



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56258 (13) C2

(51) 7 C07C209/88

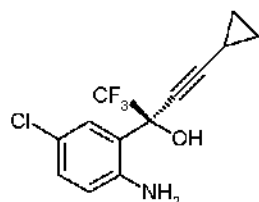
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ОПТИЧНОЇ ЧИСТОТИ 2R-[1-ГІДРОКСИ-1-ТРИФТОРМЕТИЛ-3-ЦИКЛОПРОПІЛПРОПІН-2-ІЛ]-4-ХЛОРАНІЛІНУ

1

2

(21) 2000041870
 (22) 01 09 1998
 (24) 15 05 2003
 (86) PCT/US98/18104, 01 09 1998
 (31) 60/057,891
 (32) 03 09 1997
 (33) US
 (31) 9721985 1
 (32) 17 10 1997
 (33) GB
 (31) 60/096,529
 (32) 13 08 1998
 (33) US
 (46) 15 05 2003, Бюл. №5, 2003 р.
 (72) Чен Ченг Йі, US, Рейдер Пол Дж., US, Грабовски Едвард Дж., US, Тан Луши, US, Тіппер Річард Д., US
 (73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
 (56) EP, 582455, A, 03 08 1993
 US, 3497517, A, 24 02 1970
 US, 4085138, A, 18 04 1978
 Database Caplus on STN, Chem Abstracts, (Columbus OH, USA) No 127 95076, Nakamura, R. et al 'Preparation of diastereomeric adduct salts of substituted benzylamines and a process for optically resolving them by crystallization' abstract EP 776883, June 1997
 (57) 1 Спосіб підвищення оптичної чистоти R-аміноспирту формули



що включає стадії

(a) повільного додання розчину кислоти або газоподібної кислоти до розчину аміноспирту в органічному розчиннику з утворенням суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту,
 (b) концентрування суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту,
 (c) промивання концентрованої суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту органічним розчинником для регулювання складу розчинника,

(d) витримування суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту при температурі навколишнього середовища протягом приблизно від 2 годин до 24 годин,

(e) фільтрування витриманої суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту для виділення вологого осаду кислотно-адитивної солі аміноспирту,

(f) промивання вологого осаду кислотно-адитивної солі аміноспирту холодним органічним розчинником і

(g) сушіння вологого осаду кислотно-адитивної солі аміноспирту для виділення кислотно-адитивної солі аміноспирту у вигляді твердого продукту з підвищеною оптичною чистотою

2 Спосіб за пунктом 1, де кислота має рKa менше, ніж 3 або рівний 3

3 Спосіб за п. 2, де органічний розчинник вибирають з групи, що складається з ізопропілацетату, етилацетату, толуолу, метил-трет-бутилового простого ефіру, ацетонтрилу, тетрагідрофурану, метанолу, етанолу, ізопропанолу, вуглеводневих розчинників і їх сумішей

4 Спосіб за п. 3, де кислота має рKa менше, ніж 1 або рівний 1

5 Спосіб за п. 4, де органічний розчинник вибирають з групи, що складається з ізопропілацетату, етилацетату, толуолу, метил-трет-бутилового простого ефіру, ацетонтрилу, тетрагідрофурану, метанолу, етанолу, ізопропанолу, вуглеводневого розчинника і їх сумішей

6 Спосіб за п. 5, де кислоту вибирають з групи, що складається з HX, де X визначають як галогенід (Cl, Br, I або F), H₂SO₄, трифтороцтової кислоти, трихлороцтової кислоти, RSO₃H, де R означає (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, арил, який визначають як феніл або нафтил, і гетероарил, який визначають як 5- або 6-членне кільце, заміщене одним або двома гетероатомами, вибраними з O, S, N, і (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, арил або гетероарил може бути незаміщений або заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з Br, Cl, F, I, (C₁-C₆)-алкілу, (C₂-C₆)-алкенілу, (C₂-C₆)-алкінілу, (C₁-C₆)-алкокси, ціано, нітро, гідрокси, CHO, CO₂H, SO₃H, CO-C₁-C₆-алкілу, CO₂-C₁-C₆-алкілу, CONR¹R², NR¹R², NR¹CO-C₁-C₆-алкілу, де R¹ і R², незалежно, визна-

(13) C2

(11) 56258

(19) UA

чають як галоген (Cl, Br, F, I), CF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆-алкіл), N(C₁-C₆-алкіл)₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆-алкіл), CON(C₁-C₆-алкіл)₂, NHCONH₂, NHCONH(C₁-C₆-алкіл), NHCON(C₁-C₆-алкіл)₂, CO₂-C₁-C₆-алкіл, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл або (C₁-C₆)-алкокси, так що C₁-C₆-алкіл незаміщений або заміщений арилом, арил визначають як феніл або нафтил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкокси, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I)

7 Спосіб за п. 6, де органічний розчинник вибирають з групи, що складається з ізопропілацетату, етилацетату, толуолу, метил-трет-бутилового про-

стого ефіру, ацетонітрилу, тетрагідрофурану, метанолу, етанолу, ізопропанолу і вуглеводневих розчинників і їх сумішей

8 Спосіб за п. 7, де розчин кислоти або газоподібну кислоту вибирають з групи, що складається з 1,5-нафталіндисульфонової кислоти, р-толуолсульфонової кислоти, CH₃SO₃H, трифторметансульфонової кислоти і камфорасульфонової кислоти, HCl, HBr і H₂SO₄

9 Спосіб за п. 8, де розчин кислоти або газоподібна кислота і органічний розчинник являють собою HCl і ізопропілацетат, HBr і ізопропілацетат або HBr і суміш толуол-тетрагідрофуран

Ключовою стадією в синтезі інгібітора зворотної транскриптази (-)-6-хлор-4-циклопропілетиніл-4-трифторметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-она, відомого також як DMP-266, є хіральне приєднання 2-трифторметилкарбоніл-4-хлораніліна для отримання цільового енантіомера аміноспирту в оптично чистій формі

Синтез DMP-266 і структурно подібних інгібіторів зворотної транскриптази описується в патенті США 5519021 і відповідній заявці на Міжнародний патент PCT WO 95/20389, яка опублікована 3 серпня 1995. Крім того, асиметричний синтез енантіомерного бензоксазину шляхом приєднання ацетиліду з високою енантіоселективністю і подальшою циклізацією був описаний Thompson, et al. *Tetrahedron Letters* 1995, 36, 8937-8940, а також в публікації PCT WO 96/37457, яка опублікована 28 листопада 1996

Крім того, були зареєстровані декілька заявок, в яких описуються різні аспекти синтезу (-)-6-хлор-4-циклопропілетиніл-4-трифторметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-ону, що включають

1) спосіб отримання хірального спирту, заявка на патент США, рег. № 60/035462, зареєстрована 14 січня 1997,

2) хіральну добавку, заявка на патент США, рег. № 60/034926, зареєстрована 10 січня 1997, заявка на патент США, рег. № 60/042021, зареєстрована 17 квітня 1997, заявка на патент США, рег. № 60/045167, зареєстрована 30 квітня 1997,

