



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59396 (13) C2

(51) 7 C07D265/18

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

(54) РЕАКЦІЯ ЕНАНТІОСЕЛЕКТИВНОГО ПРИЄДНАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ЦИНКОРГАНІЧНОГО РЕАГЕНТУ

1

(21) 99126738
(22) 12 05 1998
(24) 15 09 2003
(86) PCT/US98/08888, 12 05 1998
(31) 60/046,713
(32) 16 05 1997
(33) US
(31) 9711599 2
(32) 05 06 1997
(33) GB
(31) 60/057,884
(32) 03 09 1997
(33) US
(31) 9727129 0
(32) 22 12 1997
(33) GB
(31) 60/083,525
(32) 29 04 1998
(33) US
(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р
(72) Чен Ченг Йі, US, Тіллер Річард Д, US, Тан Лусхі, US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
(56) SOAI, K ET AL "Chiral N,N-Dialkylnorephedrine as Catalysts of the Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aliphatic and Aromatic
SOAI, K ET AL "Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes" CHEM REV, vol 92, 1992, WASHINGTON, pages 833-856
NOYORI, R ET AL "Enantioselective Addition Of Organometallic Reagents To Carbonyl Compounds Chirality Tranfer, Multiplication, and Amplification" ANGEW CHEM INT ED ENGL, vol 30, 1991, WEINHEIM, pages 49-69
BOLM, C ET AL "Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Chirality" ANGEW CHEM INT ED ENGL, vol 35, no 15, 1995, WEINHEIM, pages 1657-1659
HUFFMAN, M ET AL "Lithium Alkoxides of Cinchona Alkaloids as Chiral Controllers for Enantioselective Acetylide Addition to Cyclic N-Acyl Ketimines" J ORG CHEM, vol 60, 1995, WASHINGTON, pages 1590-1594
LUTJENS, H ET AL "New Enantioselective Syntheses of Acetylenic Alcohols Using Functionalized Diorganozincs" TETRAHEDRON ASYMMETRY, vol 6, no 11, November 1995, page 2675-2678

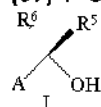
2

THOMPSON A S ET AL "Use of an Ephedrine Alkoxide to Mediate Enantioselective Addition of an Acetylide to a Prochiral Ketone Asymmetric Synthesis of the Reverse Transcriptase Inhibitor L-743, 726" TETRAHEDRON LETTERS, vol 36, no 49, 4 December 1995, page 8937-8940

WO 96 37457 A (MERCK & CO INC) 28 November 1996

WO 95 20389 A (MERCK & CO INC) 3 August 1995

(57) 1 Спосіб одержання сполуки формули I



або її енантіомера, де

A означає

(a) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі,

(b) феніл, дифеніл або нафтил, не заміщений або заміщений одним-чотирма замісниками, які вибирають з R¹, R², R³ і R⁴,

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно означають 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, арил, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі, де C₁-C₆-алкіл не заміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, не заміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкоксі, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I), R⁵ означає

(a) H,

(b) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-

(13) C2

(11) 59396

(19) UA

C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(c) C₁-C₄-перфторалкіл,

R⁶ означає

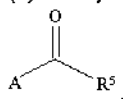
C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl, Br, F, I), CF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆-алкіл), N(C₁-C₆-алкіл)₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆-алкіл), CON(C₁-C₆-алкіл)₂, NHCONH₂, NHCONH(C₁-C₆-алкіл), NHCON(C₁-C₆-алкіл)₂, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, що включає стадії

(a) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до першої хіральної добавки, що містить один або більше здатні до обміну протони, або, в альтернативному випадку, до суміші першої хіральної добавки, що містить один і тільки один здатних до обміну протонів, і другої добавки, в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -78°C до близько 50°C з отриманням хірального комплексу цинку або другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку,

(b) додавання другої добавки до хірального комплексу цинку і нагрівання реакційної суміші приблизно від близько 10°C до близько 70°C з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, де перша хіральна добавка містить один і тільки один здатний до обміну протон, або, в альтернативному випадку, без цієї додаткової стадії, де перша хіральна добавка містить більше за один здатний до обміну протон, або де другу добавку вводять на стадії (a),

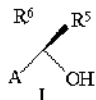
(c) змішування хірального комплексу цинку або другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R⁶M, де M означає Li, Na, K, Zn, MgX₁, CuX₁ або B(X₁)₂, а X₁ означає Cl, Br, I, F або CF₃SO₂, в розчиннику в інтервалі температур від -20°C до близько 60°C з отриманням хірального цинкоорганічного комплексу і

(d) змішування карбонільвмісної сполуки формули



необов'язково, розчиненої в розчиннику, з розчином хірального цинкоорганічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -20°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

2 Спосіб за п 1 одержання сполуки формули I



або її енантіомера, де

A означає

(a) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(b) феніл, дифеніл або нафтил, не заміщений або заміщений одним - чотирма замісниками, які вибирають з R¹, R², R³ і R⁴,

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно означають 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, арил, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, де C₁-C₆-алкіл не заміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, не заміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкокси, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I),

R⁵ означає

(a) H,

(b) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(c) C₁-C₄-перфторалкіл,

R⁶ означає

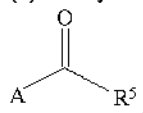
C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl, Br, F, I), CF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆-алкіл), N(C₁-C₆-алкіл)₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆-алкіл), CON(C₁-C₆-алкіл)₂, NHCONH₂, NHCONH(C₁-C₆-алкіл), NHCON(C₁-C₆-алкіл)₂, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, що включає стадії

(a) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до першої хіральної добавки в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -78°C до близько 50°C з отриманням хірального комплексу цинку,

(b) додавання другої добавки до хірального комплексу цинку і нагрівання реакційної суміші приблизно від близько 10°C до близько 70°C з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, де перша хіральна добавка містить один і тільки один здатний до обміну протон,

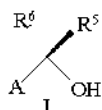
(c) змішування другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R⁶M, де M означає Li, Na, K, Zn, MgX₁, CuX₁ або B(X₁)₂, а X₁ означає Cl, Br, I, F або CF₃SO₂, в розчиннику в інтервалі температур від -20°C до близько 60°C з отриманням хірального цинкоорганічного комплексу і

(d) змішування карбонільвмісної сполуки формули



необов'язково, розчиненої в розчиннику, з розчином хірального цинкоорганічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -20°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

3 Спосіб за п 1 одержання сполуки формули I



або її енантіомера, де

A означає

(a) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(b) феніл, дифеніл або нафтил, не заміщений або заміщений одним - чотирма замісниками, які вибирають з R¹, R², R³ і R⁴,

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно означають 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, арил, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, де C₁-C₆-алкіл не заміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, не заміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкокси, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I),

R⁵ означає

(a) H,

(b) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

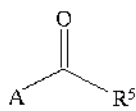
(c) C₁-C₄-перфторалкіл,

R⁶ означає

C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, що включає стадію

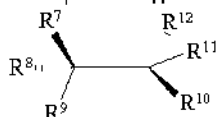
(a) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до суміші першої хіральної добавки, що містить один і тільки один здатний до обміну протон, і другої добавки в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -78°C до близько 50°C з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, (b) змішування другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R⁶M, де M означає Li, Na, K, Zn, MgX₁, CuX₁ або B(X₁)₂, а X₁ означає Cl, Br, I, F або CF₃SO₂, в розчиннику в інтервалі температур від -20°C до близько 60°C з отриманням хірального цинкорганічного комплексу і

(c) змішування карбонільвмісної сполуки формули



необов'язково, розчиненої в розчиннику, з розчинним хіральним цинкорганічним комплексом в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -20°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

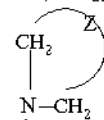
4 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що перша хіральна добавка має формулу



або її енантіомер або діастереомер, а замісники визначаються таким чином

R⁹ і R¹⁰ незалежно означають

OH, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂ або



R⁷, R⁸, R¹¹ і R¹² незалежно означають

(a) H,

(b) CF₃,

(c) CN,

(d) CONH₂,

(e) CONH(C₁-C₆-алкіл),

(f) CON(C₁-C₆-алкіл)₂,

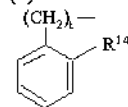
(g) CO₂-C₁-C₆-алкіл,

(h) C₃-C₇-циклоалкіл,

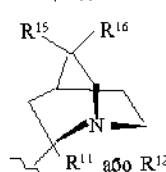
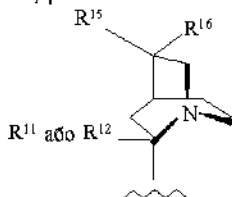
(i) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl, Br, F, I), CF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆-алкіл), N(C₁-C₆-алкіл)₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆-алкіл), CON(C₁-C₆-алкіл)₂, NHCONH₂, NHCONH(C₁-C₆-алкіл), NHCON(C₁-C₆-алкіл)₂, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(j) R⁷ і R⁸ або R¹¹ і R¹², взяті разом, можуть представляти = O, утворюючи кетонну, амідну, кислотну або складноєфірну групу,

(k)

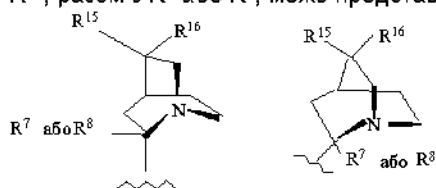


так що один і тільки один з R⁷, R⁸, R¹¹ або R¹² може мати це значення, за винятком випадку, коли, щонайменше, один з двох вуглеців, що містять R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² є хіральним центром, R⁹, разом з R¹¹ або R¹², може представляти



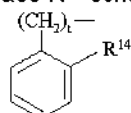
так що інший з радикалів R¹¹ або R¹² означає водень, або

R^{10} , разом з R^7 або R^8 , може представляти

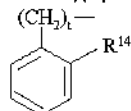


, так що

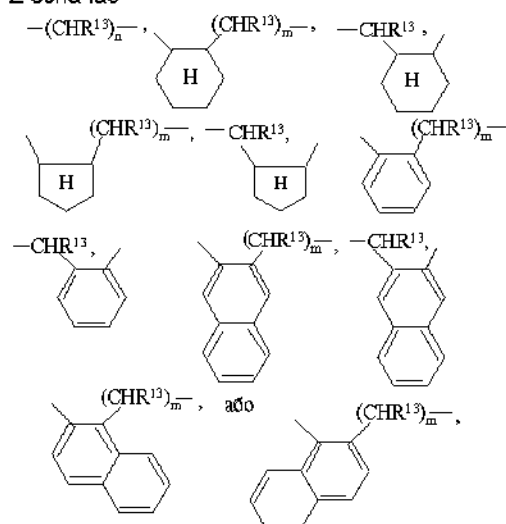
інший з радикалів R^7 або R^8 означає водень, R^{13} означає H, C_1 - C_6 -алкіл або феніл, R^{14} означає H, за винятком випадку, коли R^7 або R^8 і R^{14} разом можуть утворювати вуглець-вуглецевий зв'язок, коли t дорівнює 1 або 2, а R^{11} або R^{12} означає



або R^7 або R^8 і R^{14} разом можуть означати $-(CH_2)_s-$, коли t дорівнює 0 і R^{11} або R^{12} означає



R^{15} або R^{16} означає C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл або C_2 - C_6 -алкініл, не заміщений або моно- або диза-міщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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_3 - C_7 -циклоалкіл або C_1 - C_6 -алкокси, так що інший радикал з R^{15} або R^{16} означає водень, R^{17} означає C_1 - C_6 -алкіл, не заміщений або заміщений арилом, або арил, де арил визначається як феніл або нафтил, Z означає



означає шестичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N, O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом,



означає п'ятичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N, O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом, n означає 1, 2 або 3, m означає 0 або 1, t означає 0, 1 або 2, s означає 1 або 2

5 Спосіб за п 4, який відрізняється тим, що діалкілцинк визначається як $[C_1-C_6-алкіл]_2Zn$

