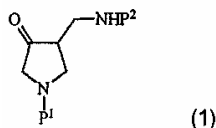


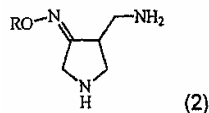
Даний винахід стосується нового способу одержання захищеного 4-амінометилпіролідін-3-ону, нових проміжних сполук, які утворюються під час цього процесу, та його застосування у приготуванні хінолонових антибіотиків.

Рівень техніки

Сполуки формули (1):



де P¹ та P² є захисними групами, застосовують як проміжні сполуки для одержання сполук формули (2).

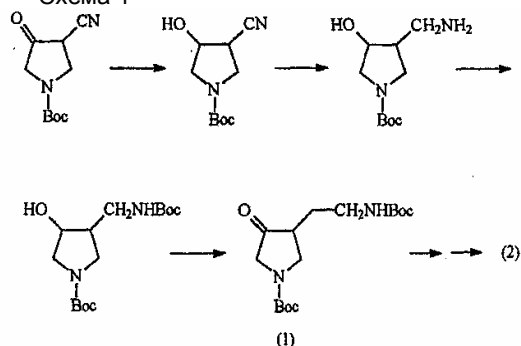


де R є C₁₋₄ алкілом або C₁₋₄ галоалкілом та їх солями, наприклад, солями дигідрохлоридів;

які, у свою чергу, застосовують як проміжні сполуки для одержання хінолонових антибіотиків, таких як описано у USP 5,633,262 та EP 688772A1. Проміжна сполука формули (2), де R є метилом, є особливо корисною у виробництві сполуки (R,S)-7-(3-амінометил-4-метоксиімінопіролідін-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти та її солей, особливо метансульфонату (R,S)-7-(3-амінометил-4-*syn*-метоксиіміно-піролідін-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти та її гідратів, включаючи сесквігідрат, описаний у WO 98/42705.

В EP 688772A1 описано спосіб виробництва сполуки формули (2), як показано на Схемі 1:

Схема 1



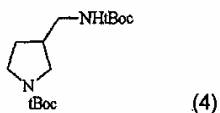
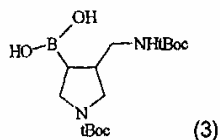
на Схемі 1 Boc представляє *t*-бутоксикарбоніл і має однакове значення у всьому даному описі.

Однак спосіб за схемою 1 має кілька недоліків; зокрема, якщо його застосовувати у масштабі від десятків до сотень кілограмів для промислового виробництва, ці недоліки є такими:

а) Спосіб є не дуже ефективним, оскільки застосування відновників, таких як платина в атмосфері водню, металічного паладію, літійалюмінійгідриду (LAH), літійборгідриду (LiBH₄), натрійборгідриду (NaBH₄) або комплексу NaBH₄-трифтороцтова кислота і т. ін., відновлює і кетоніву групу, і ціаногрупу, вимагаючи повторного окиснення спирту для регенерації кетону.

б) Інші відновники, крім комплексу NaBH₄-трифтороцтова кислота, повністю не відновлюють ціаногрупу, що в результаті веде до утворення кількох побічних продуктів, а отже, й до зниження вихідної кількості та чистоти. Хоча застосування комплексу NaBH₄-трифтороцтова кислота як відновника може поліпшити вихідну кількість та чистоту продукту, його застосування в результаті веде до переривчастого утворення газоподібного водню. Отже, лише завдяки простому обладнанню для спалювання вихлопних газів неможливо належним чином уникнути ризику вибуху, і процес відновлення нелегко застосувати для виробництва у великих масштабах. До того ж, оскільки спосіб одержання самого комплексу пов'язаний з багатьма проблемами, такими як утворення побічних продуктів і т. ін., він не є підходящим для застосування при великих масштабах.

в) Побічні реакції, які не спостерігаються при виробництві у малих масштабах, частіше трапляються при виробництві у великих масштабах, що призводить до зниження вихідної кількості. Небажані побічні продукти, деякі з яких ще чітко не розпізнані, ускладнюють відокремлення та/або очищення потрібного продукту. Побічні продукти, які були розпізнані, включають сполуку формул (3) та (4):



Вважають, що побічні продукти (3) та (4) утворюються шляхом реакцій початкової сполуки 4-ціано-1-(*N*-*t*-бутоксикарбоніл)піролідін-3-ону з натрійборгідридом та трифтороцтовою кислотою. Зокрема, побічний

продукт формули (3) створює проблеми через те, що він важко видаляється шляхом рекристалізації.