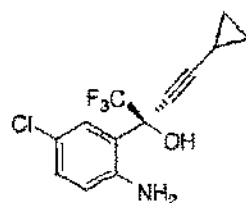
3) реакцію циклізації, заявка на патент США, рег. № 60/037059, зареєстрована 12 лютого 1997,

4) методику кристалізації із застосуванням антирозчинника, заявка на патент США, рег. № 60/037385, зареєстрована 5 лютого 1997 і заявка на патент США, рег. № 60/042807, зареєстрована 8 квітня 1997,

5) енантіоселективне приєднання, що каталізується цинком, заявка на патент США, рег. № 60/046713, зареєстрована 16 травня 1997, і

6) спосіб отримання циклопропілацетилу, заявка на патент США, рег. № 60/047692, зареєстрована 23 травня 1997

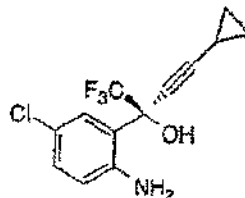
У даному винаході описується ефективний спосіб підвищення оптичної чистоти аміноспирту



Даний спосіб дозволяє підвищити оптичну чистоту, незалежно від синтетичного шляху, використаного для отримання цього аміноспирту. У попередніх способах захист аміногрупи використовували як засіб для підвищення енантіомерного надлишку цільового R-аміноспирту. У самої останній розробці способу була виключена послідовність захист-зняття захисту, що робило необхідним застосування засобу, за допомогою якого можна було підвищити енантіомерний надлишок аміноспирту

Даний винахід відноситься до способу підвищення енантіомерного надлишку R-аміноспирту, що включає утворення кислотно-адитивної солі з кислотою, що має рK_a нижче, ніж 3, або рівне 3, і селективну кристалізацію кислотно-адитивної солі R-амінокислоти з рацемічної суміші з використанням відповідного органічного розчинника, щоб підвищити оптичну чистоту

Даний винахід відноситься до способу підвищення оптичної чистоти R-аміноспирту формули



що включає стадії

(а) повільного додання розчину кислоти або газоподібної кислоти до розчину аміноспирту в органічному розчиннику з утворенням суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту

(b) концентрування суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту,

(c) промивання концентрованої суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту органічним розчинником для регулювання складу розчинника,

(d) витримування суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту при температурі навколишнього середовища протягом приблизно від 2 годин до 24 годин,

(e) фільтрування витриманої суспензії кислотно-адитивної солі аміноспирту для виділення вологого осаду кислотно-адитивної солі аміноспирту,

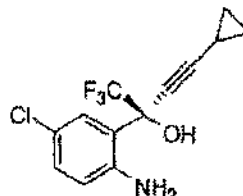
(f) промивання вологого осаду кислотно-адитивної солі аміноспирту холодним органічним розчинником і

(g) сушки вологого осаду кислотно-адитивної солі аміноспирту для виділення кислотно-адитивної солі аміноспирту у вигляді твердого продукту з підвищеною оптичною чистотою

Розчин кислоти або газоподібну кислоту визначають як кислоту, що має pK_a менше, ніж 3, або рівний 3, переважно, pK_a менше, ніж 1, або рівний 1. Прикладами кислот, які можна використати в даному способі, є HX , де X представляє галогенід (Cl , Br , I або F), H_2SO_4 , трифтороцтова кислота ($ТФК$), трихлороцтова кислота, RSO_3H , де R представляє (C_1-C_6) -алкіл, (C_2-C_6) -алкеніл, (C_2-C_6) -алкініл, арил, який визначають як феніл або нафтил, і гетероарил, який визначають як 5- або 6-членне кільце, заміщене одним або двома гетероатомами, вибраними з O , S , N і (C_1-C_6) -алкіл, (C_2-C_6) -алкеніл, (C_2-C_6) -алкініл, арил або гетероарил може бути незаміщений або заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з Br , Cl , F , I , (C_1-C_6) -алкілу, (C_2-C_6) -алкенілу, (C_2-C_6) -алкінілу, (C_1-C_6) -алкокси, ціано, нітро, гідрокси, CHO , CO_2H , SO_3H , $CO-C_1-C_6$ -алкіл, $CO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $CONR^1R^2$, NR^1R^2 , NR , $CO-C_1-C_6$ -алкіл, де R^1 і R^2 , незалежно, визначають як галоген (Cl , Br , F , I), CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , NH (C_1-C_6 -алкіл), N (C_1-C_6 -алкіл) $_2$, $CONH_2$, $CONH$ (C_1-C_6 -алкіл), CON (C_1-C_6 -алкіл) $_2$, $NHCONH_2$, $NHCONH$ (C_1-C_6 -алкіл), $NHCON$ (C_1-C_6 -алкіл) $_2$, $CO_2-C_1-C_6$ -алкіл, (C_1-C_6) -алкіл, (C_2-C_6) -алкеніл, (C_2-C_6) -алкініл, C_3-C_7 -циклоалкіл або (C_1-C_6) -алкокси, так що C_1-C_6 -алкіл незаміщений або заміщений арилом, арил визначають як феніл або нафтил, незаміщений або заміщений C_1-C_6 -алкілом, C_1-C_6 -алкокси, NO_2 або галогеном (Cl , Br , F , I). Приклади RSO_3H включають, але не обмежуються ними, 1,5-нафталіндисульфонову кислоту, p -толуолсульфонову кислоту (p -TsOH), CH_3SO_3H , трифторметансульфонову кислоту (CF_3SO_3H) і камфорасульфонову кислоту. Розчин органічної кислоти найчастіше може бути доданий до розчину аміноспирту, проте, газоподібна кислота може бути барбутована в реакційну суміш. Розчинником, що використовується для розчинення кислоти, може бути вода або алканол, такий як метанол, етанол, ізопропанол. Переважними кислотами є HCl , HBr , H_2SO_4 , 1,5-нафталіндисульфонова кислота і p -толуолсульфонова кислота. Найбільш переважними кислотами є HCl і HBr .

Прикладами органічних розчинників є ізопропіл-ацетат ($IPAc$), етилацетат ($EtOAc$), толуол, метил-третбутиловий простий ефір ($MTBE$), ацетонітрил (ACN), тетрагідрофуран (THF), ізопропанол (IPA) і вуглеводневі розчинники, такі як гексани, пентани, гептани і т.д. В визначення органічного розчинника включається також суміш згаданих розчинників.

Варіант способу підвищення оптичної чистоти R -аміноспирту



де розчин кислоти або газоподібна кислота і органічний розчинник являють собою HCl і ізопропілацетат, HBr і ізопропілацетат або HBr і суміш толуол-тетрагідрофуран

Суспензію концентрують і промивають додатковим органічним розчинником для регулювання складу розчинника, щоб знизити концентрацію аміноспирту від приблизно 10% до приблизно 2% R -аміноспирту в розчиннику

Суспензію витримують приблизно протягом від 2 годин до 36 годин. Вологий осад кислотно-адитивної солі аміноспирту промивають об'ємом органічного розчинника, що складає менше, ніж 20% первинного об'єму розчинника, або рівним йому

Зрозуміло, що термін інертна атмосфера означає атмосферу аргону або азоту, переважно, азоту. Зрозуміло, що температура навколишнього середовища представляє температурний інтервал від $20^\circ C$ до приблизно $35^\circ C$.