6 Спосіб за п 5, який відрізняється тим, що друга добавка визначається як ROH, RSH, RCO_2H , RSO_3H , HX, $RCONH_2$ або арил NH_2 , і R означає C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, арил, де арил визначається як феніл або нафтил, і гетероарил, де гетероарил визначається як 5- або 6-членний ароматичний цикл, заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з O, S, N і кожний з яких не заміщений або заміщений одним, двома або трьома замісниками, які вибирають з групи, що включає NO_2 , Cl, Br, I, F, CF_3 , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси і $N[C_1-C_6-алкіл]_2$, а X означає Cl, Br, I або F

7 Спосіб за п 6, який відрізняється тим, що в ньому як розчинник використовують полярний або неполярний апротонний розчинник або суміш вказаних розчинників

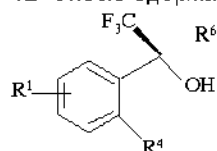
8 Спосіб за п 7, який відрізняється тим, що першу хіральну добавку вибирають з групи, що включає (1R, 2S)-N-піролідинілнорепедрин, N-метилепедрин, ефедрин, N, N-дибензилнорепедрин, норепедрин, діетилтар-рат, піролідинметанол, (1R, 2R)-псевдоефедрин, цинхонін і (1S, 2S)-метилпсевдоефедрин

9 Спосіб за п 8, який відрізняється тим, що діалкілцинк являє собою діетилцинк і диметилцинк

10 Спосіб за п 9, який відрізняється тим, що друга добавка визначається як MeOH, трет-BuOH, $(CH_3)_3CCH_2OH$, $(CH_3)_3CCH(CH_3)OH$, Ph_3COH , Cl_3CCH_2OH , F_3CCH_2OH , $CH_2=CHCH_2OH$, $PhCH_2OH$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$, 4- NO_2 -фенол, CH_3CO_2H , CF_3CO_2H і $(CH_3)_3CCO_2H$

11 Спосіб за п 10, який відрізняється тим, що розчинник означає тетрагидрофуран (ТГФ), бензол, хлорбензол, o-, m-, p-дихлорбензол, дихлорметан, толуол, гексан, циклогексан, пентан, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), діетиловий ефір, N-метилпіролідин (NMP) або суміш вказаних розчинників

12 Спосіб одержання аміноспирту формули



де R^1 означає галоген (Cl, Br, F, I), CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6-алкіл)$, $N(C_1-C_6-алкіл)_2$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6-алкіл)$, $CON(C_1-C_6-алкіл)_2$, $NHCONH_2$, $NHCONH(C_1-C_6-алкіл)$, $NHCON(C_1-C_6-алкіл)_2$, арил, 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, де C_1 - C_6 -алкіл не

заміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, не заміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -алкокси, NO_2 або галогеном (Cl, Br, F, I),

R^4 означає

NH_2 або $NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, де C_1 - C_6 -алкіл є не заміщеним або заміщеним арилом, арил означає феніл або нафтил, не заміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -алкокси, NO_2 або галогеном (Cl, Br, F, I),

R^6 означає

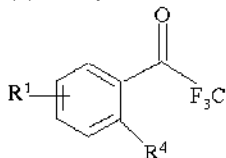
C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл або C_2 - C_6 -алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl, Br, F, I), CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $CON(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $NHCONH_2$, $NHCONH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $NHCON(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, CO_2 - C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл або C_1 - C_6 -алкокси, при якому проводять стадії

(a) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до першої хіральної добавки, яка містить один або більше здатних до обміну протонів, або, в альтернативному випадку, до суміші першої хіральної добавки, що містить один і тільки один здатний до обміну протон, і другої добавки в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько $-78^\circ C$ до близько $50^\circ C$ з отриманням хірального комплексу цинку або другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку,

(b) додавання другої добавки до хірального комплексу цинку і нагрівання реакційної суміші приблизно від близько $10^\circ C$ до близько $70^\circ C$ з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, де перша хіральна добавка містить один і тільки один здатний до обміну протон, або в альтернативному випадку, без цієї додаткової стадії, де перша хіральна добавка містить більше за один здатний до обміну протон, або де другу добавку вводять на стадії (a),

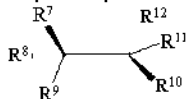
(c) змішування хірального комплексу цинку або другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R^6M , де M означає Na, K, Li, MgX_1 , ZnX_1 , CuX_1 або $B(X_1)_2$, а X_1 означає Cl, Br, I, F або CF_3SO_2 , в розчиннику з отриманням хірального цинкоорганічного комплексу і

(d) змішування кетону формули



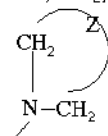
необов'язково, розчиненого в розчиннику, з розчином хірального цинкоорганічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько $0^\circ C$ до близько $60^\circ C$ протягом приблизно від 1 години до 72 годин

13 Спосіб за п 12, який відрізняється тим, що перша хіральна добавка має формулу



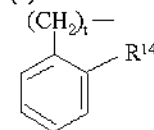
або її енантіомер або діастереомер, а замісники визначаються таким чином

R^9 і R^{10} незалежно означають OH , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, або

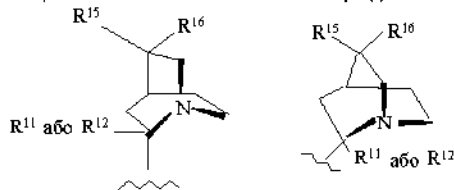


R^7 , R^8 , R^{11} і R^{12} незалежно означають

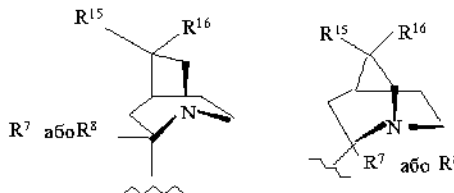
- (a) H,
- (b) CF_3 ,
- (c) CN,
- (d) $CONH_2$,
- (e) $CONH(C_1-C_6\text{-алкіл})$,
- (f) $CON(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$,
- (g) CO_2 - C_1 - C_6 -алкіл,
- (h) C_3 - C_7 -циклоалкіл,
- (i) C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл або C_2 - C_6 -алкініл, не заміщений або моно- або дизаміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl, Br, F, I), CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $CON(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $NHCONH_2$, $NHCONH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $NHCON(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, CO_2 - C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл або C_1 - C_6 -алкокси,
- (j) R^7 і R^8 або R^{11} і R^{12} , взяті разом, можуть представляти = O, утворюючи кетонну, амідну, кислотну або складноефірну групу,
- (k)



так що один і тільки один з R^7 , R^8 , R^{11} або R^{12} може мати це значення, за винятком випадку, коли, щонайменше, один з двох вуглеців, що містять R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} є хіральним центром, R^8 разом з R^{11} або R^{12} може представляти



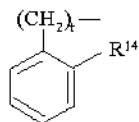
так що інший з радикалів R^{11} або R^{12} означає водень або R^{10} разом з R^7 або R^8 може представляти



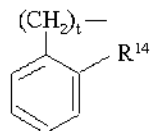
так що інший з радикалів R^7 або R^8 означає водень,

R^{13} означає H, C_1 - C_6 -алкіл або феніл,

R^{14} означає H, за винятком випадку, коли R^7 або R^8 і R^{14} разом можуть утворювати вуглець-вуглецевий зв'язок, коли t дорівнює 1 або 2, а R^{11} або R^{12} означає

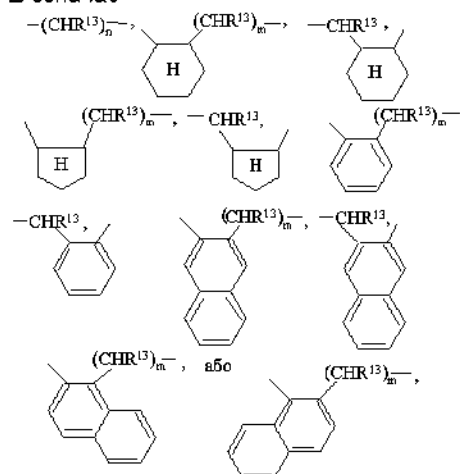


R^7 або R^8 і R^{14} , що розглядаються разом, можуть означати $-(CH_2)_t-$, коли t дорівнює 0 і R^{11} або R^{12} означає



R^{15} або R^{16} означає C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл або C_2 - C_6 -алкініл, незаміщений або моно- або дизамищений замісником, який вибирають з групи, що включає 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_3 - C_7 -циклоалкіл або C_1 - C_6 -алкокси, так що інший радикал з R^{15} і R^{16} означає водень, R^{17} означає C_1 - C_6 -алкіл, не заміщений або заміщений арилом, або арил, де арил визначається як феніл або нафтил,

Z означає



означає шестичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N, O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом,



означає п'ятичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N, O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом, n означає 1, 2 або 3, m означає 0 або 1, t означає 0, 1 або 2 і s означає 1 або 2

14 Спосіб за п 13, який відрізняється тим, що діалкілцинк визначається як $[C_1-C_6-алкіл]_2Zn$

15 Спосіб за п 14, який відрізняється тим, що друга добавка визначається як ROH, RSH, RCO_2H , RSO_3H , HX, $RCONH_2$ або арил NH_2 , і R

означає C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, арил, де арил визначається як феніл або нафтил, і гетероарил, де гетероарил визначається як 5- або 6-членний ароматичний цикл, заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з O, S, N, і кожний з яких не заміщений або заміщений одним, двома або трьома замісниками, які вибирають з групи, що включає NO_2 , Cl, Br, I, F, CF_3 , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси і $N[C_1-C_6-алкіл]_2$, а X означає Cl, Br, I або F

16 Спосіб за п 15, який відрізняється тим, що як розчинник використовують полярний або неполярний апротонний розчинник або суміші вказаних розчинників

17 Спосіб за п 16, який відрізняється тим, що першу хіральну добавку вибирають з групи, що включає (1R, 2S)-N-піролідинілнорефедрин, N-метилефедрин, ефедрин, N,N-дибензилнорефедрин, норефедрин, діетилтартарат, піролідинметанол, (1R, 2R)-псевдоефедрин, цинхонін і (1S, 2S)-метилпсевдоефедрин

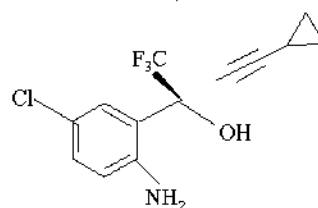
18 Спосіб за п 17, який відрізняється тим, що діалкілцинк являє собою діетилцинк і диметилцинк

19 Спосіб за п 18, який відрізняється тим, що друга добавка визначається як MeOH, трет-BuOH, $(CH_3)_3CCH_2OH$, $(CH_3)_3CCH(CH_3)OH$, Ph_3COH , Cl_3CCH_2OH , F_3CCH_2OH , $CH_2=CHCH_2OH$, $PhCH_2OH$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$, 4- NO_2 -фенол, CH_3CO_2H , CF_3CO_2H і $(CH_3)CCO_2H$

20 Спосіб за п 19, який відрізняється тим, що розчинник вибирають з групи, що включає тетрагідрофуран (ТГФ), бензол, хлорбензол, о-, м-, п-дихлорбензол, дихлорметан, толуол, гексан, циклогексан, пентан, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), діетиловий ефір, N-метилпіролідін (NMP) або суміші вказаних розчинників

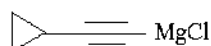
21 Спосіб за п 20, який відрізняється тим, що металорганічний реагент має формулу R^6M , де R^6 означає C_2 - C_6 -алкініл, M означає Li або MgX_1 , а X_1 означає Cl, Br, I або F, або CF_3SO_2

22 Спосіб одержання аміноспирту формули



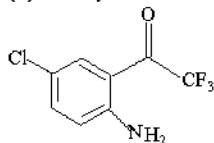
при якому проводять стадії

(а) повільного додавання диметилцинку або діетилцинку в толуолі або в чистому вигляді до (1R, 2S)-N-піролідиніл-норефедрину в тетрагідрофурани в атмосфері азоту при температурі приблизно від близько $-20^\circ C$ до близько $0^\circ C$ з отриманням хіального комплексу цинку, (б) додавання спирту, який являє собою неопентиловий спирт або 2,2,2-трифторетанол, до хіального комплексу цинку і нагрівання до утворення спиртовмісного хіального комплексу цинку, (с) змішування спиртовмісного хіального комплексу цинку з



