

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64794 B1**

(51) **Int.Cl.**

C 07 C 233/00 (2006.01)

C 07 C 317/00 (2006.01)

C 07 C 217/00 (2006.01)

C 07 D 263/00 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Регистров № 104377
(22) Заявено на 25.04.2000
(24) Начало на действие
на патента от: 13.10.1998

Приоритетни данни

- (31) 60/064,738 (32) 07.11.1997 (33) US

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2001
(45) Отпечатано на 28.04.2006
(46) Публикувано в бюлетин № 4
на 28.04.2006
(56) Информационни източници:
US 5164510; US 5182403;
US 5225565; US 5231188;
US 5247090; WO1993/009103

- (62) Разделена заявка от рег. №

- (73) Патентоприетел(и):
**PHARMACIA & UPJOHN COMPANY,
KALAMAZOO, 301 HENRIETTA STREET,
MICHIGAN (US)**

- (72) Изобретател(и):
**Bruce A. Pearlman
Kalamazoo, Michigan (US)**

- (74) Представител по индустриална
собственост:
**Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728**

- (86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US1998/020934, 13.10.1998

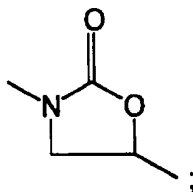
- (87) № и дата на РСТ публикация:
WO1999/024393, 20.05.1999

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ОКСАЗОЛИДИНОНИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на фармакологично приложими оксазолидинони с формула



в която пръстен означава



R_N е C_1 - C_3 алкил; $R_{\text{оха}}$ е фенил, замесен с един -F и една заместена аминогрупа. Изобретението се отнася и до междинното съединение с формула



в която значенията на заместителите са посочени в описанието.

7 претенции

BG 64794 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ОКСАЗОЛИДИНОНИ**Област на техниката**

Изобретението се отнася до метод за получаване на фармакологично активни оксазолидинони и до различни междинни съединения, използвани в метода.

Предшестващо състояние на техниката

На специалиста в тази област са известни различни 5-ацетамидометилноксазолидинони, които са фармакологично приложими като антибактериални средства. Добре известни са и различни методи за получаване на тези полезни терапевтични средства.

В патенти на US 5,164,510, 5,182,403 и 5,225,565 се описват 5'-индолинилоксазолидинони, 3-(5'-индазоллил)оксазолидинони, 3-(заместен кондензиран пръстен)фенилоксазолидинони, които са полезни, съответно, като антибактериални средства.

В патенти на US 5,231,188 и 5,247,090 са описани различни трициклени оксазолидинони с [6.5.5] и [6.6.5]-кондензиран пръстен, които са полезни като антибактериални средства.

В публикация на международна заявка за патент WO1993/009103 са описани моно- и ди-халофенилоксазолидинони, които намират приложение като фармацевтични средства, поради тяхното антибактериално действие.

Известни методи за получаване на оксазолидинони включват кондензация на ароматен карбамат с тривъглероден реагент, несъдържащ азот, при което се получава междинен оксазолидинон с хидроксиметиллов заместител на 5-та позиция.

След това, хидроксилната група трябва да се замести с ацет-амидогрупа, за да се получат фармакологично активни 5-ацет-амидометилноксазолидинони. Разработени са много варианти на този по същество двуетапен метод.

В патенти на US NN 4,150,029, 4,250,318, 4,476,136, 4,340,606 и 4,461,773 се описва синтез на 5-хидроксиметилноксазолидинони от амини ($R-NH X_1$, където X_1 е -H или p-толуенсулфонил) и R,S-глицидол ($C^{\#}H_2-O-C^{\#}H-CH_2-OH$, където маркираните с „ $\#$ “

въглеродни атоми са свързани помежду си и циклизират, като образуват епоксид). Сместа от енантиомери, получена по този метод (представени с формулата $R-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$), се разделя чрез фракционна кристализация на солите на бадемената киселина. След това, енантиомерно чистият R-диол се превръща в съответните 5R-хидроксиметил заместени оксазолидинони чрез кондензация с диетилкарбонат в присъствието на натриев метоксид. Тези 5R-хидроксиметил заместени оксазолидинони трябва да се аминират в следващия етап.

В „J. Med. Chem.”, 32, 1673 (1989), „Tetrahedron”, 45, 1323 (1989) и патент на US 4,948,801 се описва метод за получаване на оксазолидинони, който включва взаимодействие на изоцианат ($R-N=C=O$) с (R)-глицидилбутират в присъствието на каталитично количество комплекс на литиев бромид и трибутилфосфинов оксид, при което се получава съответният 5R-бутирилоксиметил заместен оксазолидинон. Методът се осъществява при температура 135-145°C. В следващ етап бутиратният естер се хидролизира, като се получава съответният 5R-хидроксиметил заместен оксазолидинон. 5R-хидроксиметил заместеният оксазолидинон трябва, след това, да се аминира в следващ етап.

В следващите източници: Abstracts of Papers, от 206-тата Национална среща на американското химическо общество, Чикаго, Илинойс, август, 1993; American Chemical Society: Вашингтон, област Колумбия, 1993; ORGN 089; J. Med. Chem. 39, 673 (1996); J. Med. Chem. 39, 680 (1996); публикации на международни заявки за патент WO1993/009103, WO 1993/007271 и WO1993/023384; международни заявки за патент PCT/US95/12751 и PCT/US95/10992; Abstracts of Papers, 35-та Интернаучна конференция по антимикробни средства и химиотерапия, Сан Франциско, Калифорния, септември, 1995; American Society for Microbiology: Вашингтон, област Колумбия, 1995; абстракт No. F208; Abstracts of Papers, 35-та Интернаучна конференция по антимикробни средства и химиотерапия, Сан Франциско, Калифорния, септември, 1995; American Society for Microbiology: Вашингтон, област Колумбия, 1995; абстракт No. F207; Abstracts of Papers, 35-та Интернаучна конференция по антимикробни средства и химиотерапия, Сан

Франциско, Калифорния, септември, 1995; American Society for Microbiology: Вашингтон, област Колумбия, 1995; абстракт No. F206; Abstracts of Papers, 35-та Интернационална конференция по антимикробни средства и химиотерапия, Сан Франциско, Калифорния, септември, 1995; American Society for Microbiology: Вашингтон, област Колумбия, 1995; абстракт No. F227; се описва реакцията на карбамат с н.-бутиллитий, литиев диизопропиламид или литиев хексаметилдисилазид при -78°C до -40°C , следвана от добавяне на глицидилбутират при -78°C и следващо затопляне до $20-25^{\circ}\text{C}$, при което се получават 5R-хидроксиметил заместени оксазолидинони, като естерът се разцепва по време на реакцията. След това, 5R-хидроксиметил заместените оксазолидинони трябва да се аминират в следващ етап.

В публикация на международна заявка за патент WO1995/007271 се описва аминлизата на 5R-метилсулфонилоксиметил заместени оксазолидинони.

В патент на US 4,476,136 се описва метод на превръщане на 5-хидроксиметил заместени оксазолидинони в съответните 5(S)-аминометил заместени оксазолидинони (VII), който включва взаимодействие с метансулфонилхлорид, следвано от калиев фталимид и след това с хидразин.

В J. Med. Chem., 32, 1673 (1989) и Tetrahedron 45, 1323 (1989) се описва метод за превръщане на 5-хидроксиметил заместени оксазолидинони в съответните 5S-ацетамидометил заместени оксазолидинони, който включва взаимодействие с метансулфонилхлорид или тозилхлорид, следвано от натриев азид, след това от триметилфосфит или платинов диоксид/водород, следвано от оцетен анхидрид или ацетилхлорид, при което се получава желанят 5(S)-ацетамидометил заместен оксазолидинон.

В предварителна заявка за патент на US сер. No. 60/015,499 се описва метод за получаване на 5(S)-хидроксиметил заместени оксазолидинонови междинни съединения, които се използват за получаването на фармакологично активните 5(S)-ацетамидометил оксазолидинони. По-нататък се описва метод за превръщане на 5-хидроксиметил заместени оксазолидинонови междинни съединения в 5-аминометил заместени оксазолидинонови меж-

динни съединения, които могат да се ацилират като се получават фармакологично активните 5(S)-ацетамидометил заместени оксазолидинони.

В J. Med. Chem., 33, 2569 (1990) е дадена кондензацията на изоцианат с рацемичен глицидилазид, като се получава рацемичен 5-азидометил-заместен оксазолидинон. Необходими са два следващи етапа, за да се превърне рацемичният азидометил-заместен оксазолидинон в рацемичен 5-ацетамидометил-заместен оксазолидинон, който има антибиотично действие. Съгласно настоящото изобретение, изоцианати се превръщат в (S)-енантиомера на ацетамидометил-заместени оксазолидинони, които имат по-силно антибиотично действие в сравнение с рацематите, в един етап.

В патент на US 5,332,754 е дадено (колونا 2, редове 14-34), че рацемичен оксазолидинон- $\text{CH}_2\text{-NH-Ac}$ може да се синтезира в един етап чрез кондензация на карбамат с рацемичен глицидилацетамид „в присъствието на база“, като амин, „алкалнометален хидроксид, алкалнометален алкоксид и други подобни“ и че „се предпочита реакцията да протича при нагряване ... за предпочитане при температура между 90°C и 110°C “ (колونا 4, редове 44-56). Резултатите показват, че при тези условия става прегрупиране до нежелан продукт. В патента не са посочени добиви или примерни изпълнения на този метод. В действителност, в примерите не се описва едноетапен метод, а многоетапни методи, които са известни на специалиста в областта и включват мезилатиране на 5-хидроксиметил заместен оксазолидинон, следвано от азидно заместване, хидрогениране и ацетилиране на амина. Виж, по-специално примери 59-63. Настоящото изобретение се различава по това, че контактът между карбамата (IX) и епоксида (VIIIb) се осъществява при условия, при които съпътстващото прегрупиране до нежеланите странични продукти до голяма степен се потиска.