R -Аміноспирт (2R-[1-(гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропіл-2-іл]-4-хлоранілін) можна отримати по методиках, описаних тут, а також з використанням будь-яких інших відомих способів для його отримання. Даний винахід являє собою спосіб підвищення оптичної чистоти цього ключового проміжного продукту в синтезі.

(-)-6-хлор-4-циклопропілетиніл-4-трифторметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-ону. Попередні способи отримання цього ключового проміжного продукту включали захист аміну амінозахисною групою, такою як p -нітробензильна, p -метоксибензильна і тритильна група, і підвищення оптичної чистоти цього захищеного проміжного продукту. Див. схему 1. Методика поєднання з цинком, використана для отримання аміноспирту, виключала послідовність стадій захист-зняття захисту і вимагала розробки способу підвищення оптичної чистоти R -аміноспирту. Однак, цю методику, як вказано раніше, можна використовувати для підвищення оптичної чистоти цієї сполуки, незалежно від того, як вона була отримана.

Сполуки даного винаходу мають асиметричні центри, і цей винахід включає всі оптичні ізомери і їх суміші.

Термін "алкіл", що використовується тут, включає алкільні групи з вказаним числом атомів вуглецю і або з нерозгалуженою, розгалуженою, або з циклічною конфігурацією. Приклади «алкілу» включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- і третбутил, пентил, гексил, гептил, циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборніл і тому подібне. «Алкокси» представляє алкільну групу з вказаним числом атомів вуглецю, приєднану через кисневий місток, таку як метокси, етокси, пропокси, буюкси і пенто-

кси

«Алкеніл і алкініл» призначаються для включення вуглеводневих ланцюгів з певним числом атомів вуглецю і або нерозгалуженою, або розгалуженою конфігурацією і щонайменше з одним подвійним або потрійним зв'язком, який може мати місце в будь-якій точці ланцюга. Приклади «алкенілу» включають етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, диметилпентеніл і тому подібне і включають E- і Z-форми, де придатне. Приклади «алкінілу» включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл і диметилпентиніл. Термін «галоген», що використовується тут, означає фтор, хлор, бром і йод.

Термін «арил» визначають як кільце фенілу або нафтилу, яке, необов'язково, заміщено замісниками, перерахованими вище, у будь-яких доступних атомів вуглецю. Арил може бути заміщений також конденсованим 5-, 6- або 7-членним кільцем, що містить один або два атоми кисню, причому інші атоми кільця є атомами вуглецю, конденсоване 5-, 6- або 7-членне кільце вибирають з групи, що складається з діоксоланілу, дипрофуранілу, дипропіранілу і діоксанілу.

Термін «гетероарил», що використовується тут, призначається для включення наступного 5- або 6-членного кільця, заміщеного одним або двома гетероатомами, вибраними з O, S, N, і незаміщеного або заміщеного одним, двома або трьома заступниками, вибраними з групи, що складається з Br, Cl, F, I, (C₁-C₆)-алкокси, ціано, нітро, гідрокси, CHO, CO₂H, CO-C₁-C₆-алкіл, CO₂-C₁-C₆-алкіл, CONR¹R², NR¹R², NR¹CO-C₁-C₆-алкіл, будь-які два сусідніх замісники можуть бути сполучені з утворенням 5-, 6- або 7-членного конденсованого кільця, причому згадане кільце містить 1 або 2 атоми кисню і інші атоми є атомами вуглецю, або будь-які два сусідніх замісники можуть бути сполучені разом з утворенням бензоконденсованого кільця. Гетероарильні групи в обсязі цього винаходу включають, але не обмежуються ними: акридиніл, карбазоліл, цинолініл, хіноксалініл, піразоліл, індоліл, бензотриазоліл, фураніл, тієніл, бензотієніл, бензофураніл, хінолініл, ізохінолініл, піразиніл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл і піроліл, які не заміщені або заміщені, як визначено вище.

Схема 1 зображає ключові стадії в синтезі (-)-6-хлор-4-циклопропілетиніл-4-трифторметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-ону (DMP-266). Стадія хірального приєднання дозволяє здійснити енантіоселективне приєднання циклопропілацетиліду до трифторметилкетону 1. У отриманого р-метоксибензилу (PMB) захищеного аміноспирту 2, потім знімають захист, отримуючи аміноспирт 3. Цей аміноспирт потім циклізують з використанням хлорформату і основи, отримуючи DMP-266.

СХЕМА 1

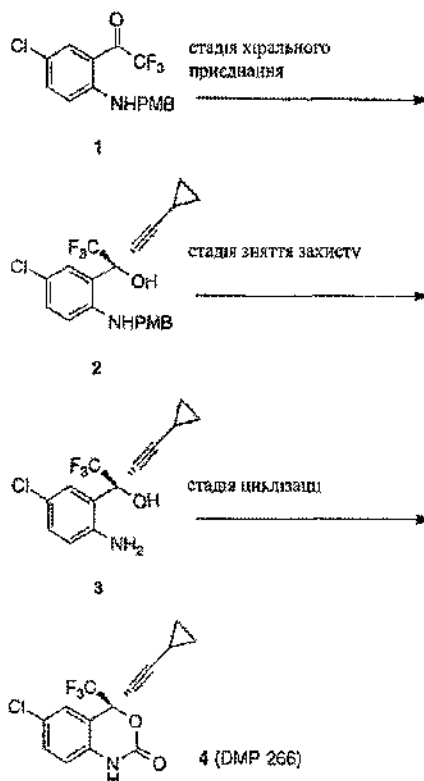


Схема 2 зображає отримання DMP-266 з використанням способу даного винаходу, який являє собою реакцію хірального приєднання. Нова реакція хірального приєднання дозволяє виключити послідовність захист-зняття захисту, як показано на схемі 1.

СХЕМА 2

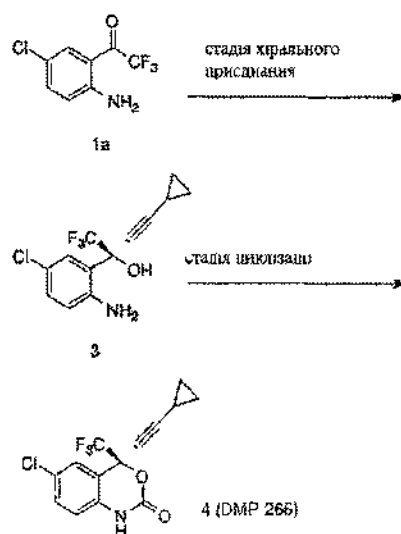


Схема 3 описує спосіб даного винаходу, коли він відноситься до синтезу хіральної проміжної сполуки, використаної при отриманні DMP-266. Було показано, що ця реакція протікає з використанням приблизно 1,2 еквівалента цикло-

пропілацетилену і хіральної добавки, значно в меншій кількості, ніж в попередніх способах. У реакції застосовували різні хіральні добавки і отримували високі виходи з комерційно доступним хіральним лігандом, таким як N-піропідинілнорефедрин і N-метилефедрин. Цей процес забезпечує ефективний спосіб введення хірального спирту бажаної конфігурації, коли утвориться відповідний хіральний цинкоорганічний комплекс.