г) Комплекс піридин-триоксид сірки, який застосовують під час окиснення гідроксигрупи, є дорогим, що робить його небажаним для застосування у промислових або комерційних масштабах. До того ж, диметилсульфід, що утворюється як побічний продукт під час окиснення, є неприйнятним з екологічних міркувань.

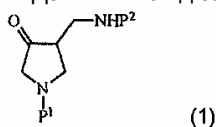
е) Коли у реакції гідрогенізації застосовують каталізатор з перехідного металу, такого як платина, реакція не може відбуватися належним чином з застосуванням каталітичної кількості платини та низького тиску водню, а отже, не може бути застосована у комерційному масштабі.

Таким чином, бажано було б знайти альтернативний спосіб виробництва сполук формул (1) та (2), зокрема, такий, щоб похідна α -ціанокетону могла бути вибірково відновлена таким чином, щоб не було необхідності у наступному повторному окисненні гідроксигрупи.

В основі даного винаходу лежить виявлення того, що ціаногрупа похідної α -ціанокетону може бути вибірково відновлена для ефективного виробництва сполуки формули (1) з застосуванням нікелевого каталізатора Ренея в атмосфері водню як відновника. Умови реакції, застосовані у цьому процесі, є дуже м'якими, а отже, можуть застосовуватися для промислового виробництва. Застосування нікелевого каталізатора Ренея дає кілька переваг над описаним вище вже відомим процесом, наприклад, воно не вимагає додаткової реакції окиснення, а отже, утворення побічних продуктів значно знижується порівняно з процесом з застосуванням NaBH_4 як відновника, що веде до стехіометричної реакції і дає добру вихідну кількість.

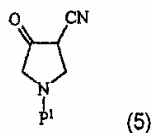
Опис винаходу

Даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки формули (1):

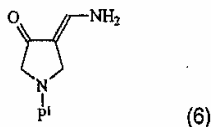


де P^1 та P^2 є захисними групами; включаючи

а) реакцію сполуки формули (5):

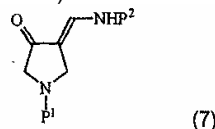


де P^1 визначено для формули (1); з нікелевим каталізатором Ренея у розчиннику в атмосфері водню для одержання сполуки формули (6):



де P визначено для формули (1);

б) захист аміногрупи для одержання сполуки формули (7):



де P^1 та P^2 визначено для формули (1); і

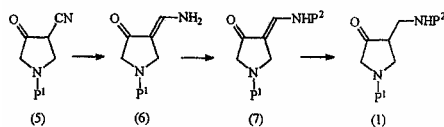
в) вибіркове відновлення подвійного зв'язку для одержання сполуки формули (1).

Даний винахід також забезпечує нову проміжну сполуку формул (6) та (7).

Детальний опис винаходу

Спосіб винаходу показано на Схемі 2:

Схема 2



Вищезгаданий спосіб більш детально описано нижче.

На етапі а) - відновлення ціаногрупи - розчинником в оптимальному варіанті є спирт або ефір, наприклад, метанол або ізопропанол, які, як було виявлено, підвищують швидкість реакції. Однак підходящі розчинники не обмежуються лише спиртами та ефірами, і можуть застосовуватися різні інертні розчинники, які не мають негативного впливу на реакцію, за умов контролю тиску водню. Розчинник застосовують у кількості від 2 до 20 разів за об'ємом, в оптимальному варіанті - від 2 до 5 разів за об'ємом по відношенню до сполуки формули (5). Реакцію краще здійснювати у присутності однієї або кількох присадок, вибраних з-поміж групи, що складається з аміачної води, газоподібного аміаку, оцтової кислоти і т. ін. Ці присадки застосовують у кількості 2 молярних еквівалентів або більше, в оптимальному варіанті - від 2 до 4 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки формули (5). Було виявлено, що застосування цих присадок поліпшує чистоту отриманих в результаті сполук формули (6).