В Tetrahedron Letters, 37, 7937-40 (1996) е дадена схема за синтез на S-глицидилацетамид ($\text{R}^2 = \text{-NHAc}$) и метод за кондензация на карбамат с 1.1 еквивалента н.-бутиллитий (ТХФ, -78°C), следван от 2 еквивалента S-глицидилацетамид, за да се получи съответният 5S-ацетамидометил-заместен оксазолидинон. Изобретението се различава по това, че контактът между карбамата (IX) и S-глицидилаце-

тамида се осъществява в присъствието на литиеви алкоксидни основи или че карбаматът (IX) контактува с S-хлорохидринацетамида (VIIIА) или с S-хлороацетатацетамид (VIIIС), или че изоцианата (XIV) контактува със S-хлорохиринацетамид (VIIIА).

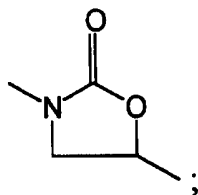
В патент на US 3 654 298 е даден синтезът на 5-алкоксиметил-3-арилзаместени оксазолидинони чрез циклизиране на хлорокарбамати, индуцирано от натриев етоксид. Изобретението се различава и по това, че заместителят в 5-та позиция е ацетиламино.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до метод за получаване на (S)-оксазолидинон-CH₂-NH-CO-R_N с формула



в която пръстен означава



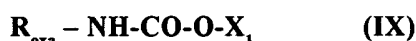
R_N е C₁-C₅ алкил;

R_{оха} е фенил заместен с един -F и една заместена аминогрупа;

характеризиращ се с това, че се състои

в

(1) контактуване на карбамат с формула



в която X₁ означава C₁-C₂₀ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, фенил, евентуално заместен с един или два C₁-C₃ алкила, F, Cl, Br, I,

CH₂=CH-CH₂-; CH₃-CH=CH-CH₂-; (CH₃)₂-CH=CH-CH₂-; CH₂=CH-; C₆H₅-CH=CH-CH₂-; C₆H₅-CH₂- евентуално заместен във фенила с един или два -Cl, C₁-C₄ алкил, -NO₂, -CN, -CF₃, 9-флуоренилметил,

(Cl)₃C-CH₂-; 2-триметилсилилетилен, C₆H₅-CH₂-CH₂-; 1-адамантил; (C₆H₅)₂-CH-; CHC≡C-C(CH₃)₂-;

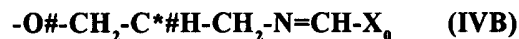
2-фуранилметил, изоборнил, -H;

R_{оха} има посочените по-горе значения;

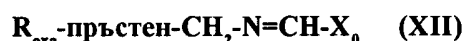
със съединение, избрано от група, състояща се от (S)-защитен алкохол с формула



в която X₀ означава -фенил, о-хидроксифенил, о-метоксифенил, р-метоксифенил, X₂ означава -Cl, -Br, p-CH₂-C₆H₄-SO₂-; m-NO₂-C₆H₄-SO₂-; и (S)-3-въглерод защитен епоксид с формула



в която # означава, че маркираните с (#) атоми са свързани един с друг, в резултат на което се получава пръстен, X₀ има посочените по-горе значения, в присъствието на литиев катион и основа, чиято конюгирана киселина има pK_a над около 8, за да се получи (S)-защитен оксазолидинон с формула



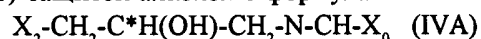
в която X₀ и R_{оха} имат посочените по-горе значения;

(2) контактуване на реакционната смес от етап (1) с водна киселина, за да се получи един свободен от (S)-оксазолидинон амин с формула (XIII) и



(3) контактуване на продукта от етап (2) с ацилиращо средство от групата, състояща се от киселинен анхидрид с формула O(CO-R_N)₂, в която R_N има посочените по-горе значения или с киселинен халогенид с формула R_N-CO-X₄, където X₄ е Cl или Br и където R_N има посочените по-горе значения и три(алкил)амин, където алкила е C₁-C₅ алкил и R_{оха} има посочените по-горе значения.

Изобретението се отнася също така и до междинното съединение (IVA), представляващо (S)-защитен алкохол с формула



в която X₀ означава -фенил, о-хидроксифенил, о-метоксифенил, р-метоксифенил, X₂ означава -Cl, -Br, p-CH₂-C₆H₄-SO₂-; m-NO₂-C₆H₄-SO₂-.

Изобретението се отнася до метод за получаване на достъпни на пазара оксазолидинонови антибиотици (X) и до нови междинни съединения при синтеза.

Описаният метод за получаване на (S)-R_{оха}-пръстен-CH₂-NH-CO-R_N с формула (X) включва контактуване на карбамат с формула (IX) със съединение, избрано от групата, състояща се от (S)-защитен алкохол с формула (IVA) или (S)-въглероден защитен епоксид с формула (IVB) в присъствието на лити-

ев катион и основа, чиято конюгирана киселина има pK_a над около 8, при което се получава (S)-защитен оксазолидинон с формула (XII); (2) контактуване на реакционната смес от етап (1) с водна киселина, при което се получава свободен амин на (S)-оксазолидинон с формула (XII) и (3) контактуване на продукта от етап (2) с ацилиращо средство, избрано от групата, състояща се от киселинен анхидрид с формула $O(CO-R_N)_2$ или с киселинен халогенид с формула R_N-CO-X_4 , където R_N има посочените по-горе значения, и три(алкил)амин, в който алкилът е C_1-C_5 алкил, а $R_{оха}$ има посочените по-горе значения, за да се получи съединението (X).

Допълнително е описан и метод за получаване на (S)- $R_{оха}$ -пръстен- $CH_2-NH-CO-R_N$ с формула (X), който включва контактуване на карбамат с формула (IX) в присъствието на литиев катион и основа, чиято конюгирана киселина има pK_a над около 8, като се получава свободен амин на (S)-оксазолидинон с формула (XIII) и (2) ацилиране на свободния амин на (S)-оксазолидинона с формула (XIII) с ацилиращо средство, избрано от групата, състояща се от киселинен анхидрид с формула $O(CO-R_N)_2$ или с киселинен халогенид с формула R_N-CO-X_4 и три(алкил)амин, в който алкилът е C_1-C_5 алкил.

В описанието и претенциите символа “#” означава, че атомите, означени с него, са свързани един към друг, което води до образуването на пръстен (епоксид). Следва да се отбележи, че ако се използва като изходен продукт енантиомерно чист (S)-защитен епоксид (III), се получава енантиомерно чист (S)-защитен алкохол (IVA). Абсолютната конфигурация на въглеродния атом във фармакологично приложимия продукт, (S)-оксазолидинон- CH_2-CO-R_1 (X), е “S” и следователно, за предпочитане е да се използва енантиомерно чист (S)- X_2 -епоксид (III), за да се получи енантиомерно чист (S)-защитен алкохол (IVA), виж схема А. В схемите и в претенциите горният индекс “*”, като -C (a) (b) означава, че асиметричният въглероден атом има подходяща енантиомерна конфигурация (S)-, такава, че когато този въглероден атом стане част от (S)-оксазолидинон- CH_2-CO-R_1 (X), това е необходимият енантиомер. Ако се използва като изходен продукт за метода от изобретението нечиста (рацемична) форма, вместо енантиомер-

на чиста форма, очевидно е, че получените продукти ще бъдат в съответната нечиста (рацемична) форма.

Карбаматите с формула (IX) са известни или могат да се получат лесно от известни съединения по известни методи. Предпочита се X_1 да бъде -H. $R_{оха}$ е фенил, заместен с един флуорен атом и с една заместена аминогрупа. Заместени аминогрупи са 4-(бензилоксикарбонил)-1-пиперазинил, 4-морфолинил и 4-хидроксиацетилпиперазинил. Предпочита се когато $R_{оха}$ е 3-флуоро-4-[4-(бензилоксикарбонил)-1-пиперазинил]фенил или 3-флуоро-4-(4-морфолинил)фенил.

На схема F е показана реакцията на карбамида (IX) с (S)-защитен алкохол с формула (IVA) или с (S)-имин на глицидиламин (IVB), за да се получи съответното (S)-оксазолидиноново защитено съединение (XII), което след това се превръща в свободен амин на (S)-оксазолидинона (XIII), който след това се ацилира, както е дадено по-горе, за да се получи (S)-оксазолидинон- CH_2-CO-R_1 (X), който има фармацевтично приложение. Тези методи са същите като дадените на схеми D и E или са известни.

На схема G е дадена директната реакция на карбамата (IX) с (S)-3-въглеродния аминок-алкохол (V), като се получава свободният амин на (S)-оксазолидинона (XIII), който след това се ацилира, за да се получи (S)-оксазолидинон- CH_2-CO-R_1 (X). Тези процеси протичат по същия начин, както е описано по-горе.

Известно е, че (S)-оксазолидинон- CH_2-CO -амините (X) са полезни като антибиотици.

Дефиниции и условни уговорки

Дефинициите и обясненията, дадени по-долу, са валидни за използваните термини в целия документ, включително описанието и претенциите.