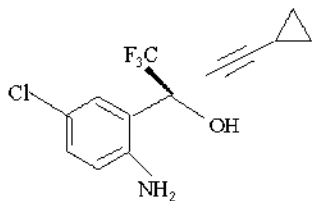
в тетрагідрофурані до утворення хірального цинкорганічного комплексу і

(d) змішування кетону формули



з розчином хірального цинкорганічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від 0°C до 20°C протягом приблизно від 2 годин до 48 годин з отриманням аміноспирту

23 Спосіб одержання аміноспирту формули

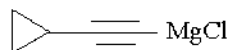


при якому проводять стадії

(a) повільного додавання диметилцинку або діети-
лцинку в толуолі або в чистому вигляді до (1R,
2S)-N-піролідиніл-норефедрину і спирту, який яв-

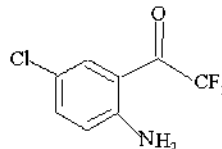
ляє собою неопентильовий спирт або 2,2,2-
трифторетанол, в тетрагідрофурані в атмосфері
азоту при температурі приблизно від -20°C до 0°C
з отриманням спиртовмісного хірального комплек-
су цинку,

(b) змішування спиртовмісного хірального ком-
плексу цинку з



в тетрагідрофурані з утворенням хірального цин-
корганічного комплексу і

(c) змішування кетону формули



з розчином хірального цинкорганічного комплексу
в інертній атмосфері при температурі приблизно
від 0°C до 20°C протягом приблизно від 2 годин до
48 годин з одержанням аміноспирту

Ключовою стадією синтезу інгібітора зворотної
транскриптази, (-)-6-хлор-4-циклопропілетиніл-4-
трифторметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-
ону, відомого також як DMP-266, є хіральне приєд-
нання до 2-трифторметилкарбоніл-4-хлораніліну з
використанням нуклеофілу, хіральної добавки,
нехіральної добавки і цинкорганічного реагенту

Синтез DMP-266 і структурно подібних інгібіто-
рів зворотної транскриптази описаний в патенті
США 5 519 021 і відповідній РСТ міжнародний па-
тентній заявці WO 95/20389, опублікований серпня
3, 1995 Крім того, асиметричний синтез енантіо-
мерного бензоксазину шляхом високо-
енантіоселективного приєднання ацетиленіду і
подальшою циклізацією описаний в Thompson, et
al, Tetrahedron Letters 1995, 36, 8937-8940, а та-
кож в РСТ публікації, WO 96/37457 від листопада
28, 1996

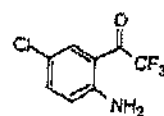
Крім того, подано декілька заявок, в яких обго-
ворюються різні аспекти синтезу (-)-6-хлор-4-
циклопропілетиніл-4-трифторметил-1,4-дигідро-
2H-3,1-бензоксазин-2-ону, що включають 1) спосіб
отримання хірального спирту, WO 98/30543 від 14
липня 1998, 2) хіральна добавка, WO 98/30540 від
16 липня 1998, 3) реакція циклізації, WO 98/34928
від 13 серпня 1999, і спосіб кристалізації з анти-
розчинника, WO 98/33782 від 16 серпня 1998

Відоме утворення вторинних спиртів при енан-
тіоселективному приєднанні діалкілів цинку до
алифатичних і ароматичних альдегідів Soai et al,
J Org Chem 1991, 56 4264-4268, описують хіра-
льне приєднання діалкілів цинку до алифатичних і
ароматичних альдегідів, каталізуєме N, N-
діалкілнорефедрином і що приводить до вторин-
них алкілових спиртів високої оптичної чистоти
Soai et al, Chem Rev 1992, 92 833-856, описують

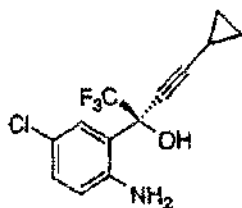
енантіоселективне приєднання цинкорганічних
реагентів до альдегідів, розкриваючи, наприклад,
отримання вторинних спиртів шляхом енантіосе-
лективного приєднання діалкілів цинку до альдеп-
дів, каталізуєме алкалоїдами хінного дерева Ле-
джера, і камфора-, пролін-, ефедрин- і норефед-
рин- похідними хіральних аміноспиртів Noyori et
al, Agew Chem Int Ed Engi 1991, 30 49-69 опи-
сують промотоване аміноспиртом алкілювання
альдегідів (переважно бензальдегідів) сполучен-
нями діалкілцинку Bohm et al, Angew Chem Int
Ed Engi 1996, 35 1657-1659, виявили, що енантіо-
селективне алкілювання 3-формілілпіридину дізо-
пропілцинком каталізується за рахунок вторинного
ізопропілового спирту, що утворюється, тобто,
шляхом асиметричного автокаталізу Lutjens et al,
Tetr Asym 1995, 6 2675-2678 описує енантіосе-
лективне отримання ацетиленових спиртів з від-
повідного альдегиду за допомогою утримуючих
функціональні групи сполучень діалкілцинку

Приєднання ацетиленіду літтю також описані в
статті Huffman et al, J Org Chem 1995, 60 1590-
1594, що вивчили енантіоселективне приєднання
ацетиленіду до циклічних кетимінів WO-A-
96/137457 описує опосередоване N-заміщеним
норефедрином приєднання літціклопропілаце-
тиленіду до карбонільної групи в азот-захищеному
2-трифторметилкарбоніл-4-хлораніліні

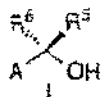
Даний винахід описує ефективний спосіб хіра-
льного приєднання циклопропілацетилену до ке-
тону формули



використовуючий хіральний цинкорганічний комплекс, для отримання аміноспирту формули



Даний винахід відноситься до ефективного способу отримання сполучення формули I



або його енантіомера, де A означає

(a) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі,

(b) феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений одним - чотирма замісниками, які вибирають з R¹, R², R³ і R⁴,

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно означають

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, арил, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі, де C₁-C₆-алкіл незаміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкоксі, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I),

R⁵ означає

(a) H,

(b) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі,

(c) C₁-C₄-перфторалкіл,

R⁵ означає

C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі,

що включає стадії

(a) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до першої хіральної добавки, або, в альтернативному випадку, до суміші першої хіральної добавки і другої добавки, в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від -78°C до 50°C з отриманням хіраль-

ного комплексу цинку або другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку,

(b) додавання другої добавки до хірального комплексу цинку і нагрівання реакційної суміші приблизно від близько 10°C до близько 70°C з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, де перша хіральна добавка містить один і тільки один здатний до обміну протон, або, в альтернативному випадку, де перша хіральна добавка містить більше за один здатний до обміну протон, або другу добавку вводять на стадії (a), тоді цю додаткову стадію опускають,

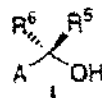
(c) змішування другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R⁶M, де M означає Li, Na, K, Zn, MgX₁ CuX₁ або B(X₁)₂, а X означає Cl, Br, I, F або CF₃SO₂, в розчиннику при інтервалі температур від -20°C до близько 60°C з отриманням хірального цинкоорганічного комплексу і

(d) змішування кетону формули



необов'язково, розчиненого в розчиннику, з розчином хірального цинкоорганічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від -20°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

Даний винахід відноситься до ефективного способу отримання сполучення формули I



або його енантіомера, де

A означає

(a) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі,

(b) феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений одним - чотирма замісниками, які вибирають з R¹, R², R³ і R⁴,

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно означають

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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкоксі, де C₁-C₆-алкіл незаміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкоксі, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I),

R⁵ означає

(a) H,

(b) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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), $\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, $\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$,

(с) $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-перфторалкіл}$,
 R^6 означає

$\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$ або $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкініл}$, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl , Br , F , I), CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, NHCONH_2 , $\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, $\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, що включає стадії

(а) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до першої хіральної добавки, або, в альтернативному випадку, до суміші першої хіральної добавки і другої добавки, в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від -78°C до 50°C з отриманням хірального комплексу цинку або другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку,

(б) додавання другої добавки до хірального комплексу цинку і нагрівання реакційної суміші приблизно від близько 10°C до близько 70°C з метою отримання другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, де перша хіральна добавка містить один і тільки один здатний до обміну протон, або, в альтернативному випадку, де перша хіральна добавка містить більше за один здатний до обміну протон, або другу добавку вводять на стадії (а), тоді цю додаткову стадію опускають,

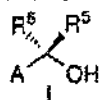
(с) змішування другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R^6M , де M означає Li , Na , K , Zn , MgX_1 , SiX_1 або $\text{B}(\text{X}_1)_2$, а X_1 означає Cl , Br , I , F або CF_3SO_2 , в розчиннику при інтервалі температур від -20°C до близько 60°C з отриманням хірального цинкогранічного комплексу і

(д) змішування кетону формули



необов'язково, розчиненого в розчиннику, з розчином хірального цинкогранічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від -20°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

Варіант виконання даного винаходу відноситься до ефективного способу отримання сполучення формули I



або його енантіомера, де

A означає

(а) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$ або $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкініл}$, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl , Br , F , I), CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, NHCONH_2 , $\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, $\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$,

(б) феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений

або заміщений одним - чотирма замісниками, які вибирають з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 ,

R^1 , R^2 , R^3 і R^4 незалежно означають

галоген (Cl , Br , F , I), CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, NHCONH_2 , $\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, $\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, де $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$ є незаміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілом}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, NO_2 або галогеном (Cl , Br , F , I),

R^5 означає

(а) H ,

(б) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$ або $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкініл}$, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl , Br , F , I), CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, NHCONH_2 , $\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, $\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$,

(с) $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-перфторалкіл}$,

R^6 означає

$\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$ або $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкініл}$, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl , Br , F , I), CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, NHCONH_2 , $\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})_2$, $\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, що включає стадії

(а) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до першої хіральної добавки в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від -78°C до 50°C з отриманням хірального комплексу цинку,

(б) додавання другої добавки до хірального комплексу цинку і нагрівання реакційної суміші приблизно від близько 10°C до близько 70°C з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, де перша хіральна добавка містить один і тільки один здатний до обміну протон,

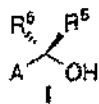
(с) змішування другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R^6M , де M означає Li , Na , K , Zn , MgX_1 , CuX_1 або $\text{B}(\text{X}_1)_2$, а X_1 означає Cl , Br , I , F або CF_3SO_2 , в розчиннику в інтервалі температур від -20°C до близько 60°C з метою отримання хірального цинкогранічного комплексу і

(д) змішування кетону формули



необов'язково, розчиненого в розчиннику, з розчином хірального цинкогранічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від -20°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

Інший варіант виконання даного винаходу полягає в ефективному способі отримання сполучення формули I



або його енантіомера, де
A означає

(a) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(b) феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений одним - чотирма замісниками, які вибирають з R¹, R², R³ і R⁴,

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно означають

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, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, де C₁-C₆-алкіл незаміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкокси, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I),

R⁵ означає

(a) H,

(b) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(c) C₁-C₄-перфторалкіл,

R⁶ означає

C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

що включає стадії

(a) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до суміші першої хіральної добавки і другої добавки в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від -78°C до 50°C з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку,

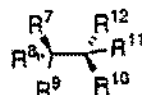
(b) змішування другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R⁶M, де M означає Li, Na, K, Zn, MgX₁, CuX₁ або B(X₁)₂, а X₁ означає Cl, Br, I, F або CF₃SO₂, в розчиннику в інтервалі температур від -20°C до близько 60°C з метою отримання хірального цинкогранічного комплексу і

(c) змішування кетон формули



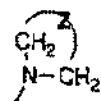
необов'язково, розчиненого в розчиннику, з розчином хіального цинкогранічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -20°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

