



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77467 (13) C2

(51) МПК

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 319/00 (2006.01)

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ 2-(6-ЗАМІЩЕНОЇ-1,3-ДІОКСАН-4-ІЛ)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

1

(21) 20040604878

(22) 09.12.2002

(24) 15.12.2006

(86) PCT/NL02/00876, 09.12.2002

(31) 01000794.6

(32) 27.12.2001

(33) EP

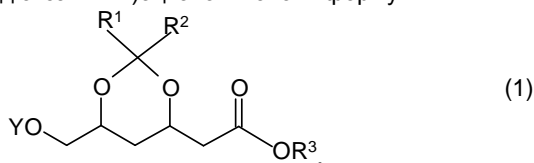
(46) 15.12.2006, Бюл. №12, 2006р.

(72) Гоф Роберт Патрік, NL

(73) АСТРАЗЕНЕКА ЮК ЛТД, GB

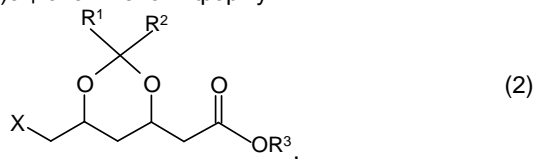
(56) EP 1 024 139 A, 02.08.2000

(57) 1. Спосіб одержання похідної 2-(6-заміщеної)-1,3-діоксан-4-іл)оцтової кислоти формули 1



де R^1 , R^2 і R^3 кожний незалежно є C_{1-4} алкілгрупою або R^1 і R^2 разом з атомом С, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний циклоалкіл, а Y є RA-CO- або RB-SO₂-, причому RA, RB вибрані з групи, яку складають алкіл або арил з 1-12 атомами С,

з відповідної похідної 2-(6-заміщеної)-1,3-діоксан-4-іл)оцтової кислоти формули 2



де R^1 , R^2 і R^3 є такими, що визначені вище, а X - галоген,

у присутності каталізатора фазового переходу і окислювального агента, який відрізняється тим, що як каталізатор фазового переходу використовують іон четвертинного фосфонію формули 3



2

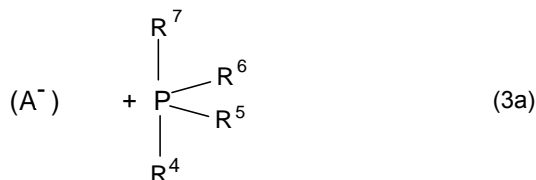
де R^4 , R^5 , R^6 , R^7 кожний незалежно є алкілом, циклоалкілом, аралкілом або арилом з 1-12 атомами С, а як окислювальний агент використовують іон формули 4

OY⁻, (4)

де Y визначено вище.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що RA, RB вибирають з групи, яку складають C₁-C₄алкіл або арил з 6-10 атомами С.

3. Спосіб за будь-яким з пп.1 або 2, який відрізняється тим, що як каталізатор фазового переходу використовують четвертинну сіль фосфонію формули 3а



де R^4 , R^5 , R^6 і R^7 є такими, що визначені вище, а A є галогеном,

а як окислювальний агент використовують кислотну сіль формули 4а

(OY⁻)_n Mⁿ⁺, (4a)

де Y визначено вище, а M є лужним або лужноземельним металом.

4. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що четвертинну сіль фосфонію формули 3а використовують у кількості, що відповідає молярному еквіваленту 0,05-0,7 відносно кількості сполуки формули 2.

5. Спосіб за п.4, який відрізняється тим, що четвертинну сіль фосфонію формули 3а використовують у кількості, що відповідає молярному еквіваленту 0,1-0,5 відносно кількості сполуки формули 2.

6. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, який відрізняється тим, що відповідний цьому способу процес проводять при температурі від 100°C до 160°C.

(13) C2

(11) 77467

(19) UA

7. Спосіб за будь-яким з пп.1-6, який **відрізняється** тим, що відповідний цьому способу процес проводять при температурі від 110°C до 150°C.

8. Спосіб за будь-яким з пп.1-7, який **відрізняється** тим, що сполукою формули 1 є трет-бутил-2-

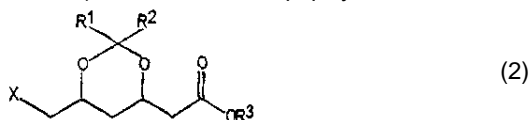
{(4R,6S)-2,2-диметил-6-[(метилкарбонілокси)метил]-1,3-діоксан-4-іл}ацетат, а сполукою формули 2 є трет-бутил-2-[(4R,6S)-6-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4-іл]-ацетат.