Даний винахід описує спосіб утворення хірального цинкоорганічного комплексу, який містить вибраний нуклеофіл, R^6M . Цей реагент, який генерується *in situ*, потім піддають взаємодії з прохіральним кетоном з утворенням хірального спирту.

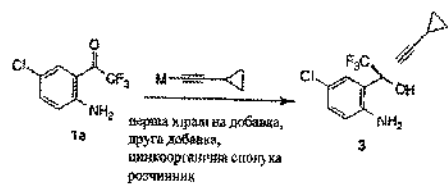
Отримання спирту 3 вимагало використання приблизно від 1,0 до 1,5 еквівалента хіральної добавки і нуклеофіла або, переважно, біля 1,2 еквівалента хіральної добавки і біля 1,0 еквівалента нуклеофіла.

Реакцію можна провести при температурі приблизно від -78°C до 70°C , переважно, при температурі приблизно від -20°C до 60°C , в протилежність низькотемпературним умовам (-65°C), необхідним при попередньому способі. Діалкілцинк типово додають при температурі приблизно від -20°C до 0°C . Другу добавку типово додають приблизно при температурі навколишнього середовища, потім суміш нагрівають до приблизно 60°C для здійснення утворення хірального цинкоорганічного комплексу. До хірального цинкоорганічного комплексу при приблизно кімнатній температурі додають металоорганічний реагент (R^6M). До цього хірального нуклеофілцинкоорганічного комплексу при кімнатній температурі додають прохіральний кетон.

Переважна процедура включає повільне додавання розчину діалкілцинка до розчину розчиненої хіральної добавки і другої добавки так, щоб підтримувати температуру реакції між 0°C і 30°C . Приблизно через одну годину отримують металоорганічний реагент, такий як хлормагнійциклопропілацетилід, і додають до хірального цинкоорганічного комплексу. Потім, до цього розчину хірального нуклеофілцинкоорганічного комплексу приблизно при -10°C додають кетоанлін. Реакційну суміш перемішують протягом приблизно 35 годин при температурі приблизно від 0°C до -10°C , нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом біля 3 годин і потім гасять основою.

Крім того, було показано, що цей спосіб забезпечує каталітичний спосіб отримання цільового хірального спирту, де використовують каталітичну кількість хіральної добавки.

СХЕМА 3

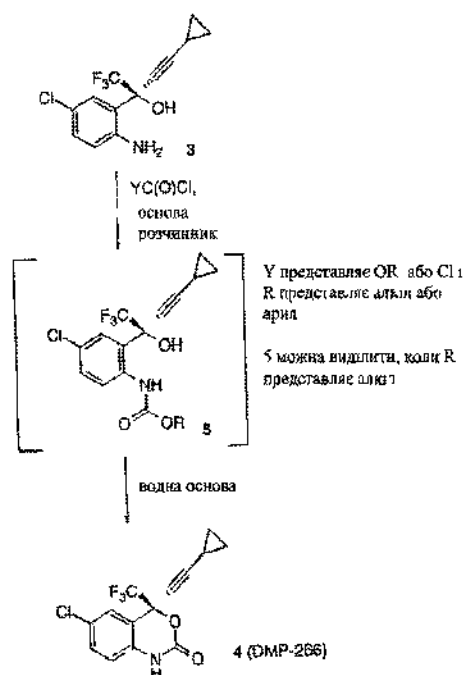


Циклізація аміноспирту 3, для отримання 1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-ону, 4, описується в приведений нижче схемі 4. Реакцію можна провес-

ти одностадійним способом або, альтернативно, двостадійним способом з можливим, в залежності від використаного хлорформіату, виділенням проміжного карбамату 5. Було показано, що арилхлорформіати утворюють менш стабільні карбамати, так що, коли їх обробляють водною основою, вони циклізуються в цей продукт при одностадійному способі. Алкілхлорформіат, альтернативно, дає алкілкарбамат, ключовий проміжний продукт, який можна виділити і очистити до проведення стадії циклізації. На основі стабільності алкілкарбаматів був розроблений придатний двостадійний спосіб отримання DMP-266, який включає утворення алкілкарбаматного проміжного продукту 5, подальшу циклізацію карбамату для отримання цільового продукту 4. Крім того, було показано, що можна також використати фосген.

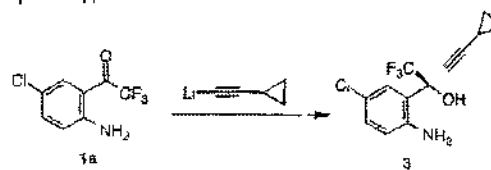
Потрібно зазначити, що використання матеріалу, отриманого способом даного винаходу, буде вимагати додатковий еквівалент основи. Аміноспирт з підвищеною оптичною чистотою виділяють у вигляді кислотно-адитивної солі, до проведення стадії циклізації буде необхідне руйнування солі аміну. Це було виконане простим використанням додаткового еквівалента основи в стадії циклізації.

СХЕМА 4



Мається на увазі, що наступні приклади є пояснювальними для даного винаходу. Ці приклади надані для ілюстрації винаходу в прикладах і не повинні тлумачитися як обмеження обсягу винаходу.

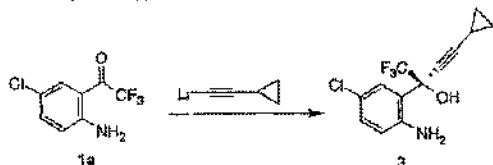
Приклад 1



	FW	г	мл	ммоль	Еквів
Кетон 1a	323,58	4,48		20	1
(1R,2S)-N-піролідинілнорефедрин	205,30	9,85		48	2,4
Циклопропілацетилен	66,10	2,64		40	2
n-BuLi (2,5M в гексані)	64,06		16	40	2
MeOH (4,94M в толуолі)			9,72	48	2,4
ZnMe ₂ (2,0M в толуолі)	32,01		24	48	2,4
Толуол			80		
1M лимонна кислота			45		

У сухий толуол (40мл) завантажують (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрин (9,85г, 48ммоль) і диметилцинк (2,0M в толуолі) в атмосфері азоту. Суміш перемішують протягом 1 год. Додають метанол (9,72мл, 48ммоль). Через 0,5 год суміш переносять в заздалегідь отриману суспензію n-бутиллітію (2,5M, 16мл) і циклопропілацетилену (2,64г, 40ммоль) в толуолі (40мл) через канюлю. Через 0,5 год додають розчин кетон 1a (4,48г, 20ммоль). Суміш перемішують протягом 7 год. Водна обробка і кристалізація дає 4,8г білого твердого продукту (вихід виділеного продукту 83% і енантімерний надлишок 83%).

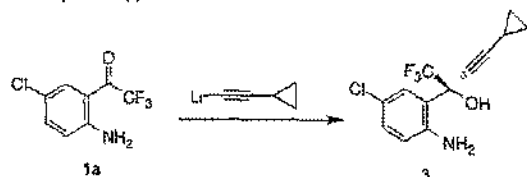
Приклад 2



По методиці, описаній в приведеному вище прикладі 1, з використанням першої хіральної добавки, вказаної нижче, замість (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрину були отримані наступні виходи і енантімерні надлишки зразків.

