску одержують 245г твердої речовини, що містить 68% 5R,6S-ізопропілідендіокси -2- (трет-бутоксикарбоніл) -2- азабицикло - [2.2.1] гептан -3-ону і 32% вихідного продукту. Структура отриманого продукту підтверджена ЯМР спектром, що визначають у диметилсульфоксиді - d₆ і має такі хімічні зсуви (δ): 1,38 (9H, с), 1,23 (3H, с), 1,33 (3H, с), 1,85 (1H, д), 1,93 (1H, д), 2,69 (1H, с), 4,24 (1H, с), 4,41(1H, д), 4,51(1H, д).

ПРИКЛАД 6b. Одержання 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - (трет-бутоксикарбоніл) -2- азабицикло - [2.2.1] гептан-3- ону

У 2-х літровий чотирьохгорлий циліндричний реактор із сорочкою, з термopарою, мішалкою і холодильником, послідовно загрузають при перемішуванні: 120г 5R, 6S- ізопропілідендіокси -2- (трет-бутоксикарбоніл) -2-азабицикло [2.2.1] -гептану, 0,3г RuO₂, 201,2г бромату натрію, 960мл EtOAc і 1000мл води. Реакційну суміш нагрівають до 45°C і перемішують при цій температурі протягом 15 годин. Перемішування переривають і водяний прошарок відкидають. У реакційну судину добавляють насичений розчин NaCl (500мл)

і суспензію перемішують протягом 10 хвилин. Перемішування знову переривають, дають можливість розслоїтися і водяний прошарок видаляють. У реакційну судину загрузають 33% розчин динатрієвої солі малеїнової кислоти (500мл), суспензію перемішують 5 хвилин і прошарки знову розділяють. Органічний прошарок потім фільтрують через прошарок целюли для відділення каталізатора, а розчинник видаляють у вакуумі. Отриманий твердий продукт висушують у вакуумній печі з отриманням 117г 5R, 6S-ізопропілідендіокси -2- (трет-бутоксикарбоніл) -2-азабицикло - [2.2.1] гептан -3-ону у вигляді білого твердого продукту, засміченого 5% вихідного Продукту. 115г зразка цього продукту розчиняють у 350мл гептану при 85°C и лишають прохолоджуватися до 25°C протягом більш 3-х годин, потім охолоджують до 5°C, після чого фільтрують і висушують у вакуумі при 60°C. Одержують 92г (74%) 5R/ 6S -ізопропілідендіокси -2- (трет-бутоксикарбоніл) -2-азабицикло -[2.2.1] гептан -3-ону у вигляді білого кристалічного твердого продукту.

¹H ЯМР: δ 1,32 (м, 3H), 1,48 (м, 12H), 1,82 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,6 (м, 1H);

МС (FAB - LRP у нітробензиловому спирті): 284 (M+H) + 10%

ПРИКЛАД 7а. Одержання 2R, 3S - ізопропілідендіокси - 4R - аміно -1S - етилокінокарбонілциклопентан бензоату

У пробірку Бергофа поміщають 568г 5R, 6S - ізопропілідендіокси -2-(трет-бутоксикарбоніл) -2-азабицикло - [2.2.1] гептан -3- ону і 10мл 70% - ного (по масі) водяного розчину етиламіну. Суміш нагрівають при перемішуванні протягом 4 годин при температурі 60°C. Після охолодження надлишок етиламіну і води видаляють при зниженому тиску. Після висушування при зниженому тиску одержують 650мг (вихід 98%) 2R,3S - ізопропілідендіокси - 4R -трет-бутоксикарбоніламіно - 1S - етиламінокарбонілциклопентана, структура якого підтверджена протонним ЯМР спектром; кут обертання $[\alpha]_{D_{20}}^{20} = 15,0$ (с=1; метанол).