1. Уговорки за формулите и дефиниции на вариантите

Химическите формули, представящи различни съединения или молекулни фрагменти в описанието и претенциите, могат да съдържат променящи се заместители в допълнение към точно определени структурни характеристики. Тези изменящи се характеристики се идентифицират чрез буква или следвана от цифров долен индекс буква като например “ Z_1 ” или “ R_i ”, където “i” е цяло число. Тези променящи се заместители са едновалентни или двувалент-

тни, т.е. те представляват група, свързана с формулата чрез една или две химически връзки. Така например група Z_1 ще е двувалентна променлива, ако е присъединена във формулата $\text{CH}_3\text{-C-(=Z}_1\text{)H}$. Групите R_1 и R_2 ще означават едновалентни поменящи се заместители, ако са присъединени към формулата $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(R}_1\text{)(R}_2\text{)-H}$. Когато химическите формули са представени в линеен вид, както тези по-горе, променящите се заместители, поставени в кръгли скоби, са свързани с атома, намиращ се непосредствено от лявата страна на заместителя в кръглите скоби. Когато в кръглите скоби са включени два или повече последователни променящи се заместители, всеки от тях е свързан към намиращия се непосредствено до него предхождащ го отляво атом, който не е включен в скобите. Или, в горната формула, и R_1 и R_2 са свързани с предхождащия ги въглероден атом. Освен това, за всяка молекула с установена система за номериране на въглеродните атоми, като например стероиди, тези въглеродни атоми са означени като C_i , където „i” е цяло число, съответстващо на номера на въглеродния атом. Така например, C_6 означава 6-та позиция или номерът на въглеродния атом в стероидното ядро, както е възприето да се означава от специалистите в областта на стероидната химия. По същия начин, терминът „ R_6 ” означава променящ се заместител (едновалентен или двувалентен) на C_6 мястото.

Химични формули или части от тях, представени в линеен вид, дават атомите в линейна верига. Символът „-”, по принцип, означава връзка между два атома във веригата. Така, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_1\text{)-CH}_3$ означава 2-заместено-1-метоксипропаново съединение. По подобен начин, символът „=” означава двойна връзка, например, $\text{CH}_2 = \text{C(R}_1\text{)-O-CH}_3$, а символът „≡” означава тройна връзка, като например, $\text{HC}\equiv\text{C-CH(R}_1\text{)-CH}_2\text{-CH}_3$. Карбонилните групи се представят по един от двата начина: -CO- или -C(=O)-, като първият начин се предпочита за простота.

Химичните формули на циклени (пръстенни) съединения или техни молекулни фрагменти могат да се представят в линеен вид. Така, съединението 4-хлоро-2-метилпиридин може да се представи в линеен вид чрез формулата $\text{N}^{\#} = \text{C(CH}_3\text{)-CH} = \text{CCl-CH} = \text{C}^{\#}\text{H}$, при уговорката, че атомите, маркирани със знака (#), са свързани един с друг, при което се образу-

ва пръстен. Подобно, пръстенният молекулен фрагмент, 4-(етил)-1-пиперазинил може да се представи чрез $\text{N}^{\#} = (\text{CH}_2)_2\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-CH}_2\text{-C}^{\#}\text{H}_2$.

Установена пръстенна структура за всички съединения тук определя ориентацията по отношение на равнината на пръстена за заместителите, присъединени към всеки въглероден атом на стабилното пръстенно съединение. За наситени съединения, които имат два заместителя, присъединени към въглеродния атом, който е част от пръстенна система, -C(X_1)(X_2)-, двата заместителя могат да бъдат както аксиално, така и екваториално разположени по отношение на пръстена и могат да изменят положението си между аксиално/екваториално. Но, положението на двата заместителя по отношение на пръстена и един спрямо друг остава фиксирано. Докато всеки от заместителите по-скоро може да лежи в равнината на пръстена (екваториално), отколкото да бъде над или под равнината (аксиално), то един заместител винаги се намира над другия. В структурните химични формули, представящи такива съединения, заместител (X_1), който се намира „под” другия заместител (X_2), ще се идентифицира като намиращ се в алфа (α) конфигурация и е обозначен чрез пунктирана линия или такава от точки, свързваща го с въглеродния атом, т.е., чрез символа „—”, или „...”. Съответният заместител, свързан „над” (X_2), (X_1), се определя в конфигурация бета (β) и връзката му с въглеродния атом се обозначава като плътна линия.

Когато променящият се заместител е двувалентен, валентността може да се определя заедно или отделно от тази на променливата. Така например, заместителят R_1 , свързан с въглероден атом, като -C(= R_1), може да бъде двувалентен и ще се определя като оксо или кето (по този начин образуващ карбонилна група (-CO-)) или като два отделно свързани моновалентни заместителя - R_{1-j} и - R_{1-k} . Когато двувалентна променлива, R_1 , се определя като съдържаща два едновалентни променящи се заместителя, уговорката, (начинът) използвана за означаване на двувалентна променлива е формата „- R_{1-j} : R_{1-k} ” или някой неин вариант. В такъв случай, и α - R_{1-j} и β - R_{1-k} са свързани с въглеродния атом като се получава формулата -C(α - R_{1-j})(β - R_{1-k})-. Така например, когато двувалентната променлива R_6 , -C(= R_6)- се определя, че съдържа два едно-

валентни променящи се заместителя, последните са α -R_{6,1}; β -R_{6,2}; ..., α -R_{6,9}; β -R_{6,10}, и др., даващи -C(α -R_{6,1})(β -R_{6,2})-, ... -C(α -R_{6,9})(β -R_{6,10})- и т.н. Подобно, за двувалентната променлива R₁₁, -C(=R₁₁)-, два едновалентни променящи се заместителя са α -R_{11,1}; β -R_{11,2}. За заместител в пръстена, за който отделни и ориентации не съществуват (например, поради присъствието на въглерод-въглерод двойна връзка в пръстена) и за заместител, свързан с въглероден атом, който не е част от пръстен, горната уговорка също се прилага, но α и β обозначенията се изпускат.

Точно както двувалентна променлива може да се определи като два отделни едновалентни променящи се заместителя, два отделни едновалентни променящи се заместители могат да се дефинират като такива, които взети заедно образуват двувалентна променлива. Така например, във формулата -C₁(R_i)H-C₂(R_j)H- (C₁ и C₂ условно дефинират първи и втори въглероден атом, съответно) R_i и R_j могат да бъдат определени така, че взети заедно да образуват (1) втора връзка между C₁ и C₂, или (2) двувалентна група, такава като окса (-O-) и тогава формулата ще отговаря на епоксид. Когато R_i и R_j, взети заедно образуват посложна група, такава като групата -X-Y-, тогава ориентацията на групата е такава, че C₁ в горната формула е свързан с X, а C₂ е свързан с Y. Следователно, условието, че „... R_i и R_j взети заедно образуват -CH₂-CH₂-O-CO-...“, означава лактон, в който карбонилната група е свързана с C₂. Но, когато е посочено, че „... R_i и R_j взети заедно образуват -CO-O-CH₂-CH₂-“, уговорката означава лактон, в който карбонилната група е свързана с C₁.

Броят на въглеродните атоми в променящите се заместители е показан по един от двата начина. При първия начин се използва представка към пълното наименование на променливата, като „C₁-C₄“, където „1“ и „4“ са цели числа, означаващи минималния и максималния брой атоми в променливата. Представката се отделя от променливата с интервал. Така например, „C₁-C₄ алкил“ означава алкил с от 1 до 4 въглеродни атома (включително неговите изомерни форми, ако не е дадено изрично друго). Където и да е дадена тази представка, тя показва общия брой въглеродни атоми в дефинираната променлива. Така, C₂-C₄ алкоксикарбонил отговаря на група CH₃-(CH₂)_n-O-

CO-, където n е 0, 1 или 2. По втория начин, броят на въглеродните атоми само на една част от дефинираното е посочен отделно чрез включване на „C_i-C_j“ в скоби и поставянето му непосредствено (без интервал) пред частта, която определя. При тази евентуална уговорка (C₁-C₃)алкоксикарбонил има същото значение, както C₂-C₄ алкоксикарбонил, тъй като „C₁-C₃“ се отнася само до съдържанието на въглеродни атоми в алкокси групата. Подобно, така, както и C₂-C₆ алкоксиалкил и (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкил дефинират алкоксиалкилови групи, съдържащи от 2 до 6 въглеродни атома, двете дефиниции се различават, тъй като първата дефиниция позволява алкоксиловата или алкиловата част самостоятелно да съдържа 4 или 5 въглеродни атома, докато втората дефиниция ограничава всяка от тези групи до 3 въглеродни атома.

Когато претенциите включват сравнително сложен (пръстенен) заместител, в края на израза, споменаващ/обозначаващ този конкретен заместител ще има означение (в скоби), което ще съответства на същото наименование/обозначение в една от схемите, в която е дадена химичната структурна формула на този конкретен заместител.

II. Определения

Всички температури са в градуса Целзиеви.

ТСХ (TLC) означава тънкослойна хроматография.

BETX (HPLC) означава високоефективна течна хроматография (при високо налягане).

ТХФ (THF) е съкращение на тетрахидрофуран.

* показва, че въглеродният атом е енантиомерен въглерод в (S) конфигурацията.

показва, че атомите, маркирани със знака (*), са свързани един с друг, в резултат на което се образува пръстен.

„Пръстен“ е определен в схема J като оксазолидинонов пръстен, 2,5-дизаместен оксазолидинон.

ДМФ (DMF) означава диметилформамид.

ДМАС (DMAC) означава диметилацетамид.