Вищезгаданий спосіб, де перша хіральна добавка має формулу



або її енантіомер або діастереомер, а замісники визначаються таким чином

R⁹ і R¹⁰ незалежно означають OH, NH₂, NHR¹⁷ N(R¹⁷)₂, або



R⁷, R⁸, R¹¹ і R¹² незалежно означають

(a) H,

(b) CF₃,

(c) CN,

(d) CONH₂,

(e) CONH(C₁-C₆-алкіл),

(f) CON(C₁-C₆-алкіл)₂,

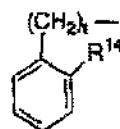
(g) CO₂-C₁-C₆-алкіл,

(h) C₃-C₇-циклоалкіл,

(i) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

(j) R⁷ і R⁸ або R¹¹ і R¹², взяті разом можуть представляти =O, утворюючи кетонну, амідну, кислотну або складноєфірну групу,

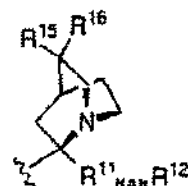
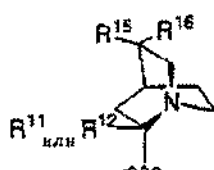
(к)



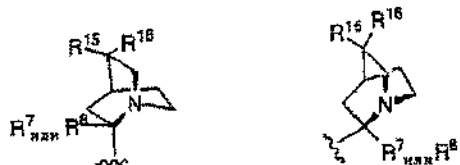
так що один і тільки один з R⁷, R⁸, R¹¹ або R¹² може мати це значення,

за винятком випадку, коли, щонайменше, один з двох вуглеців, що містять R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² є хіральним центром,

R⁹, що розглядається разом з R¹¹ або R¹², може представляти



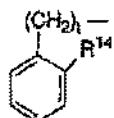
так що інший з радикалів R^{11} або R^{12} означає водень або R^{10} , разом з R^7 або R^8 , може представляти



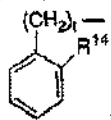
так що інший з радикалів R^7 або R^8 означає водень,

R^{13} означає H, C_1 - C_6 -алкіл або феніл,

R^{14} означає H, за винятком випадку, коли, R^7 або R^8 і R^{14} разом, можуть означати вуглець-вуглецевий зв'язок, коли t дорівнює 1 або 2, а R^{11} або R^{12} означає



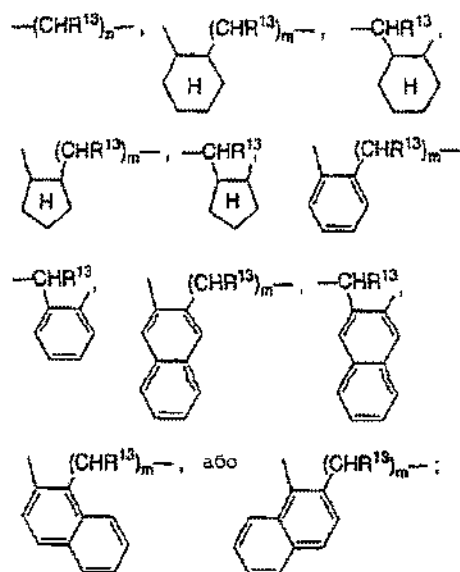
або R^7 або R^8 і R^{14} , разом, можуть означати $(CH_2)_S$, коли t дорівнює 0 і R^{11} або R^{12} означає



R^{15} або R^{16} означає C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл або C_2 - C_6 -алкініл, незаміщений або моно- або ді-заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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_3 - C_7 -циклоалкіл або C_1 - C_6 -алкокси, так що інший радикал з R^{15} або R^{16} означає водень,

R^{17} означає C_1 - C_6 -алкіл, незаміщений або заміщений арилом, або арил, де арил визначається як феніл або нафтил,

Z означає



означає шестичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково, заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N, O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом,



означає п'ятичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N, O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом,

n означає 1, 2 або 3,

m означає 0 або 1,

t означає 0, 1 або 2 і

s означає 1 або 2

Типовими прикладами першої хіральної добавки є

(1R, 2S)-N-піролідиніл-норефедрин (що також задується в Chemical Abstract Registry як [R-(R*, S*)]-(3-метил-а-феніл-1-піролідин-етанол), N-метилефедрин, ефедрин, N, N-дибензилнорефедрин, норефедрин, діетилтартрат, піролідинметанол, (1R, 2R)-псевдоефедрин, цинхонін, (1S/2S)-метилпсевдоефедрин

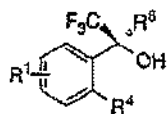
Діалкілцинк визначається як $[C_1-C_6-алкіл]_2Zn$, і, переважно, як диметилцинк або діетилцинк. У представлених прикладах диметилцинк або діетилцинк були закуплені у вигляді розчинів в толуолі або гексані, однак, реагент може бути використаний в чистому вигляді

Друга добавка визначається як спирт, ROH, тиол, RSH, карбонова кислота, RCO_2H , сульфокислота, RSO_3H , галоїдводень, HX, карбоксамід, $RCONH_2$, і анілін, арил NH_2 , а R означає C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, арил, де арил визначається як феніл або нафтил, і гетероарил, де гетероарил визначається як 5- або 6-членний ароматичний цикл, заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з O, S, N, і кожний з яких є незаміщеним або заміщеним одним, двома або трьома замісниками, які вибирають з групи, що включає NO_2 , Cl, Br, I, F, CF_3 , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси і $N[C_1-C_6-алкіл]_2$, а X означає Cl, Br, I або F. Переважні другі добавки визначаються як MeOH, трет-БуОН, $(CH_3)_3CCH_2OH$, $(CH_3)_3CCH(CH_3)OH$, Ph_3COH , Cl_3CCH_2OH , F_3CCH_2OH , $CH_2=CHCH_2OH$, $PhCH_2OH$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$, 4- NO_2 -фенол, CH_3CO_2H , CF_3CO_2H і $(CH_3)CCO_2H$. Друга добавка є необов'язковою, коли перша хіральна добавка містить, щонайменше, два здатних до обміну протона. Наприклад, перша хіральна добавка, така як ефедрин, норефедрин, псевдоефедрин, діетилтартрат, або ті перші хіральні добавки, де R^9 і R^{10} незалежно означають OH і NH_2 , можуть бути використані без введення другої добавки. Також в об'єм визначення другої добавки входить добавка, яка може також бути хіальною

Розчинник визначається як полярний або неполярний апротонний розчинник або суміш цих розчинників, такий як тетрагідрофуран (ТГФ), бензол, хлорбензол, о-, м-, п-дихлорбензол, дихлорметан, толуол, гексан, циклогексан, пентан, метилтрет-бутиловий ефір (MTBE), діетиловий ефір, N-метилпіролідин (NMP) або суміш вказаних розчинників. Переважно розчинник(и) вибирають з групи, яка включає тетрагідрофуран, толуол і гек-

сан

Варіант виконання винаходу описує спосіб отримання аміноспирту формули



де
R¹ означає

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, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, де C₁-C₆-алкіл незаміщений або заміщений арилом, арил означає феніл, дифеніл або нафтил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкокси, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I),

R⁴ означає

NH₂ або NH(C₁-C₆-алкіл), де C₁-C₆-алкіл є незаміщеним або заміщеним арилом, арил означає феніл або нафтил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-алкокси, NO₂ або галогеном (Cl, Br, F, I),

R⁶ означає

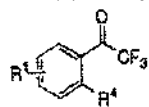
C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл, незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає галоген (Cl, Br, F, I), CF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆-алкіл), N(C₁-C₆-алкіл)₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆-алкіл), CON(C₁-C₆-алкіл)₂, NHCONH₂, NHCONH(C₁-C₆-алкіл), NHCON(C₁-C₆-алкіл)₂, CO₂-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси, що включає стадії

(а) повільного додавання діалкілцинку в розчиннику або в чистому вигляді до першої хіральної добавки, або, в альтернативному випадку, до суміші першої хіральної добавки і другої добавки, в розчиннику в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько -78°C до близько 50°C з отриманням хіального комплексу цинку або другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку,

(б) додавання другої добавки до хіального комплексу цинку і нагрівання реакційної суміші приблизно від близько 10°C до близько 70°C з отриманням другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, де перша хіральна добавка містить один і тільки один здатний до обміну протон, або в альтернативному випадку, де перша хіральна добавка містить більше за один здатний до обміну протон, або другу добавку вводять на стадії (а), тоді цю додаткову стадію опускають,

(с) змішування другої добавки, що містить хіральний комплекс цинку, з металоорганічним реагентом формули R⁵M, де M означає Na, K, Li, MgX₁, ZnX₁, SiX₁ або B(X₁)₂, а X₁ означає Cl, Br, I, F або CF₃SO₂, в розчиннику з отриманням хіального цинкогранічного комплексу і

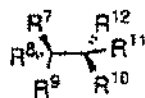
(д) змішування кетону формули



необов'язково, розчиненого в розчиннику, з

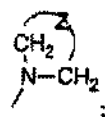
розчином хіального цинкогранічного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько 0°C до близько 60°C протягом приблизно від 1 години до 72 годин

Вищезгаданий спосіб, де перша хіральна добавка має формулу



або її енантіомер або діастереомер, а замісники визначаються таким чином

R⁹ і R¹⁰ незалежно означають OH, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂ або

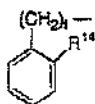


R⁷, R⁸, R¹¹ і R¹² незалежно означають

- (a) H,
- (b) CF₃,
- (c) CN,
- (d) CONH₂,
- (e) CONH (C₁-C₆-алкіл),
- (f) CON(C₁-C₆-алкіл)₂,
- (g) CO₂-C₁-C₆-алкіл,
- (h) C₃-C₇-циклоалкіл,
- (i) C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл,

незаміщений або моно- або ді- заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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, C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₆-алкокси,

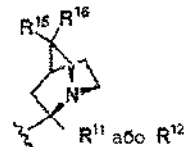
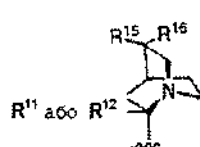
(j) R⁷ і R⁸ або R¹¹ і R¹², взяті разом можуть представляти = O, утворюючи кетонну, амідну, кислотну або складноєфірну групу, (к)



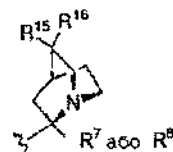
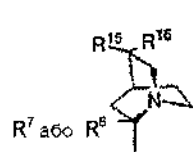
так що один і тільки один з R⁷, R⁸, R¹¹ або R¹² може мати це значення,

за винятком випадку, коли, щонайменше, один з двох вуглеців, що містять R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² є хіральним центром,

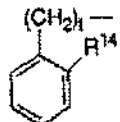
R⁹, разом з R¹¹ або R¹², може представляти



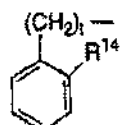
так що інший з радикалів R¹¹ або R¹² означає водень або R¹⁰ разом з R⁷ або R⁸, може представляти



так що інший з радикалів R^7 або R^8 означає водень, R^{13} означає H, C_1 - C_6 -алкіл або феніл, R^{14} означає H, за винятком випадку, коли, R^7 або R^8 і R^{14} разом, можуть означати вуглець-вуглецевий зв'язок, коли t дорівнює 1 або 2, а R^{11} або R^{12} означає



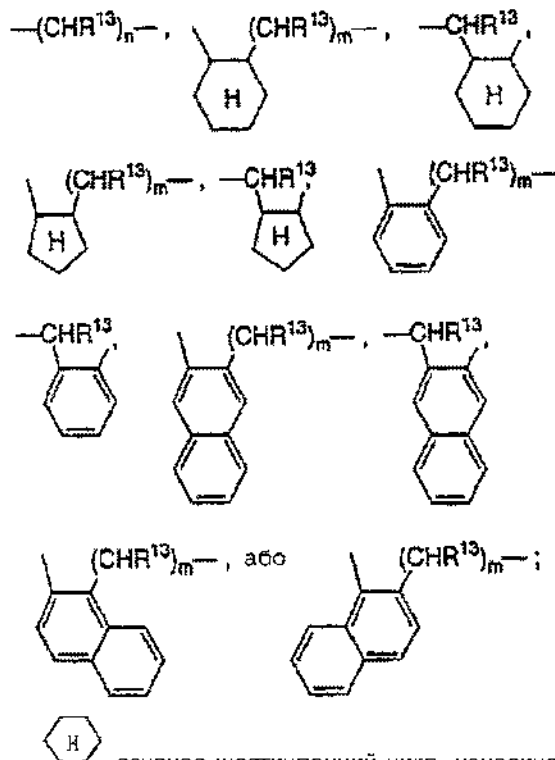
або R^7 або R^8 і R^{14} , разом, можуть означати $-(CH_2)_s-$, коли t дорівнює 0 і R^{11} або R^{12} означає