Перша хіральна добавка	Вихід зразка	Енантімерний надлишок
N-метилефедрин	90	83
Ефедрин	94	28,2
N,N-дибензилнорефедрин	95	10,4
Норефедрин	25,5	41,6
Діетилтарtrat	26,2	-4
Піролідинметанол	30	16,8
(1R, 2R)- псевдоефедрин	63,3	29,8
Цинхонін	90	-11,2
(1S,2S)-N-метилпсевдоефедрин	28,6	-43

Приклад 3

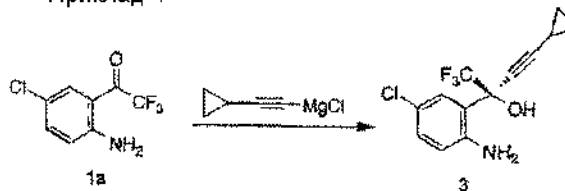


По методиці, описаній в приведеному вище прикладі 1, з використанням в якості першої хіральної добавки (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрину з іншими добавками, вказаними нижче, замість метанолу, були отримані наступні % енантімерні

надлишки

Друга добавка	Енантімерний надлишок
EtOH	55
i-PrOH	69
CF ₃ CO ₂ H	76,2

Приклад 4

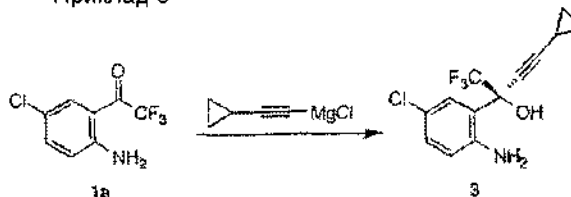


По методиці, описаній в приведеному вище прикладі 1, з використанням першої хіральної добавки, (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрину, n-бутилмагнійхлориду замість n-бутиллітію і другої добавки, вказаної нижче, з проведенням реакції при кімнатній температурі був отриманий хіральний аміноспирт з наступним % енантімерним надлишком.

Друга добавка	Енантімерний надлишок
MeOH	87
t-BuOH	89,8
(CH ₃) ₃ CCH ₂ OH	95,6
(CH ₃) ₃ CCH ₂ OH	94*
(CH ₃) ₃ CCH(CH ₃)OH	89
Ph ₃ COH	74,4
Cl ₃ CCH ₂ OH	96
F ₃ CCH ₂ OH	95,7
CH ₂ =CHCH ₂ OH	90
PhCH ₂ OH	89
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	78,2
4-NO ₂ -фенол	89
CH ₃ CO ₂ H	82
CF ₃ CO ₂ H	89,4
(CH ₃)CCO ₂ H	71,6

* Температура реакції 40°C

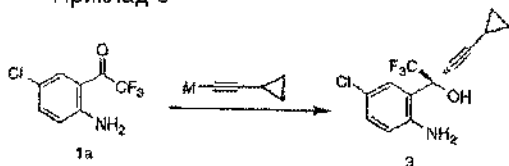
Приклад 5



По методиці, описаній в приведеному вище прикладі 4, з використанням (1S,2S)-N-метилефедрину в якості першої хіральної добавки

замість (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрину і $(\text{CH}_3)_3\text{CCSH}_2\text{OH}$ в якості другої добавки був отриманий хіральний аміноспирт з енантімерним надлишком 65,8%

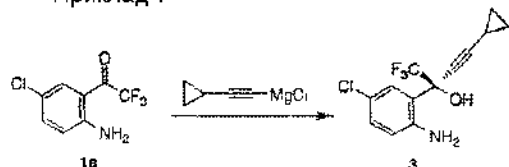
Приклад 6



По методиці, описаній в приведеному вище прикладі 4, з використанням металу, вказаного нижче, замість літію, були отримані наступні виходи і енантімерні надлишки зразків

M	Вихід зразка	Енантімерний надлишок
MgCl	96	87
MgBr	95	53,6
MgI	76,6	50,6

Приклад 7



Матеріали	Кількість	мМоль	Мол вага
Кетон 1a	18,63г	83	323,58
(1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрин	24,64г	120	205,30
Циклопропілацетилен 2	6,70г	100	66,10
n-BuMgCl (2,0M в ТГФ)	50мл	100	
Неопентилловий спирт (99%)	7,12г	80	88,15
ZnMe ₂ (2,0M в толуолі)	50мл	100	
ТГФ	100мл		
1M лимонна кислота	200мл		

У висушену в сушильній шафі колбу завантажують висушений ситами ТГФ (100мл) і (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрин (24,64г, 120ммоль) в атмосфері азоту. Суміш охолоджують до -20°C і досить повільно для підтримки температури нижче 0°C додають диметилцинк (2,0M в толуолі, 50мл, 100ммоль). Потім через 30хв при кімнатній температурі додають неопентилловий спирт (7,12г, 80ммоль). Суміш нагрівають при 60°C протягом 1 год і охолоджують до кімнатної температури. У іншій сухій колбі розчин хлормagneйциклопропілацетиду отримують реакцією циклопропілацетилену (6,70г, 100ммоль) і n-бутилмагнійхлориду (2,0M в ТГФ, 50мл, 100ммоль). Розчин потім переносять до цинкового реагенту через канюлю. Через 20хв додають кетонанлін 1a (18,63г, 83,33ммоль). Через 7 год реакційну суміш розбавляють гексаном (100мл) і гасять 1 n-лимонною кислотою (200мл). Два шари розділяють. Водний шар зберігають для виділення норефедрину. Органічний шар концентрують до $\sim 50\text{мл}$ і додають толуол (100мл). Розчин знов концентрують до $\sim 50\text{мл}$ для видалення всього ТГФ. Повільно додають гептан (80мл). Твердий продукт збирають фі-

льтруванням і промивають гептаном (30мл), отримуючи 22,62г (вихід 94%, 96% іі (енантімерний надлишок) сполуки 3 у вигляді білого твердого продукту

Приклад 8

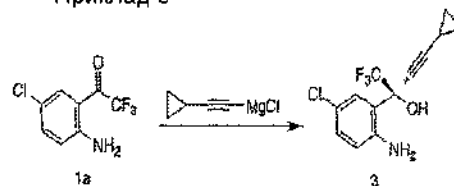


Матеріали	Кількість	мМоль	Мол вага
Кетон 1a	9,32г	41,7	323,58
(1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрин	12,32г	60	205,30
Циклопропілацетилен 2	3,31г	50	66,10
n-BuMgCl (2,0M в ТГФ)	25мл	50	
Неопентилловий спирт (99%)	3,56г	40	88,15
ZnMe ₂ (2,0M в толуолі)	25мл	50	
ТГФ	50мл		
1M лимонна кислота	100мл		