Реакцію етапу а) в оптимальному варіанті здійснюють в умовах тиску водню від атмосферного до приблизно 50 атмосфер, в оптимальному варіанті - від 4 до 10 атмосфер і, відповідно, при температурі у межах від кімнатної температури до 60°C. У цій відновній реакції застосовують різні типи нікелевих каталізаторів Ренея, однак в оптимальному варіанті застосовують нікелевий каталізатор Ренея типу W-2 або подібного до нього типу.

На етапі б) - захист аміногрупи - застосовують будь-яку підходящу амінозахисну групу. Захисна група в оптимальному варіанті може бути видалена у кислотному середовищі. Прикладами захисних груп є форміл, ацетил, трифторацетил, бензоїл, паратолуолсульфоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, t-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, параметоксибензил, тритил, тетрагідропіраніл та півалоїл. Конкретно серед захисних груп можна згадати ацетил, t-бутоксикарбоніл та півалоїл. Оптимальною захисною групою і для P^1 , і для P^2 є t-бутоксикарбоніл. Захисту аміногрупи досягають з застосуванням умов, відомих спеціалістам. Наприклад, шляхом реакції сполуки формули (6) з підходящою основою, наприклад, вибраною з-поміж групи, що складається з t-бутоксиду літію, ізопропоксиду літію, t-бутоксиду калію, t-бутоксиду натрію та хлориду літію, гідроксиду натрію та гідроксиду калію. Основу в оптимальному варіанті застосовують у кількості 2,0 молярних еквівалентів або більше, краще - від 2,0 до 4,0 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки формули (6). Будь-які розчинники, що традиційно застосовуються в органічних реакціях, наприклад, тетрагідрофуран, толуол, діоксан, диметоксигетан і т. ін., застосовують в оптимальному варіанті у кількості від 5 до 20 разів за об'ємом по відношенню до сполуки формули (6). Реакцію бажано здійснювати при температурі у межах від -40 до 10°C. Реактив для введення амінозахисної групи може бути вибраний з групи, що складається, наприклад, з ди(t-бутокси)дикарбонату, півалоїлхлориду та ацетилхлориду, в оптимальному варіанті - у кількості від 0,9 до 1,5 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки формули (6). Отриману в результаті сполуку формули (7) очищують шляхом рекристалізації, наприклад, із суміші розчинників - спирту та води у співвідношенні, наприклад, від 1:1 до 3:1 за об'ємом.

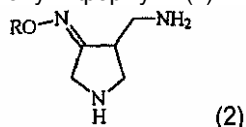
На етапі в) - відновлення подвійного зв'язку - в оптимальному варіанті здійснюють вибіркове відновлення з застосуванням металічного каталізатора, наприклад, каталізатора з перехідного металу, такого як нікелевий каталізатор Ренея, паладій на вуглєці або каталізатор Ліндлера, наприклад, у кількості від 0,5 до 20% за масою, в оптимальному варіанті - від 0,5 до 5 % за масою по відношенню до сполуки формули (7), в атмосфері водню, при тискові, наприклад, від 1 до 3 атмосфер. Бажано підтримувати рН реакційного розчину від 3 до 5 або від 8 до 10 з застосуванням органічного аміну або буферного розчину для вибіркового відновлення подвійного зв'язку у 4 позиції піролідинового кільця без відновлення оксогрупи у 3 позиції по відношенню до гідроксигрупи. Органічні аміни, які можуть бути застосовані, включають третинні алкіламіни, такі як триетиламін, три(n-бутил)амін, діізопропілетиламін і т. ін.; ароматичні аміни, такі як піридин, 4-диметиламінопіридин, 4-(4-метилпіперидин-1-іл)-піридин, імідазол, хінолін, ізохінолін і т. ін.; аніліни, такі як диметиланілін і т. ін.; хіральні аміни, такі як триетаноламін, хінін, хінідин і т. ін. Амін в оптимальному варіанті застосовують у кількості від 0,01 до 10 молярних еквівалентів, краще - від 1 до 10 молярних еквівалентів по відношенню до вихідної сполуки формули (7). Аміни застосовують окремо або як суміші у різних співвідношеннях. Для даної реакції застосовують будь-які традиційно застосовувані третинні аміни в органічних реакціях, хоча вони спеціально не перелічуються вище.