R^{15} або R^{16} означає C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл або C_2 - C_6 -алкініл, незаміщений або моно- або ді-заміщений замісником, який вибирають з групи, що включає 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_3 - C_7 -циклоалкіл або C_1 - C_6 -алкокси, так що інший радикал з R^{15} або R^{16} означає водень,

R означає C_1 - C_6 -алкіл, незаміщений або заміщений арилом, або арил, де арил визначається як феніл або нафтил,

Z означає



означає шестичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково, заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N,

O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом,



означає п'ятичленний цикл, ненасичений або насичений, необов'язково заміщений одним або двома гетероатомами, які вибирають з N, O або S, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом,

n означає 1, 2 або 3,

m означає 0 або 1,

t означає 0, 1 або 2 і

s означає 1 або 2

Вищезгаданий спосіб, де діалкілцинк визначається як $[C_1-C_6-алкіл]_2Zn$

Вищезгаданий спосіб, де друга добавка визначається як ROH , RSn , RCO_2H , RSO_3H , HX , RCO_2H або $ArNH_2$, де R означає C_1 - C_6 -алкіл, Ar, гетероарил і CF_3 , і Ar означає арил, який визначається як феніл або нафтил, незаміщений або заміщений NO_2 , Cl, Br, I, t, CF_3 , C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -алкокси, а X означає Cl, Br, I або F

У вищезгаданому способі використовують полярний або неполярний апротонний розчинник

У вищезгаданому способі першу хіральну добавку вибирають з групи, що включає (1R,2S)-N-піролідиніл-норфедрин, N-метилфедрин, ефедрин, N,N-добензилнорфедрин, норфедрин, діетилтарtrat, піролідин-метанол, (1R,2R)-псевдоефедрин, цинхонін, (1S,2S)-мфтилпсевдоефедрин

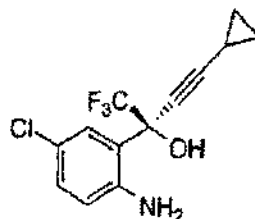
У вищезгаданому способі в якості діалкілцинку використовують діетилцинк або диметилцинк

У вищезгаданому способі другу добавку вибирають з групи, що включає $MeOH$, трет-BuOH, $(CH_3)_3CCH_2OH$, $(CH_3)_3CCH(CH_3)OH$, Ph_3COH , Cl_3CCH_2OH , F_3CCH_2OH , $CH_2=CHCH_2OH$, $PhCH_2OH$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$, 4- NO_2 -фенол, CH_3CO_2H , CF_3CO_2H і $(CH_3)_3CCO_2H$

розчинник визначається як полярний або неполярний апротонний розчинник або суміш цих розчинників, таких як тетрагідрофуран (ТГФ), бензол, хлорбензол, о-, м-, п-дихлорбензол, дихлорметан, толуол, гексан, циклогексан, пентан, метилтрет-бутиловий ефір (MTBE), діетиловий ефір, N-метилпіролідин (NMP) або суміш вказаних розчинників Переважно розчинник(и) вибирають з групи, яка включає тетрагідрофуран, толуол і гексан

Вищезгаданий спосіб, в якому використовують металорганічний реагент, R^6M , де R^6 означає C_2 - C_6 -алкініл, M означає Li або MgX_2 а X означає Cl, Br, I, F або CF_3SO_2

Додатковим варіантом виконання винаходу є спосіб отримання аміноспирту формули



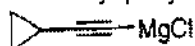
що включає стадії

(а) повільною додаванням диметилцинку або діетилцинку в толуолі або в чистому вигляді до (1R,2S)-N-піролідиніл-норфедрину в тетрагідрофурані в атмосфері азоту при

температурі приблизно від близько -20°C до близько 0°C з отриманням хірального комплексу цинку,

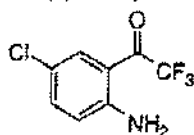
(b) додавання спирту, який являє собою неопентильовий спирт або 2,2,2-трифторетанол, до хіального комплексу цинку і нагрівання до утворення спирт-утримуючого хіального комплексу цинку,

(c) змішування спирт-утримуючого хіального комплексу цинку з



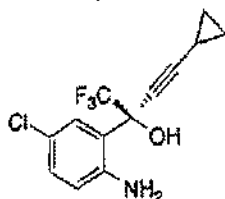
в тетрагідрофурані до утворення хіального цинкограницного комплексу і

(d) змішування кетону формули



з розчином хіального цинкограницного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько 0°C до близько 20°C протягом приблизно від 2 годин до 48 годин з отриманням аміноспирту

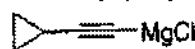
Додатковим варіантом виконання винаходу є спосіб отримання аміноспирту формули



включаючи стадії

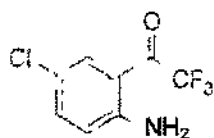
(a) повільного додавання диметилцинку або діетилцинку в толуолі або в чистому вигляді до (1R,2S)-N-пропілдиніл-норепедрину і спирт, що являє собою неопентильовий спирт або 2,2,2-трифторетанол, в тетрагідрофурані в атмосфері азоту при температурі приблизно від близько -20°C до близько 0°C , отримуючи спирт-утримуючий хіальний комплекс цинку,

(b) змішування спирт-утримуючого* хіального комплексу цинку з



в тетрагідрофурані до утворення хіального цинкограницного комплексу і

(c) змішування кетону формули



з розчином хіального цинкограницного комплексу в інертній атмосфері при температурі приблизно від близько 0°C до близько 20°C протягом приблизно від 2 годин до 48 годин з отриманням аміноспирту

Термін «інертна атмосфера» означає аргон або азот, переважно, азот. Під температурою навколишнього середовища розуміється температура в інтервалі від 20°C до близько 35°C

Сполучення за винаходом мають асиметричні центри, і даний винахід включає всі їх оптичні ізомери і суміші

Як використовують тут, термін «алкіл» включає алкільні групи з певним числом атомів вуглецю або лінійної, розгалуженої або циклічної конфігурації. Приклади «алкілу» включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- і трет-бутіл, пентил, гексил, гептил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборніл і тому подібні. «Алкокси» означає алкільну групу з вказаним числом атомів вуглецю, приєднану через кисневий місток, таку як метокси, етокси, пропокси, бутокси і пентокси

Передбачається, що «алкеніл і алкініл» включає вуглеводневі ланцюги з певним числом вуглецевих атомів або лінійної, або розгалуженої конфігурації і, принаймні, один подвійний або потрійний зв'язок, який може розташовуватися в будь-якому місці вздовж ланцюга. Приклади «алкенілу» включають етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, диметилпентеніл і тому подібні, і включають, де застосовні, E і Z форми. Приклади «алкінілу» включають етиніл, пропініл, бутініл, пентініл і диметилпентініл. «Галоген», як використаний тут, означає фтор, хлор, бром і йод

Термін «арил» визначається як кільце фенілу, дифенілу або нафтилу, необов'язково заміщене перерахованими вище замісниками по будь-яких доступних атомах вуглецю. Арил може також бути заміщений конденсованим 5-, 6- або 7-членним циклом, що містить один або два кисні і атоми циклу, що залишилися і є вуглецевими, конденсований 5-, 6- або 7-членний цикл вибирають з групи, що включає діоксоланіл, дигідрофураніл, дигідропіраніл і діоксаніл

Мається на увазі, що термін «гетероарил», як він використаний тут, включає нижчеперераховане 5- або 6-членне ароматичне ядро, заміщене одним або двома гетероатомами, які вибирають з O, S, N, і незаміщене або заміщене одним, двома або трьома замісниками, які вибирають з групи, що включає Br, Cl, F, I, (C_1-C_6) -алкокси, ціано, нітро, гідрокси, CHO , CO_2H , COC_1-C_6 -алкіл, $\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкіл, CONR^1R^2 , NR^1R^2 , $\text{HR}^1\text{COC}_1-\text{C}_6$ -алкіл, будь-які два сусідніх замісники можуть об'єднуватися, утворюючи 5-, 6- або 7-членний конденсований цикл, що містить 1 або 2 атоми кисню та інші атоми вуглецю, або будь-які два сусідніх замісники можуть разом утворювати Оензоконденсований цикл. Гетероарильні групи в об'ємі даного опису включають, але не обмежуються акридинілом, карбазолілом, цинолінілом, хіноксалінілом, піразолілом, індолілом, бензотриазолілом, фуранілом, тієнілом, бензотієнілом, бензофуранілом, хінолінілом, ізохінолінілом, піразинілом, прідазинілом, прідинілом, прімідинілом і піролілом, які є незаміщеними або заміщеними як вказано вище

Схема 1 описує в загальних рисах основні стадії синтезу (-)-6-хлор-4-циклопропілетиніл-4-трифторметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-ону (DMP-268). Стадія хіального приєднання передбачає знантоселективне приєднання циклопропіл-ацетиленіду по трифторметилкетону сполучення 1. 3 п-метоксибензил(PMB)-захисного аміноспирту, що утворився, 2, потім знімають захист,

отримуючи аміноспирт, 3. Потім аміноспирт циклізують, використовуючи хлорформат і основу, отримуючи DMP-266.

СХЕМА 1

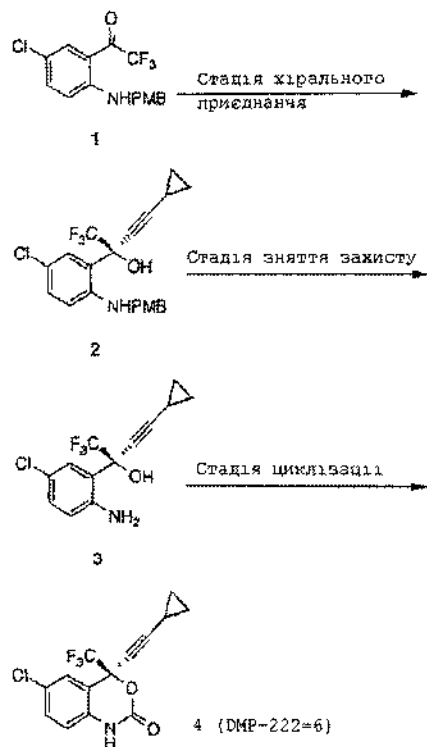
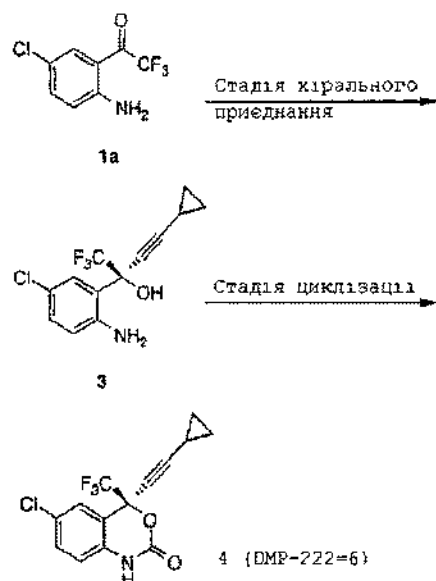


Схема 2 описує в загальних рисах отримання DMP-266 способом за винаходом, полягаючого в реакції хірального приєднання. Нова реакція хірального приєднання передбачає виключення подальшого захисту-зняття захисту, описаного в схемі 1.