У висушену в сушильній шафі колбу завантажують висушений ситами ТГФ (50мл) і (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрин (12,32г, 60ммоль) в атмосфері азоту. Суміш охолоджують до -20°C і досить повільно для підтримки температури нижче 0°C додають диметилцинк (2,0M в толуолі, 25мл, 50ммоль). Потім через 30хв при температурі навколишнього середовища додають неопентилловий спирт (3,56г, 40ммоль). Суміш нагрівають при 60°C протягом 1 год і охолоджують до кімнатної температури. У іншій сухій колбі розчин хлормagneйциклопропілацетиду отримують реакцією циклопропілацетилену (3,31г, 50ммоль) і n-бутилмагнійхлориду (2,0M в ТГФ, 50ммоль). Розчин потім переносять до цинкового реагенту через канюлю. Через 20хв розчин охолоджують до 0°C і додають кетонанлін 1a (9,32г, 41,7ммоль). Реакційну суміш розбавляють гексаном (50мл) і гасять 1 N лимонною кислотою (100мл) через 48 год. Два шари розділяють. Водний шар зберігають для виділення норефедрину. Органічний шар концентрують до $\sim 25\text{мл}$ і додають толуол (50мл). Розчин знов концентрують до $\sim 25\text{мл}$ для видалення всього ТГФ. Повільно додають гептан (35мл). Твердий продукт збирають фільтруванням і промивають гептаном (10мл), отримуючи 11,3г (вихід 94%, >99% іі) сполуки 3 у вигляді білого твердого продукту.

¹H NMR (CDCl₃, 300МГц) δ 7,52 (1H), 7,12 (1H), 6,61 (1H), 4,70 (1H), 4,39 (2H), 1,39 (1H) і 0,85 (4H), ¹³C NMR (CDCl₃, 75,5МГц) δ 143,21, 130,44, 130,04, 123,94, 123,93 (к), 121,11, 120,81, 93,51, 74,80 (к), 70,58, 88,59 і -0,85

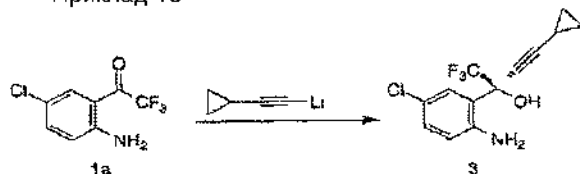
Приклад 9



Матеріали	Кількість	ммоль	Мол вага
Кетон 1a	1,00кг	4,47	223,58
(1R, 2S)-N-піролідинілнорепедрин	1,35 кг	6,58	205,30
Циклопропілацетилен	361,9г	5,47	66,10
n-BuMgCl (2,0M в ТГФ)	2,68л	5,37	
Трифторетанол (99%)	429,5г	4,29	100,04
ZnEt ₂ (0,892M в гексані)	6,02л	5,37	
ТГФ	9,36л		
30% K ₂ CO ₃	550мл		
30% лимонна кислота	2,0л		
Толуол (для кристалізації, 2мл/г 4)	2,6л		
Гептан (для кристалізації, 4мл/г 4)	5,2л		

До розчину трифторетанолу і (1R, 2S)-N-піролідинілнорепедрину в ТГФ (9л) в атмосфері азоту досить повільно для підтримки температури нижче за 30°C додають розчин діетилцинку в гексані при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 ~ 1 год. У іншій сухій колбі розчин хлормангніційциклопропілацетилену отримують таким чином: до нерозбавленого циклопропілацетилену при 0°C досить повільно для підтримки внутрішньої температури $\leq 30^\circ\text{C}$ додають розчин n-бутилмагнійхлориду. Розчин перемішують при 0°C протягом ~ 40хв і переносять до цинкового реагенту через канюлю з застосуванням 0,36л ТГФ як рідини для промивання. Суміш охолоджують до -10°C і додають кетон 1a. Суміш перемішують при температурі від -2 до -8°C протягом 35г, нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 3 год і гасять 30% карбонатом капію протягом 1,5 год. Суміш перемішують протягом 4 год і тверду частину видаляють фільтруванням і промивають ТГФ (2 об'єми осаду). Волога тверда частина все ж містить ~ 18ваг % піролідинілнорепедрину, її залишають для подальшого вивчення. Фільтрат і промивальну рідину об'єднують і обробляють 30% лимонною кислотою. Два шари розділяють. Органічний шар промивають водою (1,5л). Об'єднані водні шари екстрагують 2,5л толуолу і залишають для виділення норепедрину. Екстракт в толуолі об'єднують з органічним розчином і концентрують до ~ 2,5л. Безперервно подають толуол і переганяють доти, поки ТГФ не буде піддаватися виявленню ГХ. Кінцевий розчин встановлюють на рівні 3,9л. Протягом 1 год додають гептан (5,2л). Суспензію охолоджують до 0°C, витримують протягом 1 год і фільтрують. Твердий продукт промивають гептаном (2 об'єми осаду) і сушать, отримуючи 1,234кг (вихід 95,2%) аміноспирту 3 у вигляді білих кристалів. Цей матеріал має чистоту 99,8% А і 99,3% В.

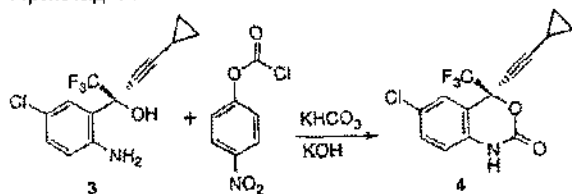
Приклад 10



Матеріали	Кількість	ммоль	Мол вага
Кетон 1a	1,68г	7,0	323,58
(1R, 2S)-N-піролідинілнорепедрин	0,18г	88	205,30
Циклопропілацетилен	0,66г	10	66,10
n-BuLi (2,5M в гексані)	4,0мл	10	
Метанол	0,81мл	20	32,01
ZnMe ₂ (2,0M в толуолі)	5,0мл	10	
Толуол	5мл		
1M лимонна кислота	10мл		

У сухий толуол завантажують метанол і толуол. Суміш охолоджують до -78°C і в атмосфері азоту додають диметилцинк. Суміш дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 1 год. Додають (1R, 2S)-N-піролідинілнорепедрин. Через 0,5 год суміш змішують із заздалегідь отриманою суспензією n-бутил літїю і циклопропілацетилену в толуолі (40мл) через канюлю. Через 0,5 год додають кетон 1. Суміш перемішують протягом 7 год гасять надлишком 1M лимонної кислоти. Аналіз органічного розчину показав вихід 83% і 20% В.

Приклад 11

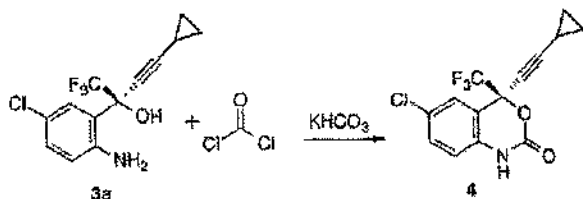


	FW	г	мл	ммоль	еквів
Аміноспирт 3	289	100		346	1
4-нітрофенолхлорформіат	201,6	73,2		363	1,05
KHCO ₃	100	45		450	1,3
2N KOH	56		346	692	2,0
H ₂ O			654		
MTBE			500		

У тригорлу круглодонну колбу, оснащену механічною мішалкою, трубкою для азоту і термопарою, завантажують твердий аміноспирт 3, MTBE (500мл) і водний KHCO₃ (45г в 654мл H₂O). При 25°C у вигляді чотирьох порцій додають твердий 4-нітрофенолхлорформіат. Під час додавання проводять моніторинг pH розчину. Під час реакції pH підтримують між 8,5 і 4 і в кінці реакції суміш має pH 8,0. Суміш перемішують при 20 - 25°C протягом двох годин. Протягом 20 хвилин додають водний KOH (2 л) доти, поки pH водного шару не досягне 11,0.