Хроматография (колонна и флашхроматография) се има предвид при пречистване/отделяне на съединения, получени като (носи-

тел/елуент). Разбираемо е, че съответните фракции се събират и концентрират, като се получава(т) желаното(ите) съединение(я).

ИЧ (IR) означава инфрачервена спектроскопия.

СМР (CMR) означава C-13 магнитна резонансна спектроскопия, химичните отмествания са дадени в ppm (δ) „по посока на полето“ от TMS (TMS) (тетраметилсилан).

ЯМР (NMR) се отнася до ядрена (протонна) магнитна резонансна спектроскопия, химичните отмествания са дадени в ppm (δ) „по посока на полето“ от TMS (тетраметилсилан).

TMS (TMS) означава триметилсилил.

-ф означава фенил (C_6H_5).

$[\alpha]_D^{25}$ означава ъгълът на въртене на равнината на поляризираната светлина (специфично оптично въртене) при 25°C с натриева D линия (589A).

МС (MS) означава масспектрометрия, изразена като m/e, m/z или маса/единица заряд. $[M + H]^+$ се отнася до положителния йон на родителя плюс водороден атом.

ЕІ означава електронно бомбардиране. СІ означава химична йонизация. FАВ означава бомбардиране с бързи атоми.

„Фармацевтично приемливи“ се отнася до тези свойства и/или вещества, които са приемливи за болния от фармакологична/токсикологична гледна точка и до получаването им от фармацевта от физична/химична гледна точка по отношение на състав, фармацевтична форма, стабилност, поносимост от страна на болния и биологична наличност.

Когато се използват двойка разтворители, съотношението между тях се дава в обем/обем (об./об.).

Когато се използва разтворимостта на твърдо вещество в разтворител, съотношението между твърдото вещество и разтворителя е в тепло/обем (т./об.).

Примери за изпълнение на изобретението

Предполага се, че специалистът в областта може, като използва предхождащото описание, без допълнително разработване, да приложи изобретението в пълния му обхват. Следващите подробни примери описват как да се получат различните съединения и/или да се осъществят различните методи съгласно изобретението и следва да се тълкуват просто като

иллюстративни, без да ограничават описанието по какъвто и да е начин. Специалистът в областта бързо ще подбере подходящи варианти от методите както по отношение на реагенти, така и по отношение на реакционни условия и техники.

Получаване 1. 3-флуоро-4-морфолиниланилин

3,4-дифлуоронитробензен (25.196 g, 158.38 mmol) се добавя към смес на морфолин (60.0 ml, 688 mmol, 4.34 eq.) в ТХФ (30 ml) при -14°C. Сместа се оставя да се затопли до 10°C, след което се държи при температура 10-13°C в продължение на 1 h. Добавя се смес от монохидрат на лимонена киселина (75 g, 357 mmol, 2.25 eq.) и вода (365 ml), което е придружено от екзотермична реакция до 28°C. Фазите се разделят и водната фаза се промива с толуен (95 ml). Органичната фаза се промива с вода (315 ml) и се концентрира при понижено налягане. Добавят се толуен (46 ml) и метанол (60 ml) и след това палатин/въглерод (5%, 50% влажност (вода), 3.1603 g, 0.7426 mmol, 0.00469 eq.) и сместа се уплътнява на вибратор на Пар. Прилага се водородно налягане (40 psi, 1 psi = 6.895 kN/m²), което се поддържа при разбъркване 42 min. След това, катализаторът се отстранява чрез филтруване при понижено налягане и се промива с толуен (60 ml). Към филтрат се добавя хептан (150 ml) и получената суспензия се концентрира при понижено налягане. Добавя се хептан (300 ml) и утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с хептан и се суши, като се получава съединението, посочено в заглавието, BETX (неподвижната фаза е 4.6 x 250 mm Zorbax RX C-8 колона; подвижната фаза е ацетонитрил (650 ml), триетиламин (1.85 ml), оцетна киселина (1.30 ml) и вода, достатъчно количество до 1,000 ml; скорост на потока = 3.0 ml/min; УВ детектиране при 254 nm) RT = 1.08 min, > 99.3 площ); ЯМР (пиридин-D₅) 2.95-2.98, 3.80-3.83, 5.38, 6.68, 6.78 и 6.90 δ ; СМР (пиридин-D₅) 52.43, 67.33, 103.31, 110.63, 121.29, 130.80, 146.23 и 157.72 δ .

Получаване 2. N-карбометокси-3-флуоро-4-морфолинил-анилин (IX)

3,4-дифлуоронитробензен (Получаване 1, 24.967 g, 156.94 mmol) се добавя към смес на морфолин (60.0 ml, 688 mmol, 4.38 eq.) в

ТХФ (30 ml) при -6°C . Сместа се оставя да се затопли до 10°C за 2 h, след което се поддържа при температура 10°C в продължение на 1/2 h. Добавя се смес от монохидрат на лимонена киселина (75 g, 357 mmol, 2.27 eq.) и вода (365 ml), което е придружено от екзотермична реакция до 28°C . Фазите се разделят и водната фаза се промива с толуен (95 ml). Органичната фаза се промива с вода (315 ml), промивните води се екстрахират с толуен (95 ml) и се концентрират при понижено налягане. Добавят се толуен (76 ml) и метанол (60 ml) и след това паладий/въглерод (5%, 50% влажност (вода), 3.1370 g, 0.7371 mmol, 0.00470 eq.) и сместа се уплътнява на вибратор на Пар. Прилага се водородно налягане (40 psi, 1 psi = 6.895 kN/m²), което се поддържа при разбъркване в продължение на 4.5 h. След това, катализаторът се отстранява чрез филтруване при понижено налягане и се промива с толуен (100 ml). Сместа се охлажда до 2°C и се добавя смес от воден калиев карбонат (47%, 17.1 ml, 85 mmol, 0.54 eq.) и вода (150 ml). Добавя се метилхлороформиат (16.4 ml, 212 mmol, 1.35 eq.), като температурата се поддържа около $3-3.5^{\circ}\text{C}$. Получената суспензия се оставя да се затопли до $20-25^{\circ}\text{C}$ и се разбърква 17 h. Сместа се затопля до 75°C , като се получава разтвор, който се охлажда до 46°C , добавя се хептан (333 ml), сместа се охлажда до 0°C , утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с хептан (100 ml, охладен до 5°C), след това с вода (230 ml, охладена до 5°C) и се суши, като се получава съединението, посочено в заглавието, ТСХ (силикагел; метанол/метилхлорид, 5/95) $R_f = 0.74$ (едно петно); ЯМР (CDCl_3) 3.03, 3.76, 3.86, 6.75, 6.87, 6.98, 7.27; СМР (CDCl_3) 51.18, 52.42, 67.03, 107.81, 114.56, 119.00, 133.25, 135.77, 154.07, 155.70.

Получаване 3. 3-флуоро-4-морфолинил-фенилизотианат (XIV)

Смес от 3-флуоро-4-морфолиниланилин (Получаване 1, 12.01 g, 61.21 mmol) в метилхлорид (100 ml) се добавя към смес на фосген (1.93 M в толуен, 63.4 ml, 122.4 mmol, 2.00 eq.) в р-хлоротолуен (60 ml) за 15 min, като температурата се поддържа от около -12 до 3°C . Материалът се изплаква с метилхлорид (30 ml). Сместа се затопля до 130°C при атмосферно налягане със съпътстваща дестилация на метилхлорид, фосген, толуен и хло-

родоводород - газ в алкален скруббер. Сместа се охлажда до 25°C и се филтрува. Утайката се промива с метилхлорид (3 x 15 ml). Филтратът се концентрира при понижено налягане. Към концентрирания филтрат се добавя хептан (200 ml) и получената суспензия се охлажда до -32°C . Продуктът се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с хептан, охладен до -30°C и се суши в азотен поток, като се получава съединението, посочено в заглавието, ВЕТХ (неподвижната фаза е 4.6 x 250 mm Zorbax RX C-8 колона; подвижната фаза е ацетонитрил (650 ml), триетиламин (1.85 ml), оцетна киселина (1.30 ml) и вода, достатъчно количество до 1,000 ml; скорост на потока = 3.0 ml/min; УВ детектиране при 254 nm) RT = 1.08 min. След извеждане като N-карбометокси-3-флуоро-4-морфолиниланилин чрез разтваряне в метанол; ЯМР (CDCl_3) 3.05 и 6.78-6.89 δ ; СМР (CDCl_3) 50.90, 66.89, 113.11, 119.15, 120.83, 124.67, 138.06 и 155.40; MS (EI), m/z (относителна интензивност) 222 (37) и 164 (100).