СХЕМА 2



Реакція I схеми 3 описує спосіб за даним винаходом, що відноситься до синтезу хірального проміжного сполучення, що використовується при отриманні DMP-266. Ця реакція демонструє можливість використання порядку 1,2 еквівалента циклопропілацетилену і хіральної добавки, що значно менше, ніж в способах, відомих з рівня техніки. Перевірені численні хіральні добавки, що дають високі виходи з лігандом, що промислово випускається, таким як N-метилефедрин і N-пропілдінілнорепедрин. Загальна реакція хірального приєднання вказана в реакції II цієї схеми. Цей спосіб дозволяє ефективно ввести хіральний спирт заданої конфігурації, при цьому утвориться відповідний хіральний цинкорганічний комплекс.

Даний винахід розкриває спосіб отримання хірального цинкорганічного комплексу, який включає нуклеофіл по вибору, R^6M . Цей реагент, який генерують *in situ* (на місці), потім реагує з прохіральним кетоном, утворюючи хіральний спирт.

Отримання спирту 3 вимагає використання порядку 1,0-1,5 еквівалентів хіральної добавки і нуклеофілу, або, переважно, близько 1,2 еквівалента хіральної добавки і близько 1,0 еквівалента нуклеофілу.

Реакція може протікати приблизно при температурі від близько -78°C до близько 70°C , і переважно, при температурі від близько -20°C до близько 60°C на відміну від способу, відомого з рівня техніки, що використовує низькотемпературні умови (-65°C).

Діалкілцинк звичайно додають при температурі приблизно від близько -20°C до близько 0°C . Другу добавку звичайно вводять приблизно при температурі навколишнього середовища, потім суміш нагрівають до температури порядку 60°C , отримуючи хіральний цинкорганічний комплекс. Металорганічний реагент (R^6M) додають до хірального цинкорганічного комплексу приблизно при кімнатній температурі. До цього хірального нуклеофіл-цинкорганічного комплексу додають прохіральний кетон приблизно при 0°C - 20°C .

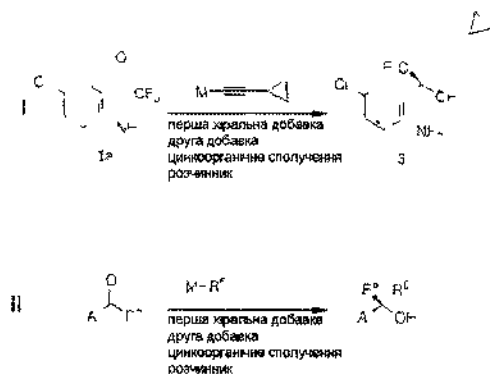
Отримання хірального цинкорганічного комплексу може бути проведено шляхом повільного додавання діалкілцинка до суміші першої хіральної добавки і другої добавки, або ж інакше, шляхом повільного додавання діалкілцинка до першої хіральної добавки і потім введенням другої добавки в розчин хірального комплексу цинку.

Переважний варіант виконання способу за даним винаходом включає повільне додавання розчину діалкілцинка до розчину, що містить хіральну добавку і другу добавку, підтримуючи температуру реакції між 0°C і 30°C . Після приблизно однієї години отримують металорганічний реагент, такий як хлор-магній-циклопропілацетиленід, і додають до хірального цинкорганічного комплексу. Потім до цього розчину хірального цинкорганічного комплексу додають кетоанілін приблизно при -10°C . Реакційну суміш перемішують протягом близько 35 годин при температурі приблизно від 0°C до -10°C , нагрівають до кімнатної температури, перемішують близько 3 годин і потім реакцію гасять основою.

Крім того, цей спосіб може бути проілюстрований як каталітичний спосіб отримання заданого

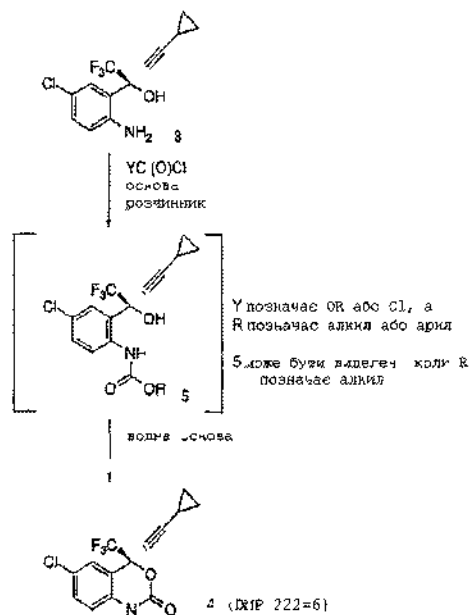
хірального спирту, використовуючого каталітичну кількість хіральної добавки

СХЕМА 3



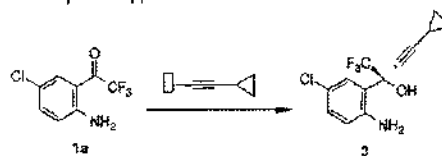
Циклізація аміноспирту, 3, для отримання 1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону, 4, стисло описана в приведеній нижче схемі 4. Реакція може бути виконана одностадійним, або ж, двостадійним способом з можливим виділенням проміжного карбамату, 5, в залежності від хлорформіату, що використовується. У одностадійному способі показано, що арилхлорформіати утворюють менш стабільні карбамати, які при обробці їх водною основою циклізуються до продукту. Навпаки, алкілхлорформіат дає алкілкарбамат, основний проміжний продукт, придатний для виділення і очищення перед проведенням стадії циклізації. Розроблений практично здійснений двостадійний спосіб отримання DMP-266, заснований на стабільності алкілкарбаматів, який включає отримання проміжного алкілкарбамату, 5, з подальшою циклізацією карбамату до бажаного продукту, 4. Крім того, показано, що може бути також використаний фосген.

СХЕМА 4



Подальші приклади призначені для ілюстрації даного винаходу. Ці приклади приведені для пояснення винаходу і не можуть розглядатися як такі, що обмежують об'єм даного винаходу і прикладених пунктів.

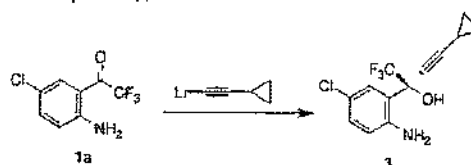
Приклад 1



	FW	Г	мл	ммоль	Еквів
Кетон 1a	323,58	4,48		20	1
(1R, 2S) - N-Пропідиніл-Норфедрин	205,30	9,85		48	2,4
Циклопропіл-ацетилен	66,10	2,64		40	2
N-BuLi (2,5M в гексані)	64,06		16	40	2
MeOH (4,94M в толуолі)				48	2,4
ZnMe ₂ (2,0M в толуолі)	32,01		24	48	2,4
толуол			80		
1M лимонна кислота			45		

В сухий толуол (40мл) завантажують (1R,2S)-N-пропідиніл-норфедрин (9,85г, 48ммоль) і диметилцинк (2,0M в толуолі) в атмосфері азоту. Суміш перемішують протягом 1год. Додають метанол (9,72мл, 48ммоль). Через 0,5год суміш за допомогою канюли переносять в приготовану суспензію н-бутиллітію (2,5M, 16мл) і циклопропіл-ацетилену (2,64г, 40ммоль) в толуолі (40мл). Через 0,5год додають розчин кетону 1a (4,48г, 20ммоль). Суміш перемішують протягом 7год. Обробка водою і кристалізація дає 4,8г білої твердої речовини (83% вихід при виділенні і 83% енантімерний надлишок).

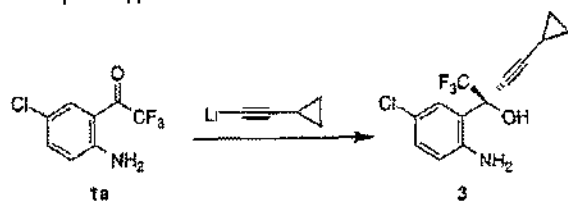
Приклад 2



Слідуючи способу, стисло викладеному вище в прикладі 1, і використовуючи першу хіральну добавку, вказану нижче, замість (1R, 2S)-N-пропідиніл-норфедрину, отримують наступні експериментальні виходи і енантімерні надлишки.

Перша хіральна добавка	експеримент Вихід	енантімерний надлишок (ii)
N-метил-ефедрин	90	83
Ефедрин	94	28,2
N,N-дибензил-норфедрин	95	10,4
Норфедрин	25,5	41,6
Діетилтарtrat	26,2	-4
Пропідинметанол	30	16,8
(1R, 2R) - псевдо-ефедрин	63,3	29,8
Цинхонін	90	-11,2
(1S/2S)-N-метилпсевдо-ефедрин	28,6	-43

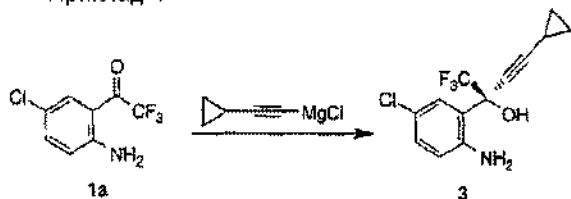
Приклад 3



Слідуючи способу, стисло викладеному вище в прикладі 1, і використовуючи в якості першої хіральної добавки (1R, 2S)-N-піролідиніл-норепедрин, з перерахованими нижче другими добавками замість метанолу, отримують наступні % енантімерні надлишки

Друга добавка	енантімерний надлишок
EtOH	55
iso-PrOH	69
CF ₃ CO ₂ H	76,2

Приклад 4

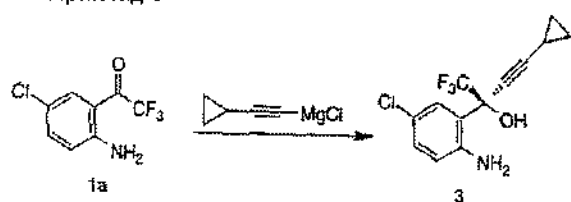


Слідуючи способу, стисло викладеному вище в прикладі 1, і використовуючи першу хіральну добавку, (1R, 2S)-N-піролідиніл-норепедрин, н-бутилмагнійхлорид замість н-бутиллітію і вказану нижче другу добавку, при проведенні реакції при кімнатній температурі, хіральний аміноспирт отримують з наступними % енантімерними надлишками

Друга добавка	енантімерний надлишок
MeOH	87
Трет-БиОН	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

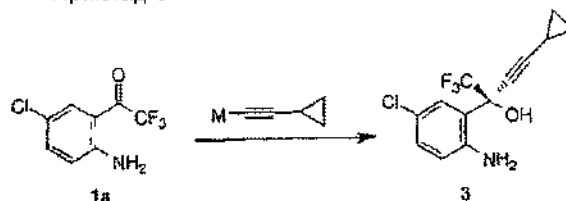
*Температура реакції 40°C

Приклад 5



Слідуючи способу, стисло викладеному вище в прикладі 4, і використовуючи (1S,2S)-N-метилепедрин в якості першої хіральної добавки замість (1R,2S)-N-піролідиніл-норепедрину і в якості другої добавки (CH₃)₃CCH₂OH, хіральний аміноспирт отримують з енантімерним лишком 65,8%

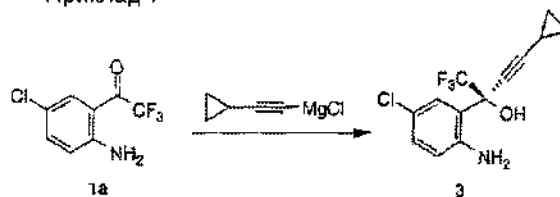
Приклад 6



Слідуючи способу, стисло викладеному вище в прикладі 4, і використовуючи замість літію нижчеказаний метал, отримують наступні експериментальні виходи і енантімерні надлишки

M	експериментальний, вихід	енантімерний надлишок
MgCl	96	87
MgBr	95	53,6
MgI	76,6	50,6