Шари розділяють і до шару MTBE додають 500мл розсолу. Додають 0,1 л оцтової кислоти доти, поки pH не буде 6 - 7. Шари розділяють і органічну фазу промивають розсолу (500мл). В цій точці розчинник суміші замінюють на EtOH/IPA і продукт кристалізують, як описано в прикладах 13 і 14.

Приклад 12A

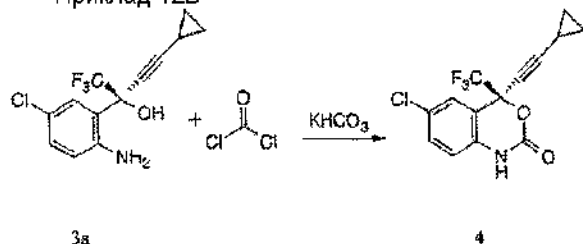


	FW	г	мл	ммоль	еквів
Аміноспирт 3a	289	100		346	1
Фосген (20ваг % в толуолі)	99	41	216	415	1,2
KHCO ₃	100	86,5		865	2,5
H ₂ O			500		
Толуол			500		

У тригорлу круглодонну колбу, оснащену механічною мішалкою, трубкою для азоту і термопарою, завантажують твердий аміноспирт 3a, толуол (500мл) і водний KHCO₃ (86,5г в 500мл H₂O). При 25°C додають розчин фосгену в толуолі і суміш перемішують при 20 - 25°C протягом двох годин.

Шари розділяють і органічний шар промивають розсолем (500мл). В цій точці розчинник суміші замінюють на EtOH/IPA і продукт кристалізується, як описано в прикладах 13 і 14.

Приклад 12B



	FW	Г	Мл	ММоль	Еквів
Аміноспирт 3a	289	100		346	1
Фосген (газ)	99				
KHCO ₃	100	86,5		865	2,5
H ₂ O			500		
MTBE			500		

У тригорлу круглодонну колбу, оснащену механічною мішалкою, трубкою для азоту і термопарою, завантажують твердий аміноспирт 3a, MTBE (500мл) і водний KHCO₃ (86,5г в 500мл H₂O). При 25°C в розчин повільно пропускають газоподібний фосген доти, поки не завершиться реакція.

Шари розділяють і органічний шар промивають розсолем (500мл). В цій точці розчинник суміші замінюють на EtOH/IPA і продукт кристалізується, як описано в прикладах 13 і 14.

Приклад 13

Кристалізація DMP-266 з 30% 2-пропанолу у воді з використанням відношення 15мл розчинника на грам DMP-266 і з використанням регульованого додання антирозчинника при масштабі початкового DMP-266 400г.

400г DMP-266, початкового матеріалу, розчиняють в 1,8л 2-пропанолу. Розчин фільтрують для видалення сторонньої речовини. До розчину протягом від 30 до 60 хвилин додають 1,95л деіонізованої (ДІ) води. До розчину додають від 10г до 20г

затравочних кристалів DMP-266 (вологий осад форми II). Шар кристалів витримують протягом 1 години. Для перемішування суспензії переважно використання мішалок Intermig. Якщо необхідно (через присутність дуже довгих кристалів або густу суспензію), суспензію піддають мокрому дробленню протягом 15 - 60 секунд. До суспензії протягом від 4 до 6 годин додають 2,25л ДІ води. Якщо необхідно (через присутність дуже довгих кристалів або густу суспензію), суспензію піддають мокрому дробленню протягом 15 - 60 секунд під час додавання. Суспензію витримують протягом від 2 до 16 годин доти, поки концентрація продукту в шарі рідини, що відстоявся, не залишиться постійною. Суспензію фільтрують для виділення кристалічного вологого осаду. Вологий осад промивають об'ємом 30% 2-пропанолу у воді, еквівалентним від 1 до 2 об'ємам осаду, і потім два рази 1 об'ємом ДІ води кожний раз. Промитий вологий осад сушать у вакуумі при 50°C.

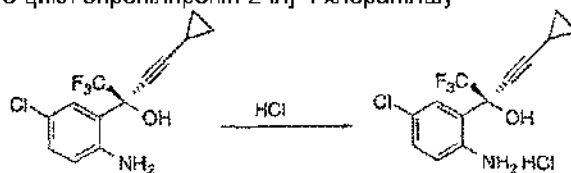
Приклад 14

Кристалізація DMP-266 з 30% 2-пропанолу у воді з використанням відношення 15мл розчинника на грам DMP-266 і з використанням напівбезперервного способу при масштабі початкового DMP-266 400г.

400г DMP-266, початкового матеріалу, розчиняють в 1,8л 2-пропанолу. Отримують розбавлену (не густу) суспензію змішуванням 20г DMP-266 форми II в 0,3л 30% (об/об) 2-пропанолу у воді або частині суспензії, що залишилася з попередньої кристалізації в кристалізаторі. Розчинену порцію і 4,2л ДІ води одночасно завантажують в розбавлену суспензію при постійній швидкості протягом 6 годин, щоб підтримувати постійний склад розчинника в кристалізаторі. Переважно застосування мішалок Intermig під час кристалізації. Під час цього додавання суспензію піддають мокрому дробленню, коли довжина кристалів стає надміру великою або суспензія стає дуже густою. Суспензію витримують протягом від 2 до 18 годин доти, поки концентрація продукту в шарі рідини, що відстоявся, не залишиться постійною. Суспензію фільтрують для виділення кристалічного вологого осаду. Вологий осад промивають об'ємом 30% 2-пропанолу у воді, еквівалентним від 1 до 2 об'ємам осаду, і потім два рази 1 об'ємом ДІ води кожний раз. Промитий вологий осад сушать у вакуумі при 50°C.

Приклад 15

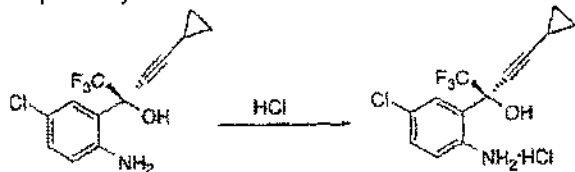
Гідрохлорид 2R-[1-гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропін-2-іл]-4-хлоранілісу



Матеріали	Кількість	ммоль	Мол вага
Аміноспирт (98,4% II)	10г	34,5	289,7
4,25 n HCl в IPA	8,5мл	36,1	36,5
IPAc	250мл		

До розчину аміноспирту IPAc (150мл) при температурі навколишнього середовища завантажують по краплях HCl в IPA, отримуючи білу суспензію. Суспензію концентрують у вакуумі до ~ 100мл, під час концентрування її промивають 2 x 50мл IPAc. Суспензію витримують при температурі навколишнього середовища протягом 18 год і фільтрують. Сирий осад промивають гептаном (10мл) і сушать, отримуючи 11,0г (виділено 97,7%, 99,8% ii) солі аміноспирт HCl у вигляді білого твердого продукту.