Пример 1. (S)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (V)

Добавя се (S)-епихлорохидрин (III, 44.978 g, 486.1 mmol, 98.9% енантиомерен излишък, 99.3% химическа чистота) към смес от бензалдехид (I, 50.0 ml, 492 mmol, 1.012 eq.), етанол (163 ml) и воден амоняк (II, 29.8 тегл.%, 50 ml, 787.4 mmol, 1.62 eq.) при 18°C за 10 min, придружено от екзотермична реакция до 22°C . С реакционната смес протича екзотермична реакция до 34°C в продължение на 1.5 h, затопля се до 42°C , разбърква се при $20-25^{\circ}\text{C}$ в продължение на 20.5 h, след което се затопля до 74°C и веднага се охлажда. Сместа се концентрира при понижено налягане, като се получава (S)-1-бензиламино-3-хлоро-2-пропанол (IVA). Към концентрата се добавят вода (382 ml) и солна киселина (37.7 тегл.%, 76.2 ml, 938 mmol, 1.93 eq.) и сместа се разбърква при $20-25^{\circ}\text{C}$ в продължение на 2 h. Добавя се толуен (150 ml) и фазите се разделят. Органичната фаза се промива с вода (15 ml) и събраните промивни води се промиват с толуен (2 x 150 ml), всеки органичен екстракт се подлага на обратна екстракция с вода (15 ml). Събраните водни екстракти се концентрират при понижено налягане. Към концентрата се добавя етанол (200 ml) и сместа се концентрира при понижено налягане. Към концентрата

се добавя етанол (300 ml) и сместа се затопля до температурата на кипене. Сместа се охлажда до -30°C и утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с етанол с температура -30°C (2 x 60 ml) и се суши в азотен поток, като се получава бяло твърдо вещество с т.т. $132-141^{\circ}\text{C}$; ЯМР (CD_3OD) 2.96, 3.21, 3.57-3.64 и 4.03-4.098; СМР (CD_3OD) 43.52, 46.91 и 68.728; МС (Cl , NH_3), m/z (относителна интензивност) 129 (24), 127 (69), 112 (61), 110 (100); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -22$ ($c = 1.00$, H_2O).

Пример 2. (S)-1-ацетамидо-2-хидрокси-3-хлоропропан (VIIIА)

Добавя се триетиламин (10.5 ml, 75.3 mmol, 1.11 eq.) към суспензия на (S)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (V, пример 1, 9.938 g, 68.059 mmol) в ТХФ (80 ml) при -40°C и сместа се разбърква 5 min при -40°C . След това се добавя оцетен анхидрид (6.78 ml, 71.86 mmol, 1.056 eq.) при -40°C и сместа се затопля до $20-25^{\circ}\text{C}$ в продължение на 1.5 h. Утайката се отстранява чрез филтруване при понижено налягане и се промива с ТХФ. Филтратът се обработва с магнезол (5.69 g), който се отстранява чрез филтруване при понижено налягане и се промива с ТХФ (2 x 60 ml). Филтратът се концентрира при понижено налягане. Концентратът се пречиства чрез флашхроматография (силикагел; градиентно елуиране със 75-100% етилацетат/циклохексан), при което се получава съединението, посочено в заглавието.

ЯМР (CDCl_3) 2.03, 3.32, 3.50-3.57, 3.55, 3.91-4.13, 5.01 и 7.098; СМР (CDCl_3) 23.00, 43.31, 46.52, 70.65 и 172.40 δ ; МС (Cl , NH_3), m/z (относителна интензивност) 171 (41.6), 169 (100), 154 (22.4), 152 (48.1); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -7.44$ ($c = 1.00$, H_2O).

Пример 3. ($\pm$)-1-ацетамидо-2-ацетокси-3-хлоропропан (VIIIС)

Добавя се оцетен анхидрид (13 ml) към рядка суспензия на ($\pm$)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (($\pm$)-V, пример 5, 5.0110 g, 34.317 mmol) в пиридин (20 ml), като температурата се поддържа в границите от $20-50^{\circ}\text{C}$. Сместа се разбърква 18 h при $20-25^{\circ}\text{C}$, след което се добавя вода (14 ml), съпроводено с отделяне на топлина до 65°C . Сместа се концентрира при понижено налягане и се добавя вода (50 ml). рН се довежда до 0.89 със солна киселина (37.7%, 1.467 g, 15.17 mmol, 0.442 eq.) при 0°C . Сместа се екстрахира с метиленхло-

рид (4 x 50 ml), екстрактите се сушат над натриев сулфат и се концентрират при понижено налягане. Добавят се етилацетат (20 ml) и хептан (20 ml), в сместа се зараждат кристали, след което към получената суспензия се добавя хептан (40 ml). Утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с хептан и се суши като се получава съединението, посочено в заглавието, с т.т. $68.0-69.5^{\circ}\text{C}$; ТСХ (силикагел; етилацетат, йодсъдържащи дървени въглища) $R_f = 0.39$ (едно петно);

ЯМР 2.00, 2.21, 3.52, 3.62, 3.70, 5.10 и 6.33 δ ; СМР 20.93, 23.10, 40.47, 43.53, 71.95, 170.45 и 170.718; МС (Cl , NH_3), m/z (относителна интензивност) 213 (36), 211 (100), 196 (18) и 194 (53).

Пример 4. (S)-1-фталимида-3-хлоро-2-пропанол (S)-(IVC)

Добавя се (S)-епихлорохидрин (III, 98.9% енантиомерно чист, 99.3% химическа чистота, 4.9605 g, 53.61 mmol) към суспензия на калиев фталимид (VI, 5.031 g, 27.161 mmol, 0.507 eq.) и фталимид (VI, 11.836 g, 80.45 mmol, 1.5006 eq.) в ДМф (32 ml) и сместа се разбърква при 50°C в продължение на 4.5 h. Сместа се добавя към метиленхлорид (50 ml) и се добавя вода (50 ml). Твърдите вещества се отстраняват чрез филтруване при понижено налягане и се промиват с метиленхлорид (20 ml). Събраните органични вещества се промиват с вода (50 ml) и водните промивни води се екстрахират обратно с метиленхлорид (50 ml), след добавяне на вода (25 ml). Събраните органични екстракти се сушат над натриев сулфат и се насищат с хлороводороден газ при 6°C . Добавя се вода (100 ml) и фазите се разделят. Водната фаза се промива с метиленхлорид (2 x 50 ml) и събраните органични фази се сушат над натриев сулфат. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане и се добавя толуен (77 ml). Сместа се концентрира при понижено налягане до 31 g чисто тегло и се добавят толуен (50 ml) и хептан (75 ml). Твърдите вещества се отфилтруват и се промиват с толуен/хептан (1/1, 20 ml). Филтратът се концентрира при понижено налягане до 17 g чисто тегло, добавя се хептан (100 ml) и сместа се концентрира при понижено налягане до 15 g чисто тегло. Добавят се хептан (100 ml) и метиленхлорид (100 ml) и сместа се концентрира при понижено наля-

гане до 130 g чисто тегло. Твърдите вещества се отфилтруват и се промиват с хептан/метиленхлорид (2/1, 3 x 15 ml). Филтратът се концентрира при понижено налягане до 11 g чисто тегло и се добавят толуен (90 ml) и след това хептан (400 ml). След това, получената суспензия се охлажда до -20°C и продуктът се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с хептан и се суши, като се получава непречистено твърдо вещество. След флашхроматография на непречистеното твърдо вещество (силикагел; градиентно елуиране с 15-45% етилацетат/циклохексан) се получава съединението, посочено в заглавието като аналитична проба.

ЯМР 3.11, 3.62, 3.68, 3.87, 3.95, 4.14-4.20, 7.70-7.76 и 7.82-7.88 δ ; СМР 41.61, 47.27, 69.68, 123.53, 131.83, 134.26 и 168.65 δ ; MS (Cl, NH₃), M/Z (относителна интензивност) 259 (1.4), 257 (17), 242 (011), 240 (0.31), 221 (100); $[\alpha]_D^{25} = -33$ (C = 0.712, CHCl₃). ЯМР на изходното естерно производно показва, че продуктът има енантиомерна чистота 96.2% при сравнение с ЯМР на изходния естер на рацемата.

Пример 5. ($\pm$)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид ($\pm$)-(V)

Суспензия на ($\pm$)-1-фталимида-3-хлоро-2-пропанол (IVC, 40.018 g, 166.98 mmol) в солна киселина (37.5 тегл. %, 79 ml, 968 mmol, 5.80 eq.) и вода (80 ml) се разбърква 5 h при 109°C. Сместа се охлажда до 22°C и утайката се отстранява чрез филтруване при понижено налягане и се промива с вода (40 ml). Филтратът се концентрира при понижено налягане до чисто тегло 26 g и се добавя етанол (100 ml). Сместа се затопля до 75°C, като се получава разтвор, който се охлажда до -12°C и получената утайка се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с етанол, изстуден до -12°C и се суши, като се получава съединението, посочено в заглавието с т.т. 101-104°C; ЯМР (CD₃OD) 2.96, 3.21, 3.57-3.64 и 4.03-4.09 δ ; СМР (CD₃OD) 43.54, 46.95 и 68.71 δ ; MS (Cl, NH₃), M/Z (относителна интензивност) 129 (12), 127 (39), 112 (56), 110 (100).

Пример 6. (S)-N-карбо(1-ацетамидо-3-хлоро-2-пропокси)-3-флуоро-4-морфолинила-нилин ((S)-XV)

Ацетилхлорид (0.3297 g, 4.20 mmol, 1.019 eq.) се добавя към суспензия на (S)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (V,

пример 1, 0.6020 g, 4.12 mmol) и триетиламин (1.26 ml, 9.04 mmol, 2.19 eq.) в ацетонитрил (70 ml) при -40°C. След това, сместа се затопля до 3-6°C, разбърква се няколко часа, затопля се до 22°C и се добавя 3-флуоро-4-морфолинилфенилизоцианат (XIV, Получаване 3, 1.0152 g, 4.568 mmol, 1.108 eq.). Сместа се затопля до 64°C, разбърква се 10 min, след което се концентрира при понижено налягане до около 25 ml. След това се добавя 3-флуоро-4-морфолинилфенилизоцианат (XIV, 0.0907 g, 0.408 mmol, 0.09887 eq.) и сместа се разбърква при 65°C в продължение на 17 h. Добавя се пентанол (1.34 ml, 12.33 mmol, 2.99 eq.) и сместа се разбърква при 65°C 1.7 h. Добавя се вода (5 ml) и сместа се охлажда до -4°C. Добавят се вода (38 ml) и хептан (30 ml), сместа се затопля до 15°C и се разбърква 1 h. Получената утайка се събира чрез филтруване при понижено налягане и се промива с хептан и вода, суши се като се получава твърдо вещество. Филтратът се концентрира при понижено налягане до 50 ml общ обем и утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с вода (10 ml) и хептан (10 ml) и се суши като се получава кафяво масло. Порция от първото твърдо вещество (0.9404 g) и от второто твърдо вещество (0.4018 g) се разтваря в ацетонитрил (15 ml) при 76°C, след това се охлажда до -10°C и утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с ацетонитрил, изстуден до -10°C и се суши, при което се получава съединението, посочено в заглавието, BETX (неподвижната фаза е 4.6 x 250 mm Zorbax RX C-8 колона; подвижната фаза е ацетонитрил (650 ml), триетиламин (1.85 ml) и оцетна киселина (1.30 ml) и достатъчно количество вода до 1,000 ml; скорост на потока = 3.0 ml/min; УВ детектиране при 254 nm) = 92.3% площ).