Винахід стосується способу отримання похідних 2-(6-заміщеної-1,3-діоксан-4-іл)оцтової кислоти формули 1



де: R^1 , R^2 , R^3 – кожний незалежно є C_{1-4} алкіл-групою або R^1 і R^2 разом з атомом С, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний циклоалкіл, а є $Y - RA-CO-$ або $RB-SO_2-$, причому RA , RB вибрані з групи, яку складають алкіл або арил з 1-12 атомами С,

з відповідної похідної 2-(6-заміщеної)-1,3-діоксан-4-іл)оцтової кислоти формули 2,

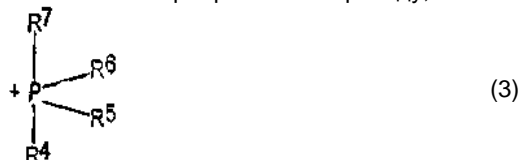


де: R^1 , R^2 і R^3 є такими, що визначені вище, а X - галоген, у присутності каталізатора фазового переходу і окислювального агента.

Такий процес є відомим згідно [EP, 1 024 139] за яким отримання сполуки формули 1 з сполуки формули 2 здійснюється у присутності четвертинної солі амонію (каталізатора фазового переходу) і солі карбонової кислоти (ацилкарбонілювального агента).

Об'єктом винаходу є альтернативний спосіб отримання похідної 2-(6-заміщеної)-1,3-діоксан-4-іл)оцтової кислоти формули 1 з відповідної похідної 2-(6-заміщеної)-1,3-діоксан-4-іл)оцтової кислоти формули 2.

Згідно з винаходом, ця задача вирішується використанням іону четвертинного фосфонію формули 3 як каталізатора фазового переходу,



де: R^4 , R^5 , R^6 , R^7 - кожний є незалежно алкілом, циклоалкілом, арилалкілом або арилом з 1-12 атомами С, і, як окислювального агента, іону формули 4,

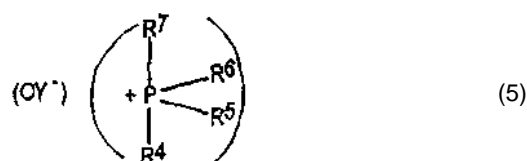


де: Y^- - визначено вище.

Ця реакція дає високий вихід.

Іон четвертинного фосфонію формули 3 використовують як каталізатор фазового переходу, а

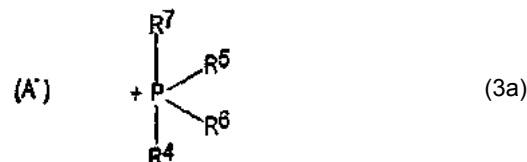
іон формули 4 - як окислювальний агент, і вони можуть бути присутні у четвертинній солі фосфонію формули 5,



де: Y , R^4 , R^5 , R^6 і R^7 - такі, що визначені вище.

Сіль фосфонію формули 5 може бути використана як каталізатор фазового переходу і як окислювальний агент. Четвертинну сіль фосфонію формули 5 можна приготувати методами, відомими фахівцям, наприклад, подібно до отримання тетра-*n*-бутиламоніацетату, описаного у [US, 5,278,313].

Згідно з бажаним втіленням винаходу, каталізатор фазового переходу і окислювальний агент не є присутніми у одній і тій же молекулі. У цьому втіленні, четвертинна сіль фосфонію формули 3а,



де: R^4 , R^5 , R^6 і R^7 - такі, що визначені вище, A^- є аніоном четвертинної солі фосфонію, вибраний з групи галогенів, наприклад, Cl^- , Br^- , I^- , і використовується як каталізатор фазового переходу, а кислотна сіль формули 4а,



де: Y^- - визначено вище, а M є лужним або лужноземельним металом, наприклад, Li , K , Na , Mg , Ca , Ba і n дорівнює 1 або 2 залежно від валентності M , використовується як окислювальний агент. Бажаним M є K або Na .

У способі згідно з винаходом, галоген X є, бажано, Cl , Br або I , більш бажано, Cl ; R^1 , R^2 і R^3 є, бажано, C_{1-4} алкільною групою, більш бажано, R^1 і R^2 є метильною або етильною групою, найкраще метильною групою, а R^3 є, бажано, метилом або бутилом, більш бажано, *t*-бутилом.

У процесі згідно з винаходом групи Y є, бажано, $RA-CO-$ або $RB-SO_2-$, де RA , RB вибрані з групи, яку складають C_{1-4} алкіл або арил з 6-10 атомами С. У бажаному втіленні Y вибирають з групи, яку складають ацил, бажано, ацетил (при цьому RA є CH_3), бензолсульфоніл (при цьому RB є бензолом), більш бажано, заміщений нітрогрупою бе-

нзолсульфоніл (при цьому RB є р-нітробензолом), тозил (при цьому RB є р-метилбензолом) або мезил (при цьому RB є метилом).