Приклад 7

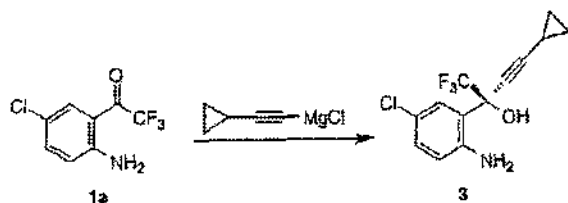


Речовини	Кількість	Ммоль	MW
Кетон 1a	18,63г	83	323,58
(1R, 2S)- N-піролідиніл-норепедрин	24,64г	120	205,30
Циклопропілацетилен 2	6,70г	100	66,10
n-BuMgCl (2,0M в ТГФ)	50мл	100	
Неопентиповий спирт (99%)	7,12г	80	88,15
ZnMe ₂ (2,0M в толуолі)	50мл	100	
ТГФ	100мл		
1M лимонна кислота	200мл		

У висушену в сушильній шафі колбу вносять висушений над молекулярними ситами ТГФ (100мл) і (1R, 2S)-N-піролідиніл-норепедрин (24,64г, 120ммоль) в атмосфері азоту. Суміш охолоджують до -20°C і досить повільно, щоб підтримувати температуру нижче 0°C, додають диметилцинк (2,0M в толуолі, 50мл, 100ммоль). Потім, через 30 хвилин при температурі навколишнього середовища додають неопентиповий спирт (7,12г, 80ммоль). Суміш нагрівають при 60°C протягом 1 год і охолоджують до кімнатної температури. У іншій сухій колбі отримують розчин хлормagneй-циклопропілацетиленіду за реакцією циклопропілацетилену (6,70г, 100ммоль) і н-бутилмагнійхлориду (2,0M в ТГФ, 50мл, 100ммоль). Потім розчин переносять до цинкового реагенту за допомогою канюли. Через 20хв додають кетон 1a (18,63г, 8,33ммоль). Реакційну суміш розбавляють гексаном (100мл) і через 7 год

реакцію гасять 1н лимонною кислотою (200мл) Два шари розділяють Водний шар зберігають для регенерації норфедрину Органічний шар концентрують до ~50мл і додають толуол (100мл) Розчин концентрують знов до ~50мл для повного видалення ТГФ Повільно додають гептан (80мл) Твердий продукт збирають фільтруванням і промивають гептаном (30мл), отримуючи 22,62г (вихід 94%, 96% ee (енантімерний надлишок)) сполучення 3 у вигляді білої твердої речовини

Приклад 8

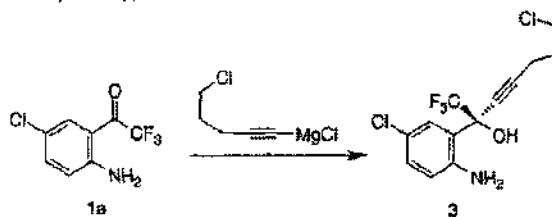


Речовини	Кількість	Ммоль	m
Кетон 1a	9,32г	41,7	323,58
(1R, 2S) -N-піропідиніл-норфедрин	12,32г	60	205,30
Циклопропілацетилен	3,31г	50	66,10
H-BuMgCl (2,0M в ТГФ)	25мл	50	
Неопентилловий спирт (99%)	3,56г	40	88,15
ZnMe ₂ (2,0M в толуолі)	25мл	50	
ТГФ	50мл		
1М лимонна кислота	100мл		

У висушену в сушильній шафі колбу вносять висушений над молекулярними ситами ТГФ (50мл) і (1R,2S)-N-піропідиніл-норфедрин (12,32г, 60ммоль) в атмосфері азоту Суміш охолоджують до -20°C і досить повільно, щоб підтримувати температуру нижче за 0°C, додають диметилцинк (2,0M в толуолі, 25мл, 50ммоль) Потім, через 30 хвилин при температурі навколишнього середовища додають неопентилловий спирт (3,56г, 40ммоль) Суміш нагрівають при 60°C протягом 1год і охолоджують до кімнатної температури У іншій сухій колбі отримують розчин хлормagneй-циклопропілацетилену за реакцією циклопропілацетилену (3,31г, 50ммоль) і н-бутилмагнійхлориду (2,0M в ТГФ, 25мл, 50ммоль) Потім розчин переносять до цинкового реагенту за допомогою канюли Через 20хв розчин охолоджують до 0°C і додають кетонілін 1a (9,32г, 41,7ммоль) Реакційну суміш розбавляють гексаном (50мл) і через 48 год реакцію гасять 1н лимонною кислотою (100мл) Два шари розділяють Водний шар зберігають для регенерації норфедрину Органічний шар концентрують до ~25мл і додають толуол (50мл) Розчин концентрують знов до ~25мл для повного видалення ТГФ Повільно додають гептан (35мл) Твердий продукт збирають фільтруванням і промивають гептаном (10мл), отримуючи 11,3г (вихід 94%, >99% ee) сполучення 3 у вигляді білої твердої речовини

¹H- ЯМР (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- ЯМР (CDCl₃, 75,5МГц) δ 143,21, 130,44, 130,04, 123,94, 123,93 (кв), 121,11, 120,81, 93,51, 74,80 (кв), 70,58, 88,59 і -0,85

Приклад 9

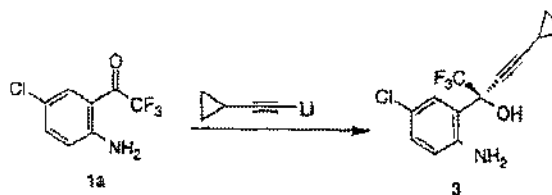


Речовини	Кількість	Ммоль	MW
Кетон 1a	,93г	4,2	323,58
(1R, 2S) -N-піропідиніл-норфедрин	1,2г	6,0	205,30
5- хлорпектин	3,31г	5,0	66,10
H-BuMgCl (2,0M в ТГФ)	2,5мл	5,0	
Неопентилловий спирт (99%)	,35г	4,0	88,15
ZnMe ₂ (2,0M в ТГФ)	2,5мл	5,0	
ТГФ	5мл		
1М лимонна кислота	20мл		

У висушеному в сушильній шафі колбу вносять висушений над молекулярними ситами ТГФ і (1R,2S)-N-піропідиніл-норфедрин в атмосфері азоту Суміш охолоджують до -20°C і досить повільно, щоб підтримувати температуру нижче 0°C, додають диметилцинк Потім, через 30 хвилин при температурі навколишнього середовища додають неопентилловий спирт Суміш нагрівають при 60°C протягом 1 год охолоджують до кімнатної температури У іншій сухій колбі отримують розчин хлормagneй-5-хлорпентиніду за реакцією 5-хлорпентину і н-бутилмагнійхлориду Потім розчин переносять до цинкового реагенту за допомогою канюли Через 20хв додають кетонілін 1a Реакційну суміш розбавляють гексаном (10мл) і через 7 год реакцію гасять 1 н лимонною кислотою (20мл) Два шари розділяють Органічний шар концентрують до ~3мл і додають толуол (10мл) Розчин концентрують знов до ~3мл для повного видалення ТГФ Повільно додають гептан (6мл) Твердий продукт збирають фільтруванням і промивають гептаном (2 мл), отримуючи 1,2г (вихід 93%, 95% ee) сполучення 3 у вигляді білої твердої речовини

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 7,52 (1H), 7,12 (1H), 6,62 (1H) 4,69 (розшир, 3H), 3,69 (2H), 2,57 (2H) і 2,08 (2H) ¹³C-NMP(CDCl₃, 75,5 МГц) δ 143,18, 130,37, 130,28, 124,18, 122,16 121,10, 88,49, 77,78, 74,74, 43,42, 30,62 і 16,18

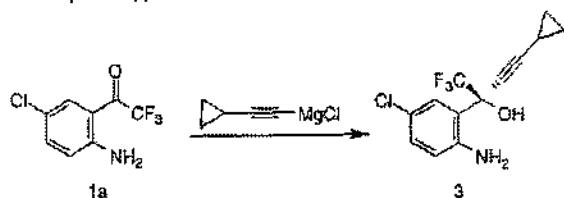
Приклад 10



Речовини	Кількість	Ммоль	MW
Кетон 1a	1,68г	7,0	323,58
(1R, 2S)-N-піролідиніл-норефедрин	0,18г	0,88	205,30
Циклопропілацетилен	0,66г	10	68,10
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		

В сухий толуол завантажують метанол і толуол. Суміш охолоджують до -78°C і додають диметилцинк, в атмосфері азоту. Суміш дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 1 год. Додають (1R,2S)-N-піролідиніл-норефедрин. Через 0,5 год суміш змішують із заздалегідь отриманою суспензією н-бутиллітію і циклопропілацетилену в толуолі (40мл) за допомогою канюлі. Через 0,5 год додають кетон 1. Суміш перемішують протягом 7 годин і реакцію гасять надлишком 1M лимонної кислоти. Проба органічного розчину показує вихід 83% і 20% ee.

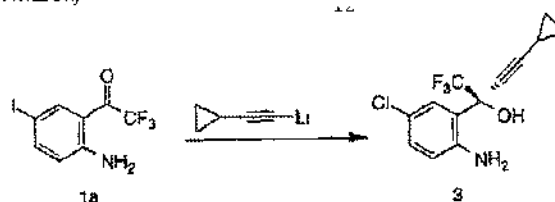
Приклад 11



Речовини	Кількість	Ммоль	MW
Кетон 1a	1,00кг	4,47	223,58
(1R, 2S)-N-піролідиніл-норефедрин	1,35кг	6,58	205,30
Циклопропілацетилен	361,8г	5,47	68,10
n-BuMgCl (2,0M в ТГФ)	2,68л	5,37	
2,2,2-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 сполучення 4)	2,6л		
Гептан (для кристалізації, 4мл/г сполучення 4)	5,2л		

До розчину трифторетанолу, (1R, 2S)-N-піролідиніл-норефедрину в ТГФ (9л) в атмосфері азоту додають розчин діетилцинку в гексані при 0°C, досить повільно, для того щоб підтримувати температуру нижче за 30°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5-1 год. У іншій сухій колбі отримують розчин літій-циклопропілацетиленіду таким чином: до розчину циклопропілацетилену в ТГФ (80 мл) при 0°C додають, досить повільно, так щоб підтримувати температуру в інтервалі ≤30°C, розчин н-бутиллітію. Суміш перемішують при 0°C протягом ~40хв і переносять до цинкового реагенту за допомогою канюлі, вико-

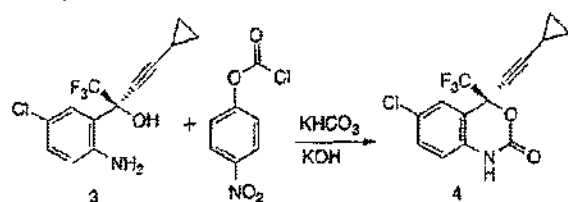
ристовуючи 0,36 л ТГФ для промивки. Суміш охолоджують до -10°C і додають кетон 1a. Суміш перемішують при температурі в інтервалі від -2 до -8 °C протягом 35 год, нагрівають до кімнатної температури, перемішують 3 год і реакцію гасять 30% карбонатом натрію за 1,5 год. Суміш перемішують 4 год і твердий продукт видаляють фільтрацією і промивають ТГФ (2-ним об'ємом осаду на фільтрі). Вологий твердий продукт, все ще утримуючий ~18 ваг % піролідиніл-норефедрину, зберігають для подальшого дослідження. Фільтрат і промиви води об'єднують і обробляють 30% лимонною кислотою. Два шари розділяють. Органічний шар промивають водою (1,5л). Об'єднані водні шари екстракують 2,5л толуолу і залишають для регенерації норефедрину. Екстракт толуолу об'єднують з органічним розчином і концентрують до ~2,5л. Толуол безперервно подають і відганяють доти, поки ГХ (газова хроматографія) не покаже відсутність ТГФ. Кінцевий об'єм обмежують 3,9л. Додають протягом 1 год гептан (5,2л). Суспензію охолоджують до 0°C, витримують протягом 1 год і фільтрують. Твердий продукт промивають гептаном (2-ним об'ємом осаду на фільтрі) і сушать, отримуючи 1,234кг (вихід 95,2%) аміноспирту 3 у вигляді білої кристалічної речовини. Речовині відповідає 99,8 А% чистота і 99,3% ee (енантімерний надлишок).