Пример 7. (S)-N-карбо(1-ацетамидо-3-хлоро-2-пропокси)-3-флуоро-4-морфолинила-нилин ((S)-XV)

Смес от (S)-1-ацетамидо-3-хлоро-2-пропанол (VIIIa, пример 2, 1.024 g, 6.754 mmol, 1.00 eq.) и 3-флуоро-4-морфолинил-фенилизоцианат (XIV, Получаване 3, 1.6756 g, 7.539 mmol, 1.12 eq.) в ацетонитрил (25 ml) се разбърква при 60°C в продължение на 46 h. Получената суспензия се охлажда до -13°C, утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с ацетонитрил, охладен

до -13°C (20 ml) и се суши, като се получава съединението, посочено в заглавието.

ЯМР (DMSO-d₆) 1.83, 2.93, 3.2-3.5, 3.73, 3.78, 3.88, 4.99, 6.97, 7.20, 7.36, 8.07 и 9.80 δ; СМР (DMSO-d₆) 22.42, 39.6, 44.71, 50.77, 5 66.15, 71.81, 106.49, 114.23, 119.21, 134.18, 134.59, 152.57, 154.65 и 169.67 δ; MS (Cl, NH₃), M/Z (относителна интензивност) 376 (27.0), 374 (85.9), 339 (12.2), 338 (80.8) и 223 (17.2); [α]_D²⁵ = -4.08 (C = 0.930, ДМФ).

Пример 8. (S)-N-[[3-флуоро-4-(4-морфолинилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид ((S)-X)

Разтвор на натриев трет.-бутоксид (0.0854 g, 0.889 mmol, 1.05 eq.) в етанол (0.60 ml) се до- 15 бавя към суспензия на (S)-N-карбо(1-ацетамидо-3-хлоро-2-пропокси)-3-флуоро-4-морфолиниланилин ((S)-(XV), пример 7, 0.3176 g, 0.850 mmol) в етанол (4.6 ml) при 65°C и се промива с етанол (0.50 ml). Сместа се разбърква 28 min 20 и се охлажда до 0°C. Добавя се монохидрат на лимонена киселина (0.1943 g, 0.925 mmol, 1.09 eq.) и получената суспензия се концентрира при понижено налягане до 1.30 g чисто тегло. Добавят се вода (10 ml) и метиленхлорид (10 ml), 25 фазите се разделят и водната фаза се промива с метиленхлорид (2 x 10 ml). Събраните органични фази се сушат над натриев сулфат и се концентрират при понижено налягане до получаване на твърдо вещество. Последното се раз- 30 тваря в етилацетат (8.4 ml) при 70°C, разтворът се охлажда до 50°C, прибавят се зародишни кристали, отново се охлажда до -28°C, утайката се събира чрез филтруване при понижено налягане, промива се с етилацетат, предвари- 35 телно изстуден до -30°C и се суши, като се получава съединението, посочено в заглавието. BETX (100.7 тегл.%, 99.9% площ).

ЯМР (CDCl₃) 2.04, 3.04, 3.65, 3.77, 3.86, 4.02, 4.74-4.82, 6.80, 6.91, 7.06 и 7.42 δ; СМР (CDCl₃) 22.99, 41.88, 47.64, 50.96, 66.94, 72.08, 107.55, 113.98, 118.83, 132.93, 136.55, 154.55, 155.44 и 171.40 δ; MS (EI), M/Z (относителна интензивност) 337 (16.9), 293 (74.4), 234 (37.5), 209 (100); [α]_D²⁵ = -15.8 (C = 0.903, ета- 45 нол).

Пример 9. (S)-N-[[3-флуоро-4-(4-морфолинилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (IV)

Като се следва принципно процедурата от 50 пример 8 и се направят незначителни изменения се получава съединението, посочено в заглавието.

ЯМР 2.02, 3.04, 3.65, 3.77, 3.86, 4.02, 4.74-4.82, 6.74, 6.91, 7.06 и 7.42 δ; СМР 23.02, 41.89, 47.65, 50.97, 66.87, 72.06, 107.48, 114.01, 118.76, 132.85, 136.48, 154.52, 155.38 и 171.34 δ; MS (Cl, NH₃), M/Z (относителна интензивност) 338 (100), 294 (86.8); [α]_D²⁵ = -15.2 (C = 0.783, етанол).

Пример 10. (±)-N-(2-хидрокси-3-хлоро)ацетамид (VIIIa)

Към суспензия на (±)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (V, пример 5, 47.71 g, 326.74 mmol) в ТХФ (381 ml) се добавя при -40°C триетиламин (36.496 g, 360.67 mmol, 1.104 eq.), следван от оцетен анхидрид (35.007 g, 342.90 mmol, 1.049 eq.), като температурата се поддържа <-30°C. Сместа се разбърква 15 min при 30°C, след което се оставя да се затопли до 20°C в продължение на 1 h. Сместа се разбърква при 20-25°C в продължение на 3 h, след което утайката се отстранява чрез вакуумно филтруване през средна фрита и се промива с ТХФ (175 ml). Филтратът се концентрира при понижено налягане и се добавя толуен (195 ml). Сместа се концентрира при понижено налягане и се добавя толуен (250 ml). Сместа се концентрира при понижено налягане и се добавят толуен (250 ml), метанол (40 ml) и етилацетат (10 ml). Сместа се изстудява до -20°C, добавят се зародишни кристали и след това хептан (200 ml) при -30°C, сместа се охлажда до -33°C и утайката се събира чрез вакуумно филтруване, промива се с хептан (100 ml) и се суши. Това твърдо вещество (44.818 g) се разтваря в толуен (250 ml) и метанол (120 ml) и се концентрира при понижено налягане. Сместа се охлажда до -30°C, добавят се зародишни кристали и хептан (180 ml) и утайката се събира чрез вакуумно филтруване при -30°C, промива се с хептан (100 ml) и се суши, като се получава твърдо вещество, т.т. 50.1-52.3°C; ТСХ (силикагел; метанол/метиленхлорид (5/95), йодсъдържащ въглен). R_f = 0.23 (открива се единично по-полярно петно като 1.1 тегл.% триетиламониев ацетат чрез ЯМР); ЯМР (CDCl₃) 2.03, 3.33, 3.54, 3.95, 4.73 и 6.93δ; СМР (CDCl₃) 23.01, 43.32, 46.48, 70.72 и 172.37 δ; MS (Cl, NH₃), m/z (относителна интензивност) 154 (34), 152 (100).

Пример 11. (±)-глицидилацетамид (VIIIb)

Към разтвор на (±)-1-ацетамидо-3-хлоро-2-пропанол (V, пример 10, 10.344 g, 68.24

mmol) в ТХФ (21 ml) се добавя при -40°C разтвор на калиев трет.-бутоксид в ТХФ (1.0 M, 65 ml, 65 mmol, 0.95 eq.). Сместа се затопля до -20°C и се разбърква 15 min, след което се охлажда до -37°C и се добавя силикагел (18.5 g). Твърдите вещества се отстраняват чрез вакуумно филтруване и се промиват с етилацетат (1,000 ml). Филтратът се концентрира и утайката се отстранява чрез вакуумно филтруване. Филтратът се концентрира и се добавя хептан (50 ml). В сместа се добавят зародишни кристали, обработка се акустично и утайката се събира чрез вакуумно филтруване, промива се с хептан и се суши в азотен поток, като се получава съединението, посочено в заглавието. Т. т. 34.6-37.3°C; ТСХ (силикагел; метанол/метиленхлорид (5/95), йодсъдържащ въглен). R_f = 0.24; ЯМР 2.01, 2.59, 2.80, 3.10-3.13, 3.24-3.29, 3.7-3.9, 6.198; СМР 23.07, 40.67, 45.19, 50.61 и 170.54 δ .

Пример 12. (S)-N-[[3-(3-флуоро-4-морфолинилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (IV)

Към разтвор на ($\pm$)-глицидилацетамид (VIIIb, пример 11, 0.1571 g, 1.365 mmol) в ТХФ (1.63 ml) при -78°C се добавя N-карбометокси-3-флуоро-4-морфолиниланилин (IX, Получаване 2, 0.4358 g, 1.71 mmol, 1.26 eq.) и литиев трет.-бутоксид (0.1267 g, 1.583 mmol, 1.16 eq.). След това, реакционната смес се разбърква при от 0 до 11°C в продължение на 17.5 h, в който момент ВЕТХ показва 80% добив на ($\pm$)-N-[[3-(3-флуоро-4-морфолинилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (време на задържане = 0.97 min; метод В; неподвижна фаза: 4.6 X 250 mm Zorbax RX C-8 колона; подвижна фаза: 650 ml ацетонитрил, 1.85 ml триетиламин, 1.30 ml оцетна киселина, достатъчно вода до 1000 ml; скорост на потока: 3.0 ml/min; УВ детектиране при 254 nm). Съединението, посочено в заглавието се изолира по

познати на специалиста в тази област методи.