У розчин 200мг 2R, 3S - ізопропілідендіокси - 4R - трет-бутоксикарбоніламіно -1S-етиламінокарбонілциклопентану в 1,6мл безводного дихлорметану добавляють 275мл ТФО. Суміш перемішують усю ніч при температурі приблизно -5°C. Реакційну масу виливають у 4мл 2,5н водяного розчину карбонату натрію. Органічний прошарок концентрують при зниженому тиску при температурі нижче 25° С. У такий спосіб одержують 125мг продукту, що розчиняють у 0,5мл тетрагідрофурану. У цей розчин добавляють 70мг бензойної кислоти. Після охолодження отриманого розчину приблизно до 0°C отримані кристали відокремлюють фільтруванням і промивають у пентані. У такий спосіб одержують 138мг 2R, 3S - ізопропілідендіокси - 4R - аміно - 1S-етиламінокарбонілциклопентан бензоату.

ПРИКЛАД 7b. Одержання 2R, 3S - ізопропілідендіокси - 4R - аміно-1S-етиламінокарбонілциклопентан трифторацетату

У 25мл-овий автоклав, з магнітною мішалкою, вводять 1,47г 5R, 6S -ізопропілідендіокси - 2 - (трет-бутоксикарбоніл) - 2 - азабицикло [2.2.1] гептан -3-ону в розчині в 10мл безводного толуолу і потім приблизно 0,7мл етиламіну. Автоклав закривають і потім нагрівають при температурі 90-100°C протягом 21 години. Після охолодження толуол упарюють і розчиняють залишок у 10мл дихлорметану і 10мл води. Після декантації органічну фазу промивають 10мл води. Об'єднані водяні прошарки промивають 10мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази промивають 10мл насиченого розчину хлориду натрію і потім сушать над Na₂SO₄. Після фільтрування і концентрування до сухого стану при зниженому тиску вихід складає 1,58г продукту, що містить 95% 2R, 3S - ізопропілідендіокси - 4R -трет-бутоксикарбоніламіно - 1S - етиламінокарбонілциклопентану, структура якого підвладна ЯМР спектром у диметилсульфоксиді-d₆, що показав такі хімічні зсуви:

0,95 (т, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,31 (с, 12H), 1,55, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,64(м, 1H), 3,00 (до, 2H), 3,77 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 8,12 (т, 1H).

У 25мл-ову колбу поміщають 1,22г 2R, 3S - ізопропілідендіокси - 4R -трет-бутоксикарбоніламіно - 1S - етиламінокарбонілциклопентану і 10мл дихлорметану. При температурі приблизно 25°C добавляють при перемішуванні 0,85г ТФО. Після 6 годин перемішування і концентрування до сухого стану вихід складає 1,16г 2R, 3S - ізопропілідендіокси - 4R - аміно - 1S -етиламінокарбонілциклопентан трифторацетату, структура якого підвладна ЯМР спектром, що визначався в диметилсульфоксиді -d₆ і показав такі хімічні зсуви:

0,79 (т, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,42 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,89 (до,), 3,04 (м, 1H), 4,16 (м, 1H).

ПРИКЛАД 7с. Одержання 2R, 3S - ізопропілідендіокси -4R -аміно -1S -етиламінокарбонілциклопентану

До розчину 167мг 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - (трет-бутоксикарбоніл) -2- азабицикло [2.2.1] гептан -3- ону в 1мл дихлорметана, охолодженого до 0°C, добавляють 90мкл ТФО. Температурі дають піднятися до 23°C протягом більш 40 хвилин, потім перемішують 22 години при цій температурі. Добавляють ще 90 кл ТФО і потім змішують протягом ще однієї години при 23°C. Після розпарювання при зниженому тиску одержують 123 мг 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - азабицикло - [2.2.1] гептан - 3 - ону, чистота якого, визначена за допомогою ВЕРХ, складає приблизно 92%, і структура якого підтверджена протонним ЯМР спектром.

Розчин 10г 5R, 6S - ізопропілідендіокси - 2 - азабицикло-[2.2.1] гептан - 3 - ону в 100мл 70% - ного (по масі) водяного розчину етиламіну нагрівають до 110°C протягом 20 годин при об'ємному тиску. Після охолодження надлишок етиламіну видаляють при зниженому тиску, потім промивають дихлорметаном для видалення вихідного непрореагованого продукту. Водяний прошарок потім концентрують і сушать. У такий спосіб одержують 10,54г 2R, 3S-ізопропілідендіокси - 4R - аміно - 1S - етиламінокарбонілциклопентану.

Дійсний винахід може бути здійснений в інших конкретних формах, не виходячи за рамки суті або суттєвих ознак.