

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 64733 B1

(51) Int. Cl. (2006)

C 07 D 209/00, 491/00



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 108906/2004

(22) Заявено на 30.03.1999

(24) Начало на действие
на патента от: 15.10.1997

Приоритетни данни

(31) 08/732,024 (32) 16.10.1996 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 30.11.2000

(45) Отпечатано на 31.01.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 31.01.2006

(56) Информационни източници:
US 5284769

(62) Разделена заявка от рег. № 103296

(73) Патентоприитежател(и):

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.,
COLLEGEVILLE, LEGAL/PATENTS,
MAIL STOP 3C43, P. O. BOX 5093
PENNSYLVANIA (US)

(72) Изобретател(и):

Michael O'Brian, Berwyn, Pennsylvania (US)
Patrick Leon, Tassin-la-Demi-Lune
Denis Largeau, Taluyers (FR)
Matthew Powers, Barto, Pennsylvania (US)
Thierry Durand, Challes Les Eaux (FR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Олга Русева Сиракова, 1113 София,
ул. "Ген. Щерю Атанасов" 5

(86) № и дата на РСТ заявка:

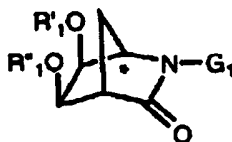
PCT/US1997/018365, 15.10.1997

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO1998/016510, 23.04.1998

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛАКТАМ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на лактам, който ще намери приложение в химическата и фармацевтичната промишленост. По метода се получава лактам с формула



в която R'_1 и R'_2 независимо един от друг са ацил или ароил, или заедно образуват възможно заместен метилен и G_1 е водород или аминозащитна група. Методът включва окисляване на бис О-защитен 1R-2-азадихидроксибицикло[2.2.1]-хептаново съединение с формула



с от около 0,1 до около 1% mol RuO_2 или негов хидрат в присъствие на около 3 ек. оксидант, до получаване на лактам в енантиомерен излишък, по-голям от или равен на около 95%. По метода RuO_2 присъства в количество от около 0,5% mol. Лактамовото съединение се получава в енантиомерен излишък, по-голям от или равен на 99%.

3 претенции

BG 64733 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛАКТАМ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на лактам, който ще намери приложение в химическата и фармацевтичната промишленост.

Предшестващо състояние на техниката

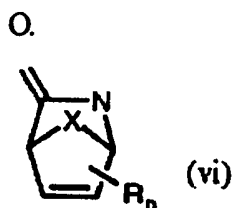
Известно е от US 5.284.769 лактамово съединение, получаването му и приложението му за получаване на фармацевтично активни агенти.

Известно е от J. Chen et al., Tet. Lett., 30, 5543 (1989) лактамово съединение, получаването му и приложението му за получаване на съединение, активно като аденозинов агонист.

Известно е от C. K.-F. Chui, Syn. Comm., 26 (3), 577 (1996) разделяне на смес на диастереомери на бициклохептанамини с формули (i) и (ii) при използване на L-добензоилвинена киселина, т.е. посредством фракционна кристализация.

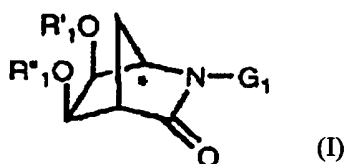


Известно е от US 5,284,769 ензимното разделяне на лактам с формула до получаване на енантиомерите на лактама. В US 5,284,769 не са описани начините за разделяне на бис-хидроксиланите продукти на лактама (vi).



Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до метод за получаване на лактам с формула I



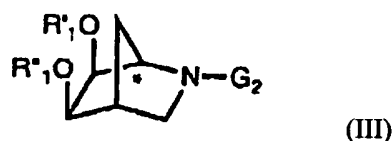
в която R' и R'', независимо един от друг са ацил или ароил или заедно образуват възможно заместен метилен и G₁ е водород или amino защитна група и включва окисляване на бис O-защитен 1R-2-азадихидроксибицикло[2.2.1]-хептаново съединение с формула II



с от около 0.1 мол.% до около 1 мол.% RuO₂ или негов хидрат в присъствие на около 3 еквивалента оксидант, до получаване на лактам в енантиомерен излишък по-голям от или равен на 95 %. При метода съгласно изобретението RuO₂ присъства в количество от около 0.5 мол.%.