Пример 13. (S)-N-[[3-(3-флуоро-4-морфолинилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (X)

Етап А. (S)-N-(2-хидрокси-3-хлоро)ацетамид (VIIIa)

Като се следва принципно процедурата от пример 10 и се направят незначителни изменения, но се излезе от (S)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (V, пример 1), се получава съединението, посочено в заглавието.

Етап Б. (S)-глицидилацетамид (VIIIb)

Като се следва принципно процедурата от пример 11 и се направят незначителни изменения, но се излезе от (S)-N-(2-хидрокси-3-хлоро)ацетамид (VIIIa, етап А), се получава съединението, посочено в заглавието.

Етап В. (S)-N-[[3-(3-флуоро-4-морфолинилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (X)

Като се следва принципно процедурата от пример 12 и се направят незначителни изменения, но се излезе от (S)-глицидилацетамид (VIIIb, етап Б), се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 14. (S)-1-ацетамидо-2-ацетокси-3-хлоропропан (VIIIc)

Като се следва принципно процедурата от пример 3 и се направят незначителни изменения, но се излезе от (S)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (V, пример 1), се получава съединението, посочено в заглавието.

Пример 15. (S)-1-амино-3-хлоро-2-пропанол хидрохлорид (S)-(V)

Като се следва принципно процедурата от пример 5 и се направят незначителни изменения, но се използва (S)-1-фталимидо-3-хлоро-2-пропанол (S)-(IVc, пример 4), се получава съединението, посочено в заглавието.

CXEMA A

+



+

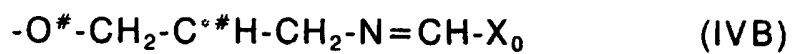
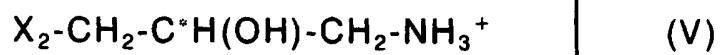
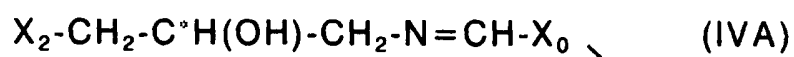
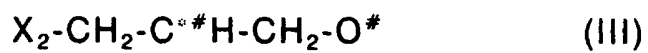
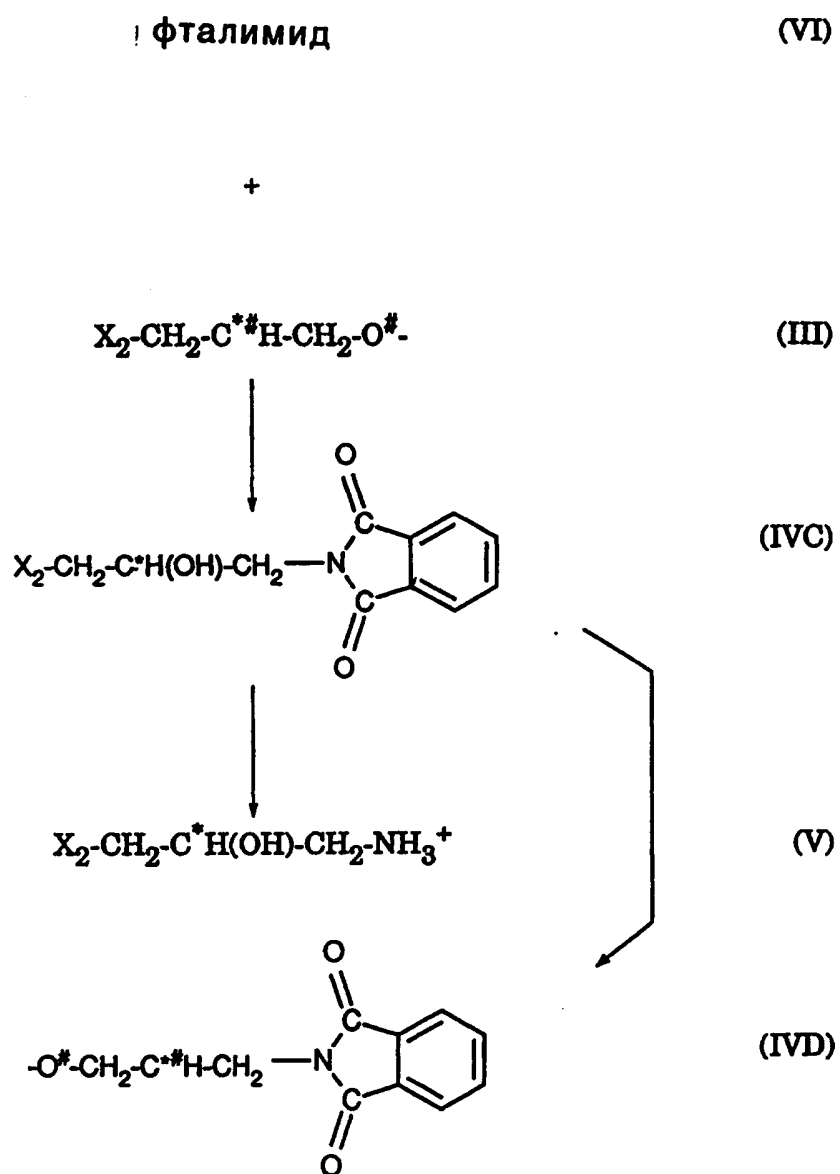
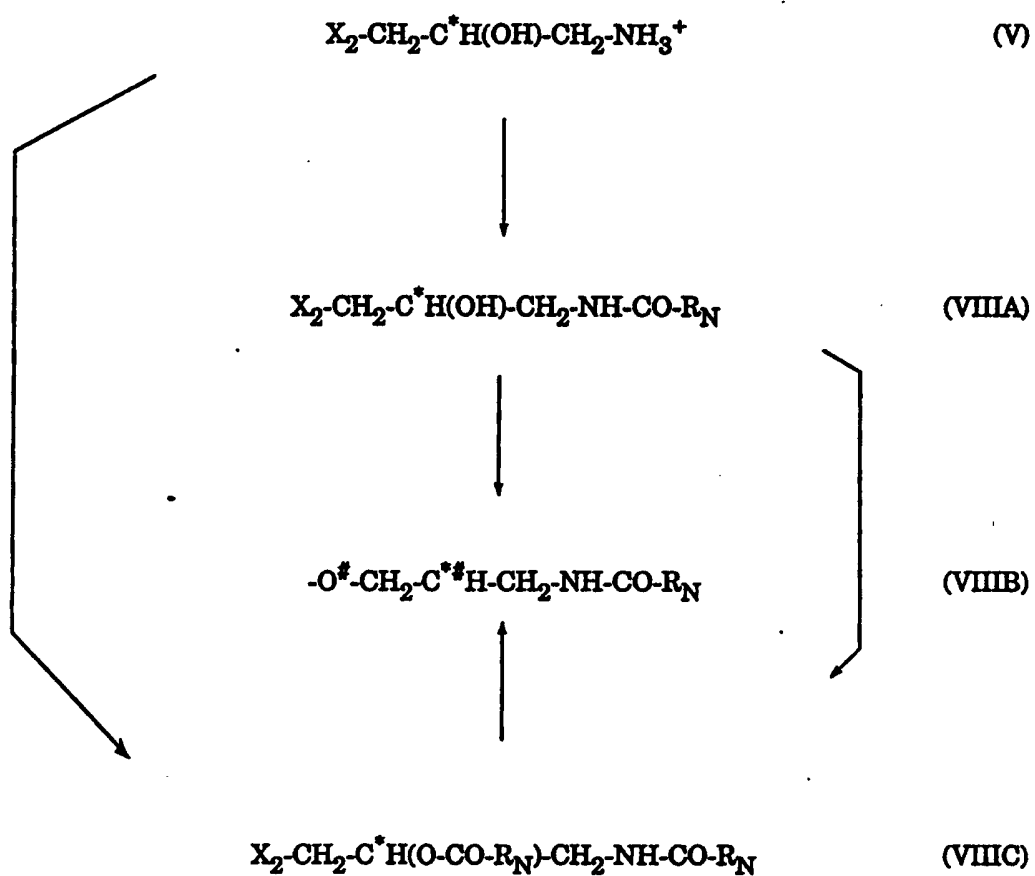