Речовини	Кількість	Ммоль	MW
Кетон 1a	10,0г	44,7	223,58
(1R, 2S)-N-піролідиніл-норефедрин	13,5г	65,7	205,30
Циклопропілацетилен 2	36,2г	54,8	66,10
n-BuLi (2,5M в гексані)	21,5мл	53,8	64,06
2,2,2- трифторетанол	4,3 г	43,0	100,04
ZnMe ₂ (1/0M в гексані)	53,7л	53,7	
ТГФ	150мл		

До розчину трифторетанолу, (1R/2S)-N-піролідиніл норефедрину в ТГФ (60мл) в атмосфері азоту додають розчин діетилцинку в гексані при 0°C, досить повільно, для того, щоб підтримувати температуру нижче за 30°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5-1 год. У іншій сухій колбі отримують розчин літій-циклопропілацетиленіду таким чином: до розчину циклопропілацетилену в ТГФ (80 мл) при 0°C додають, досить повільно, так щоб підтримувати температуру в інтервалі ≤30°C, розчин н-бутиллітію. Суміш перемішують при 0°C протягом ~40хв. Потім цинковий реагент переносять в мутний розчин літійацетиленіду за допомогою канюлі, використовуючи 10мл ТГФ для промивки. Суміш витримують протягом 0,5 год і додають кетон 1. Суміш перемішують при кімнатній температурі 15,5 год, ЖХВР-аналіз цього розчину показує вихід порядку 74%- і 89% ee.

Приклад 13

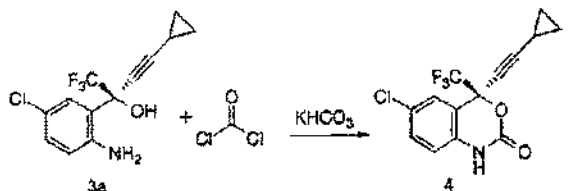


	FW	г	мл	ммоль	еквів
Аміноспирт 3	289	100		346	1
4-нітрофеніл-хлорформат	201,6	73,2		363	1,05
KHCO ₃	100	45		450	1,3
2н КОН	56		346	692	2,0
H ₂ O			654		
MTBE			500		

у тригорлу круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою, лінією подачі азоту і термопарою, завантажують твердий аміноспирт 3, MTBE (метил-трет-бутиловий ефір) (500мл) і водний KHCO₃ (45г в 654мл H₂O). Додають твердий 4-нітрофенілхлорформат, 4 порції, при 25°C. Під час додавання контролюють pH розчину. Під час реакції pH підтримують між 8,5 і 4 і в кінці підіймають до 8,0. Суміш перемішують при 20-25°C дві години. Додають протягом 20 хвилин водну КОН (2н) доти, поки pH водного шару не сягне 11,0.

Шари розділяють і до MTBE шару додають 500 мл розчину солі. 0,1н Оцтову кислоту додають доти, поки pH розчину не сягне 6-7. Шари розділяють і органічну фазу промивають розчином солі (500мл). Тут суміш розчиняють, переходячи на EtOH/IPA (ізопропловий спирт), і кристалізують, як вказано в прикладах 16 і 17.

Приклад 14

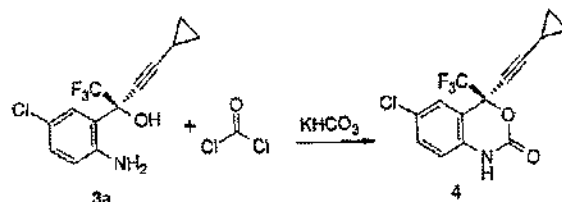


	FW	г	мл	ммоль	еквів
Аміноспирт 3a	289	100		346	1
Фосген (20ваг % в толуолі)	99	41	216	415	1,2
KHCO ₃	100	86,5		865	2,5
H ₂ O			500		
Толуол			500		

У тригорлу круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою, лінією подачі азоту і термопарою, завантажують твердий аміноспирт 3a, толуол (500мл) і водний KHCO₃ (86,5г в 500мл H₂O). Додають розчин фосгену в толуолі при 25°C і суміш перемішують при 20-25°C дві години.

Шари розділяють і органічну фазу промивають розчином солі (500 мл). Тут суміш розчиняють, переходячи на EtOH/IPA, і кристалізують, як вказано в прикладах 16 і 17.

Приклад 15



	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, забезпечену механічною мішалкою, лінією подачі азоту і термопарою, завантажують твердий аміноспирт 3a, MTBE (500мл) і водний KHCO₃ (86,5г в 500мл H₂O). Газоподібний фосген повільно пропускають через розчин при 25°C до завершення реакції.

Шари розділяють і органічну фазу промивають розчином солі (500мл). Тут суміш розчиняють, переходячи на EtOH/IPA, і

кристалізують, як вказано в прикладах 16 і 17.

Приклад 16

Кристалізація DMP-266 з 30% 2-пропанолу у воду з використанням співвідношення 15мл розчинника на грам DMP-266 і застосуванням регульованого введення антирозчинника, в об'ємі 400г.

400г Вихідної речовини DMP-266, розчиняють в 1,8л 2-пропанолу. Розчин фільтрують для видалення сторонніх речовин. До розчину за 30-60 хвилин додають 1,95л деіонізованої (DI) води. До розчину додають 10г-20г запалу DMP-266 (форма II вологого осаду на фільтрі). Запалювальний шар витримують близько 1 години. Для перемішування суспензії переважно використати Intermitig мішалки. При необхідності (при наявності надзвичайно довгих кристалів або густої суспензії), суспензію подрібнюють мокрою протягом 15-60 секунд. До суспензії протягом 4-6 годин додають 2,25л DI води. При необхідності (при наявності надзвичайно довгих кристалів або густої суспензії), суспензію подрібнюють мокрою протягом 15-60 секунд під час додавання. Суспензію витримують від 2 до 16 годин до встановлення постійної концентрації продукту в супернатанті. Суспензію фільтрують, відділяючи на фільтрі вологий кристалічний осад. Вологий осад на фільтрі промивають, 1-2 об'ємами шару, 30г 2-пропанолом у воді і потім двічі, кожний раз 1 об'ємом шару, DI водою. Промитий вологий осад на фільтрі сушать у вакуумі при 50°C.

Приклад 17

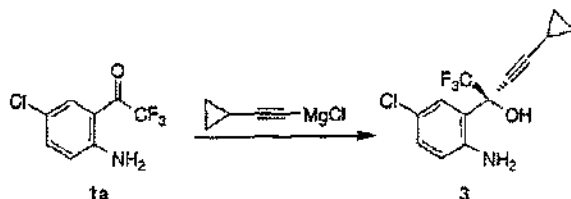
Кристалізація DMP-266 з 30% 2-пропанолу у воду з використанням співвідношення 15мл розчинника на грам DMP-266 і використанням напівбезперервного способу, в об'ємі 400г.

400г Вихідної речовини DMP-266, розчиняють в 1,8л 2-пропанолу. Суспензію залишків отримують змішуванням в кристалізаторі 20г форми II DMP-266 в 0,3л 30% (відносно об'ємів) 2-пропанолу у воді або в частині суспензії, що залишилася від попередньої кристалізації. Розчинену партію і 4,2л DI води безперервно завантажують до суспензії залишків з постійною швидкістю про-

тягом 6 годин, щоб підтримувати постійний склад розчинників в кристалізаторі. Для перемішування суспензії переважно використати Intermit мішалки. Під час додавання суспензії подрібнюють мокрою, коли довжина кристалів стає надзвичайно великою або суспензія стає дуже густою. Суспензію витримують від 2 до 16 годин до встановлення постійної концентрації продукту в супернатанті. Суспензію фільтрують, відділяючи на фільтрі вологий кристалічний осад. Вологий осад на фільтрі промивають, 1-2 об'ємами шара, 30% 2-пропанолом у воді і потім двічі, кожний раз 1 об'ємом шара, DI водою. Промитий вологий осад на фільтрі сушать у вакуумі при 50°C.

Приклад 18

Отримання аміноспирту 3 і модернізований спосіб підвищення енантіомерного надлишку (ee)



Речовини	Кількість	Моль	MW
Кетон 1	1,00кг	4,47	223,58
(1R, 2S) -N-піролідиніл-норефедрин	1,35кг	6,58	205,30
Циклопропілацетилен	361,9г	5,47	66,10
H-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	1,2л		
1 M лимонна кислота	3,5л		
Гептан	12л		
Ізопропілацетат (IPAc)	40л		
12 н HCl	405мл	4,88	
Трет-бутил-метиловий ефір (MTBE)	6л		
Толуол	6,25л		
Na ₂ CO ₃	1,2кг	11,25	

Розчин діетилцинку в гексані додають до розчину трифторетанолу (429,5г, 4,29моль) і (1R,2S)-N-піролідиніл-норефедрину (1,35кг, 6,58моль) в ТГФ (9л), в атмосфері азоту, при 0°C. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно 30хв. У іншій сухій колбі отримують розчин хлормангній-циклопропілацетиленіду таким чином. До розчину н-бутилмагнійхлориду в ТГФ (2М, 2,68л, 5,37моль) додають чистий цикло-

пропілацетилен при 0°C, досить повільно, підтримуючи температуру $\leq 25^\circ\text{C}$. Розчин перемішують при 0°C протягом 1-2год. Потім розчин хлормангній-циклопропілацетиленіду нагрівають до кімнатної температури і переносять до цинкового реагенту за допомогою канюлі за 5хв, з подальшим ополоскуванням колби 0,36л ТГФ. Отриману суміш витримують при $\sim 30^\circ\text{C}$ протягом 0,5год і потім охолоджують до 20°C. Додають кетоанлін 1 (1,00кг, 4,47моль) за одну порцію, у вигляді твердої речовини, і суміш, що утворилася, перемішують при 20-28°C протягом 3год.

Реакцію гасять 30% водним карбонатом калію (1,2л) і суміш витримують 1год. Твердий відроблений продукт фільтрують і промивають ТГФ (3-им об'ємом осаду на фільтрі). Фільтрат і промивні води об'єднують і переходять до IPAc в якості розчинника.

IPAc розчин продукту 3 і піролідинілнорефедрину промивають лимонною кислотою (3,5л) і водою (1/5л). Об'єднані водні шари екстрагують IPAc (2л) і залишають для регенерації норефедрину. До об'єднаних органічних шарів додають 12н HCl (405мл, 4,88моль), отримуючи розбавлену суспензію аміноспирту-HCl-солі. Суміш витримують 30хв при 25°C і потім азеотропно сушать.

Суспензію витримують при 25°C 30хв і фільтрують. Осад на фільтрі промивають 2,5л IPAc і сушать при 25°C у вакуумі, азоті протягом 24год, що дає 1,76кг вологої HCl-солі.

Сіль розчиняють в суміші MTBE (6л) і водн Na₂CO₃ (1/18кг в 6,25л води). Шари розділяють і органічний шар промивають 1,25л води. Потім органічний шар розчиняють, переходячи на толуол.

Додають гептан (5л) протягом 1год при 25°C. Суспензію охолоджують до 0°C, витримують протягом 1год і фільтрують. Твердий продукт промивають гептаном (2-ним об'ємом осаду на фільтрі) і сушать, отримуючи 1,166кг (загальний вихід 90%) аміноспирту 3 у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Регенерація норефедрину

Водний розчин підпуюють до pH13, використовуючи 50%, водн NaOH, і екстрагують гептаном (2л). Розчин в гептані промивають водою (1л) і концентрують, видаляючи залишкові IPAc і воду. Кінцевий об'єм доводять приблизно до 3л. Розчин в гептані охолоджують до -20°C, витримують 2год і фільтрують. Тверду речовину промивають охолодженим гептаном (1 об'ємом осаду на фільтрі) і сушать, отримуючи 1,269кг твердого продукту (регенерація 94%).