При метода съгласно изобретението лактамовото съединение се получава в енантиомерен излишък по-голям от или равен на 99%.

Вариант на изпълнение на настоящето изобретение е продукт с формула III



в която R' и R'', са, както са дефинирани по-горе и G₂ е amino защитна група, посредством селективно въвеждане на подходяща защитна група.

Защитните групи се подбират от тези, които могат по-късно да бъдат селективно отстранени. Защитни групи са избрани от посочените: t-бутоксикарбонил, хлорацетил, метоксиметил, трихлор-2,2,2-етоксикарбонил, t-бутил, бензил, p-нитробензил, p-метоксибензил, дифенилметил, триалкилсилил, алилоксикарбонил и бензилоксикарбонил, в които фениловият пръстен е възможно заместен с хало, алкил или алкокси. Сред защитните групи, които особено добре подхождат, са и описаните от T. W. Green and P. G. M. Wuis, "Protecting Groups in Organic Synthesis", Chapter 7, 2nd edition, John Wiley & Sons (1991). Особен интерес представлява t-бутоксикарбонилната група.

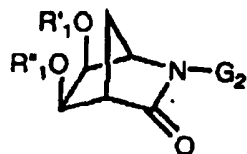
Продуктът с формула III, в който G₂ е t-бутоксикарбонил, може да бъде получен посредством едновременно хидриране и t-бутоксикарбонилиране.

Продуктът с формула (III)



(III)

след това се окислява до продукт с



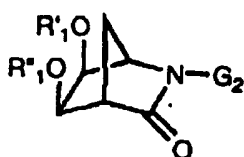
(IV)

в която R'_1 , R''_1 и G_2 са, както са дефинирани по-горе.

Най-общо, окислението се провежда посредством рутениев окис (RuO_4) който може да бъде получен *in situ* от прекурсор като $RuCl_3$ в присъствие на окислент; например, перйодат като натриев перйодат, хипохалит като хипохлорит, или натриев хипобромит или бромат като натриев бромат или органичен третичен амин оксид като N-метилморфолиноксид или фиетиламиноксид. Реакцията се провежда в разтворител като вода или хомогенна или хетерогенна среда и вода-органичен разтворител, като смес на вода и етилацетат.

Окислението може, също така, да бъде проведено при използване само на натриев хипохлорит или при използване на калиев перманганат или натриев волфрамат в присъствие на окислент като натриев хипохлорит, водороден пероксид или алкилхидропероксид.

Продуктът с формула IV

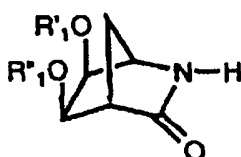


(IV)

може да бъде получен също така чрез окисление на продукт с формула



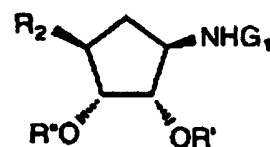
в който R е водород, при описаните по-горе условия, последвано от защита на азотния атом на лактама с формула V



(V)

в която R'_1 и R''_1 са, както са дефинирани по-горе, с дефинирана по-горе защитна група.

Продуктите с формули IV и V са особено ефективни при получаване на въглехидрат с формула VI



(VI)

в която R_2 е карбокси, етоксикарбонил, N-алкиламинокарбонил, хидроксиметил или алкоксиметил и R' и R'' , които могат да бъдат еднакви или различни, са водород, ацил или арил, или R'_1 и R''_1 заедно с въглеродния атом, към който са свързани, въглероден атом е възможно заместен с една или две групи, които могат да бъдат еднакви или различни, например, алкил или фенил, или два алкила заедно могат да образуват циклоалкил, и G_1 е водород или защитна група G_2 за взаимодействие с амин. По-специално, K_2 представлява етиламинокарбонилова група или хидроксиметилова група, и R' и R'' заедно формират изопропилиденова група.