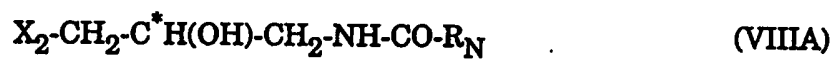
СХЕМА В

CXEMA C

CXEMA D



+



or

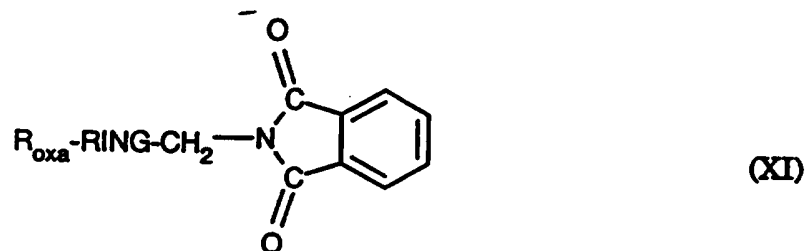
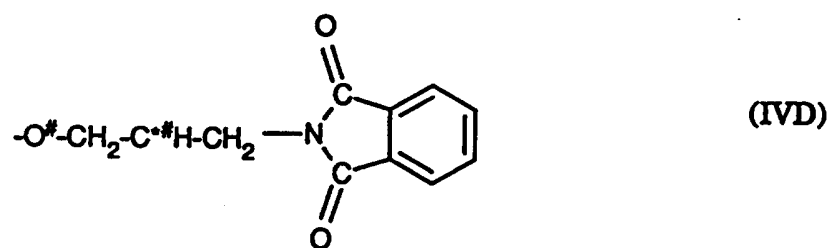
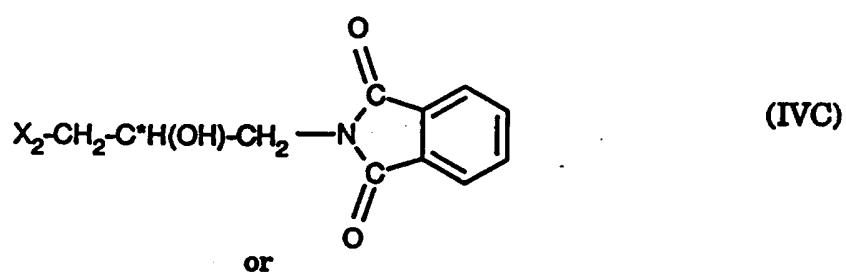


or



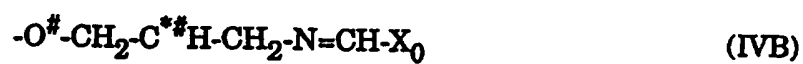
CXEMA E

+

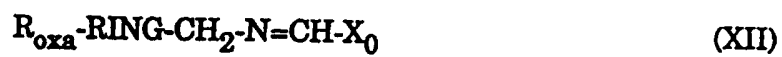


CXEMA F

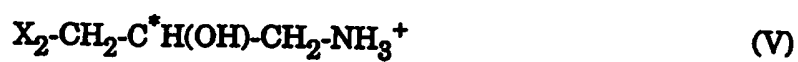
or



+



CXEMA G

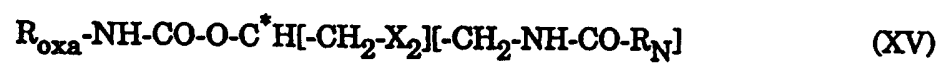
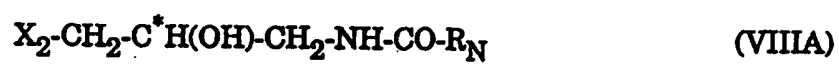


+



CXEMA H

+



CXEMA I

+

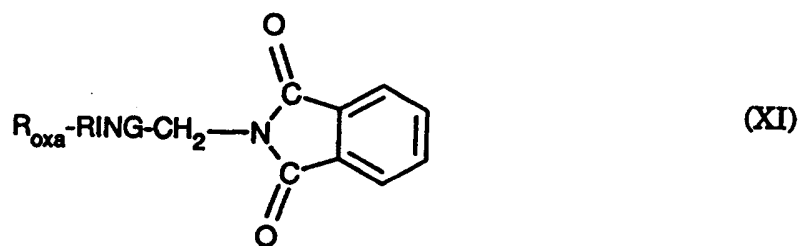
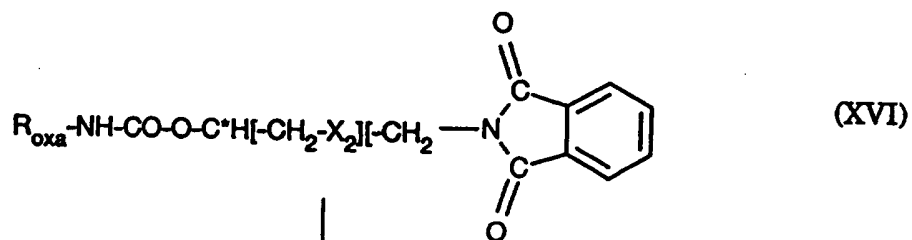
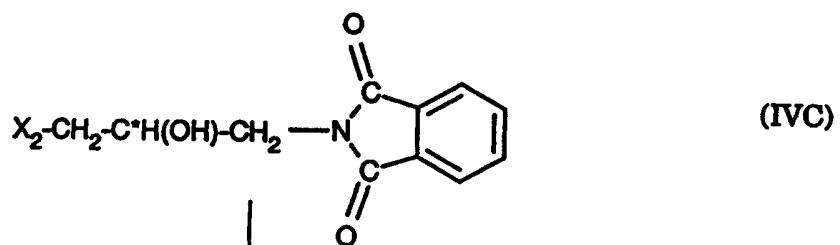
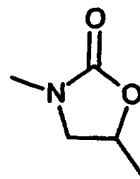


СХЕМА J

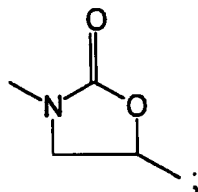
5
ПРЪСТЕН означава

Патентни претенции

1. Метод за получаване на (S)-оксазолидинон-CH₂-NH-CO-R_N с формула



в която пръстен означава



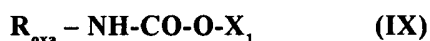
R_N е C₁-C₅ алкил;

R_{оха} е фенил, заместен с един -F и една заместена аминогрупа;

характеризиращ се с това, че се състои

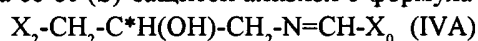
в

(1) контактуване на карбамат с формула



в която X₁ означава C₁-C₂₀ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, фенил, евентуално заместен с един или два C₁-C₃ алкила, F, Cl, Br, I; CH₂=CH-CH₂-; CH₃-CH=CH-CH₂-; (CH₃)₂-CH=CH-CH₂-; CH₂=CH-; C₆H₅-CH=CH-CH₂-; C₆H₅-CH₂- евентуално заместен във фенила с един или два -Cl, C₁-C₄ алкил, -NO₂, -CN, -CF₃, 9-флуоренилметил; (Cl)₃C-CH₂-; 2-триметилсилилетил; C₆H₅-CH₂-CH₂-; 1-адамантил; (C₆H₅)₂-CH-; CHC≡C-C(CH₃)₂-; 2-фуранилметил, изоборнил, -H;

R_{оха} има посочените по-горе значения; със съединение, избрано от група, състояща се от (S)-защитен алкохол с формула



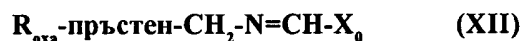
в която X₀ означава -фенил, о-хидрокси-фенил, о-метоксифенил, p-метоксифенил,

X₂ означава -Cl, -Br, p-CH₂-C₆H₄-SO₂-; m-NO₂-C₆H₄-SO₂-;

и (S)-3-въглерод защитен епоксид с формула



в която # означава, че маркираните с (#) атоми са свързани един с друг, в резултат на което се получава пръстен, X₀ има посочените по-горе значения, в присъствието на литиев катион и основа, чиято конюгирана киселина има pK_a над около 8, за да се получи (S)-защитен оксазолидинон с формула

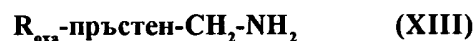


25

в която X₀ и R_{оха} имат посочените по-горе значения;

(2) контактуване на реакционната смес от етап (1) с водна киселина, за да се получи един свободен от (S)-оксазолидинон амин с формула (XIII) и

30



(3) контактуване на продукта от етап (2) с ацилиращо средство от групата, състояща се от киселинен анхидрид с формула O(CO-R_N)₂, в която R_N има посочените по-горе значения или с киселинен халогенид с формула R_N-CO-X₄, където X₄ е Cl или Br и където R_N има посочените по-горе значения и три(алкил)амин, където алкилът е C₁-C₅ алкил и R_{оха} има посочените по-горе значения.

40

2. Метод за получаване на (S)-R_{оха}-пръстен-CH₂-NH-CO-R_N (X) съгласно претенция 1, в която R_{оха} е 3-флуоро-4-[4-(бензилоксикарбонил)-1-пиперазинил]фенил; 3-флуоро-4-(4-морфолинил)фенил и 3-флуоро-4-(хидроксиацетилпиперазинил)фенил.

45

3. Метод за получаване на (S)-R_{оха}-пръстен-CH₂-NH-CO-R_N (X) съгласно претенция 1, в която R_N е C₁-алкил.

50

4. Метод за получаване на (S)-R_{оха}-пръс-

тен- $\text{CH}_2\text{-NH-CO-R}_N$ (X) съгласно претенция 1, в която X_0 означава -фенил или о-хидроксифенил.

5. Метод за получаване на (S)- $\text{R}_{\text{оха}}$ -пръстен- $\text{CH}_2\text{-NH-CO-R}_N$ (X) съгласно претенция 1, в която X_1 означава -H.

6. Метод за получаване на (S)- $\text{R}_{\text{оха}}$ -пръстен- $\text{CH}_2\text{-NH-CO-R}_N$ (X) съгласно претенция 1, в която X_2 означава -Cl.

7. Съединение, избрано от групата, състояща се от (S)-защитен алкохол с формула



в която X_0 означава -фенил, о-хидроксифенил, о-метоксифенил, р-метоксифенил, X_2 означава -Cl, -Br, $p\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$; $m\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Редактор: В. Алтаванова

Пор. № 43128

Тираж: 40 СР