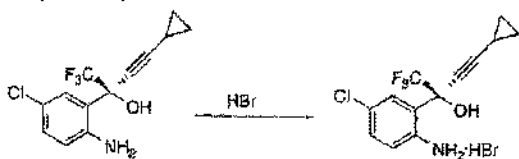
Приклад 16 Гідрохлорид 2R-[1-гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропін-2-іл]-4-хлораніліну



Матеріали	Кількість	мМоль	Мол вага
Аміноспирт (96% ii)	10,4г	35,9	289,7
12 n водний HCl	3,29мл	39,5	36,5
IPAc	250мл		

До розчину аміноспирту в IPAc (150мл) при температурі навколишнього середовища додають по краплях водний HCl, отримуючи білу суспензію. Суспензію концентрують у вакуумі до ~ 100мл, під час концентрування її промивають 2 x 50мл IPAc. Суспензію витримують при температурі навколишнього середовища протягом 24 год і фільтрують. Сирий осад промивають холодним IPAc (30мл) і сушать, отримуючи 10,5г (виділено 90%, 100% ii) солі аміноспирт HCl у вигляді білого твердого продукту.

Приклад 17 Гідробромід 2R-[1-гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропін-2-іл]-4-хлораніліну



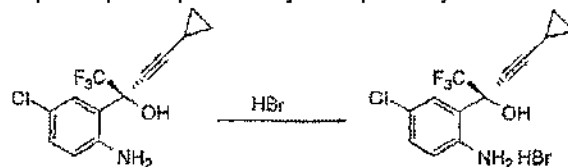
Матеріали	Кількість	мМоль	Мол вага
Аміноспирт (96% ii)	10,4г	35,9	289,7
48% водний HBr	4,1мл	35,9	81
Толуол	210мл		
ТГФ	15мл		

До розчину аміноспирту в толуолі (150мл) і ТГФ (50мл) при температурі навколишнього середовища додають по краплях водний HBr, отримуючи прозорий розчин. Розчин концентрують у вакуумі до ~ 120мл, отримуючи суспензію. Об'єм суспензії встановлюють при допомозі толуолу приблизно 14мл і потім додають 15мл ТГФ. Суспензію витримують при температурі навколишнього середовища протягом 10 год і фільтрують. Сирий осад промивають толуолом (30мл) і сушать,

отримуючи 12,35г (виділено 95%, 99,6% ii) солі аміноспирт HBr у вигляді білого твердого продукту.

Приклад 18

Гідробромід 2R-[1-гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропін-2-іл]-4-хлораніліну

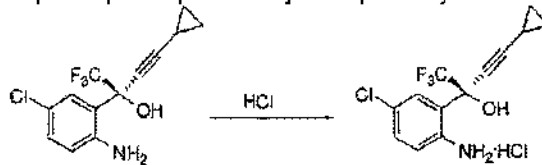


Матеріали	Кількість	мМоль	Мол вага
Аміноспирт (96% ii)	10,4г	35,9	289,7
48% водний HBr	4,1мл	35,9	81
IPAc	200мл		

До розчину аміноспирту в IPAc (200мл) при температурі навколишнього середовища додають по краплях водний HBr, отримуючи прозорий розчин. Розчин концентрують у вакуумі до ~ 100мл, отримуючи суспензію. Суспензію витримують при температурі навколишнього середовища протягом 10 год і фільтрують. Сирий осад промивають холодним IPAc (30мл) і сушать, отримуючи 12,35г (виділено 95%, 99,3% ii) солі аміноспирт HBr у вигляді білого твердого продукту.

Приклад 19

Гідрохлорид 2E-[1-гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропін-2-іл]-4-хлораніліну

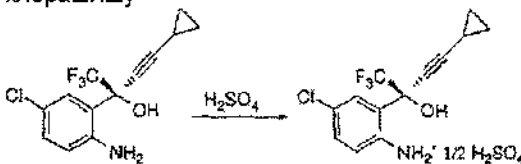


Матеріали	Кількість	мМоль	Мол вага
Аміноспирт (99,3% ii)	5,78г	20	289,7
6 n HCl	3,67мл	22	36,5
IPAc	50мл		

До розчину аміноспирту в IPAc (50мл) при температурі навколишнього середовища завантажують по краплях 6 n HCl, отримуючи розчин. Розчин концентрують у вакуумі до ~ 50мл, під час концентрування його промивають 2 x 50мл IPAc. Суспензію, що отримується, витримують при температурі навколишнього середовища протягом 12 год і фільтрують. Сирий осад промивають 15мл суміші IPAc/гептан (1/2) і сушать, отримуючи 6,31г (99,9% ii, виділено 97,5%) солі HCl у вигляді білого твердого продукту.

Приклад 20

Напівсульфат 2R-[1-гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропін-2-іл]-4-хлораніліну

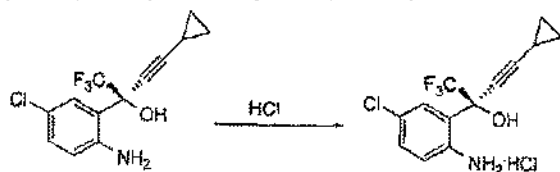


Матеріали	Кількість	ммоль	Мол вага
Аміноспирт (96% II)	5,2г	18	289,7
50 ваг % H ₂ SO ₄	1,76г	20	98
IPAc	100мл		

До розчину аміноспирту в IPAc (100мл) при температурі навколишнього середовища завантажують по краплях 50ваг % H₂SO₄ отримуючи розчин. Розчин концентрують у вакуумі до ~ 50мл, під час концентрування його промивають 2 x 50мл IPAc. Одержану суспензію витримують при температурі навколишнього середовища протягом 12 год і фільтрують. Сирий осад промивають 15мл холодного IPAc і сушать, отримуючи 4,20г (99,9% II, виділено 72%) напівсульфатної солі у вигляді білого твердого продукту.

Приклад 21

Гідрохлорид 2R-[1-гідрокси-1-трифторметил-3-циклопропілпропін-2-іл]-4-хлораніліну



Матеріали	Кількість	ммоль	Мол вага
Аміноспирт (97,6% II)	11,5г	39,7	289,7
12 n HCl	3,64мл	43,7	36,5
IPAc	50мл		

До розчину аміноспирту в суміші ТГФ, гептану і толуолу (150мл) при температурі навколишнього середовища завантажують по краплях 6 n HCl, отримуючи розчин. Розчин концентрують у вакуумі до ~ 70мл, під час концентрування його промивають 2 x 50мл IPAc. Одержану суспензію витримують при температурі навколишнього середовища протягом 12 год і фільтрують. Вологий осад промивають 30мл суміші IPAc/гептан (1/2) і сушать, отримуючи 11,8г (99,9% II, виділено 92%) солі HCl у вигляді білого твердого продукту.