Продуктът с формула IV може да бъде трансформиран в продукт с формула VI при условия, подходящи за естеството на заместителя R_2 , който трябва да бъде въведен.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите представени примери, които демонстрират получаването на съединенията съгласно настоящото изобретение, илюстрират, но не ограничават настоящото изобретение. В спектрите на ядрено-магнитния резонанс (NMR) химичните отмествания са изразени в ppm по отношение на тетраметилсилана. Съкращенията имат следното значение: s=синглет; d=дублет; t=триплет; m=мултиплет; dd=дублет от дублети; ddd=дублет от дублети от дублети; cdt=дублет от триплети; b=широк.

Получаване на 5R,6S-изопропилидендиокси-2-(t-бутоксикарбонил)-2-азабицикло-[2.2.1]хептан-3-он

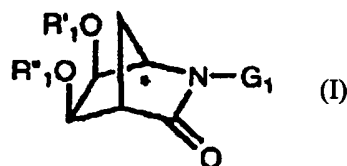
В двулитров четиригърлен цилиндричен реактор с кожух, снабден с термодвойка, висяща бъркалка и хладник, се поставят при разбъркване в следната последователност: 120 g 5R,6S-изопропилиденди-окси-2-(1-бутоксикарбонил)-2-азабицикло-[2.2.1]хептан, 0.3 g RuO_2 , 201.2 g натриев бромат, 960 ml етилацетат и 1000 ml во-

да. Реакционната смес се нагрява до 45°C и се разбърква при тази температура в продължение на 15 h. Разбъркването се прекратява и водният слой се отделя. Към реакционния съд се прибавя наситен разтвор на натриев хлорид (500 ml) и суспензията се разбърква в продължение на 10 min. Отново се прекратява разбъркването, слоевете се оставя да се разделят и водният слой се отстранява. Към реакционния съд се прибавят 33 %-ен разтвор на динатриева сол на малеиновата киселина (500 ml), суспензията се разбърква в продължение на 5 min и отново се разделят слоеве. След това органичният слой се филтрува през пласт от Celite за отстраняване на катализатора, а разтворителят се отделя под вакуум. Полученото твърдо вещество се суши във вакуумсушилня до получаване на 117 g 5R,6S-изопропилидендиокси-2-(1-бутоксикарбонил)-2-азабицикло-[2.2.1]хептан-3-он, като бяло твърдо вещество, онечистено с 5 % изходен материал. 115 g проба от този материал се разтварят в 350 ml хептан при 85°C и се оставя да се охлади до 25°C в продължение на 3 h, след това до 5°C преди да се филтрува и суши под вакуум при 60°C. Получават се 92 g (74%) 5R,6S-изопропилидендиокси-2-(1-бутоксикарбонил)-2-азабицикло-[2.2.1]хептан-3-он като бяло кристално твърдо вещество.

¹H NMR: δ 1.32 (m, 3H); 1.48 (m, 12H); 1.82 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); MS (FAB-LRP в нитробензилов алкохол): 284 ((M+H)⁺, 10%).

Патентни претенции

1. Метод за получаване на лактам с формула I



в която R' и R'', независимо един от друг са ацил или ароил, или заедно образуват възможно заместен метилен и G₁ е водород или аминно защитна група, характеризиращ се с това, че включва окисляване на бис О-защитен 1R-2-азадихидроксибицикло[2.2.1]-хептаново съединение с формула II



с от около 0.1 мол.% до около 1 мол.% RuO₂ или негов хидрат в присъствие на около 3 еквивалента оксидант, до получаване на лактам в енантиомерен излишък, по-голям от или равен на около 95 %.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че RuO₂ присъства в количество от около 0.5 мол.%.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че лактамовото съединение се получава в енантиомерен излишък по-голям от или равен на около 99 %.

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

Експерт: А. Антонова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 43044

Тираж: 40 ЗС