У способі згідно з винаходом, бажано, щоб сіль фосфонію формули 3а або формули 5, мала щонайменше три з чотирьох R-груп однаковими (наприклад, R⁴, R⁵, R⁶ є бутилом, а R⁷ є метилом або R⁴, R⁵, R⁶ є фенілом, а R⁷ є бутилом), більш бажано, щоб сіль фосфонію мала однаковими всі чотири R-групи.

RA і RB і R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, у випадку, коли R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ є арилом або аралкілом, можуть бути заміщені, наприклад, замісниками, вибраними з групи, яку складають галогени, алкокси (наприклад, метокси або етокси) з 1-6 атомами C, алкіл з 1-6 атомами C (наприклад, метил, якщо RB є толуолом) або нітро, бажано, щоб були заміщені лише RA або RB.

Четвертинну сіль фосфонію формули 3а бажано використовувати у кількості, що відповідає молярному еквіваленту 0,01-1,0, більш бажано, 0,05-0,7, найкраще 0,1-0,5 відносно кількості сполуки формули 2.

Четвертинну сіль фосфонію формули 5 бажано використовувати у кількості, що відповідає молярному еквіваленту 0,8-5, бажано, 1-3, найкраще, 1-1,5.

Кислотну сіль формули 4а бажано використовувати у кількості, що відповідає молярному еквіваленту 1-5 відносно кількості наявної сполуки формули 2. Більш бажано, щоб кислотну сіль формули 4а використовували у кількості, що відповідає молярному еквіваленту 1-4, більш бажано, 2-3.

Розчинниками, придатними для використання у винаході, є різні органічні розчинники, відомі фахівцям. Органічними розчинниками, придатними для використання, можуть бути розчинники гідрокарбонового ряду, наприклад, бензол, толуол, циклогексан тощо; етерні розчинники, наприклад, діетиловий етер, ТГФ, 1,4-діоксан, метил-*t*-бутиловий етер, диметоксиетан тощо; естерні розчинники, наприклад, етилацетат, бутилацетат тощо; галогеновмісні розчинники, наприклад, метилхлорид, хлороформ, 1,1,1-трихлоретан тощо; нітрогеновмісні розчинники, наприклад, асетагід,

формагід, ацетонітрил тощо; і апротонні полярні розчинники, наприклад, диметилсульфоксид, N,N-ДМФ, N-метилпіролідон, гексаметилфосфоніотриамід тощо. Бажано використовувати апротонний полярний розчинник, зокрема, N-метилпіролідон або N,N-ДМФ. Розчинник може бути одиночним або у комбінації з одним або декількома розчинниками інших типів, наприклад, N-метилпіролідон у комбінації з толуолом.

Температура, при якій бажано виконувати спосіб згідно з винаходом, становить 80-200°C, більш бажано, 100-160°C, найкраще 110-150°C.

Продукт реакції може бути ізолюваний з реакційного середовища, якщо це бажано, методами, відомими фахівцям, наприклад, так, як це описано у [US, 5,278,313].

Далі наведено приклади, які ілюструють винахід, але не обмежують винаходу.

Приклади

Приклад 1

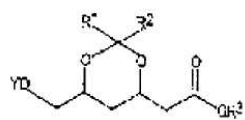
0,5 молярного еквівалента тетрабутилфосфонійброміду (ТБФБ) і 2,5 молярних еквівалентів ацетату калію додають до розчину I (трет-бутил 2-[(4R,6S)-6-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4-іл]ацетат) у розчиннику N-метилпіролідон (1г/3мл) при 100°C. Перетворення I через 20 год. реакційного часу у присутності ТБФБ становить 87,6%, перетворення I у II {трет-бутил 2-[(4R,6S)-2,2-диметил-6-[(метилкарбонілокси)метил]-1,3-діоксан-4-іл]ацетат) становить 90,3%.

Приклад 2

Приклад 1 повторюють при реакційній температурі перетворення I у II 115°C. Конверсія проходить у присутності ТБФБ і становить 95,1% за 3 год. реакційного часу, перетворення I у II становить 91,0%.

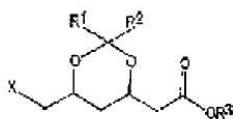
Приклад 3

0,1 молярного еквівалента тетрафенілфосфонійброміду (ТФФБ) і 2,5 молярних еквівалентів ацетату калію додають до розчину I (трет-бутил 2-[(4R,6S)-6-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4-іл]ацетату) у розчиннику N-метилпіролідон (1г/3мл) при 140°C. Через 20 год. перетворення I становить 97,0%, перетворення I у II становить 77,2%.



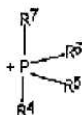
Формула 1

(1)



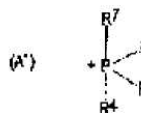
Формула 2

(2)



(3)

Формула 3



{3a}

Формула 3a

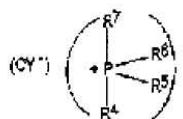
CY'

(4)

Формула 4

(CY')_n Mn²⁺ (4a)

Формула 4a



(5)

Формула 5