Застосовують будь-які органічні розчинники, в оптимальному варіанті - один або кілька, вибраних з групи, що складається з спиртів, таких як метанол, етанол, n-пропанол, ізопропанол і т. ін.; ефірів, таких як тетрагідрофуран, діоксан і т. ін.; кетонів, таких як ацетон, метилетилкетон і т. ін.; естерів, таких як етилацетат, бутилацетат і т. ін. Відповідним чином вибирають додаткові реактиви, включаючи органічний амін і т. ін., залежно від застосованого розчинника. Розчинник в оптимальному варіанті застосовують у кількості від 5 до 100 разів за об'ємом, краще - від 5 до 20 разів за об'ємом по відношенню до сполуки формули (7).

Якщо для регулювання рН реакційного розчину застосовують буферний розчин замість органічних амінів, то можна застосовувати лише розчинники, які різко не осаджують неорганічну сіль під час етапу змішування, прикладами яких є тетрагідрофуран, діоксан, ацетон, метанол, етанол і т. ін. Найбільшу перевагу віддають тетрагідрофуранові. Розчинники, які не змішуються з водними розчинами, такі як етилацетат та діетиловий ефір, також застосовують у цій реакції. Застосовують будь-які буферні розчини, які можуть довести рН реакційного розчину до рівня від 3 до 5 або від 8 до 10, прикладом яких є фосфати, ацетати, борати і т. ін. Найбільшу перевагу віддають ацетатному та боратному буферним розчинам.

Реакцію етапу в) здійснюють при температурі у межах від 0 до 50°C, в оптимальному варіанті - від 5 до 40°C.

Сполуки формули (1), одержані згідно зі способом винаходу, можуть бути перетворені на сполуку формули (2) або її сіль. Таким чином, згідно з іще одним аспектом винаходу, пропонується спосіб виробництва сполуки формули (2):



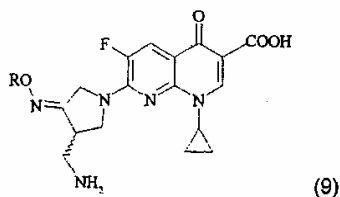
де R є C_{1-4} алкілом або C_{1-4} галоалкілом, або його сіллю, що включає реакцію сполуки формули (1), одержаної способом згідно з винаходом, як описано вище, зі сполукою формули (8):



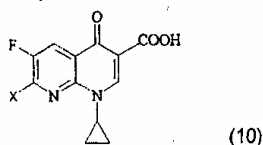
де R є таким, як описано для формули (2), в оптимальному варіанті - метилом; після чого здійснюють видалення захисних груп аміногруп та, необов'язково, утворення солі.

Реакцію сполук формул (1) та (8) в оптимальному варіанті здійснюють у розчиннику, такому як етилацетат або тетрагідрофуран. Реакцію видалення захисної групи в оптимальному варіанті здійснюють у кислотному середовищі, такому як кислота, хлористоводневий кислий газ, сірчана кислота, трифтороцтова кислота і т. ін. Підходящі солі сполук формули (2) включають гідрохлориди, трифторацетати або сульфати.

Сполуки формули (2), одержані, таким чином, згідно з цим ще одним аспектом винаходу, застосовують як проміжні сполуки для одержання хінолонових антибіотиків, зокрема, описаних в USP 5,633,262 та EP 688772A1. Таким чином, згідно з іще одним аспектом винаходу, пропонується спосіб виробництва сполуки формули (9) або її фармацевтично прийнятної солі:



де R є таким, як описано для формули (2), який включає реакцію сполуки формули (2), або її солі, одержаної способом згідно з винаходом, як описано вище, зі сполукою формули (10):



де X є відщеплюваною групою, наприклад, атомом галогену, в оптимальному варіанті - хлору; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі.

Реакцію сполук формул (2) и (10) в оптимальному варіанті здійснюють у присутності основи. Інші деталі, що стосуються реакції сполук формули (2) та (10), можна знайти у US 5,633,262 та EP 688772A1.

Сполука формули (9) одержана згідно з цим аспектом винаходу, в оптимальному варіанті є метансульфонатом (R,S)-7-(3-амінометил-4-суль-метоксиіміно-піролідін-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-і ,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти або її гідратом, в оптимальному варіанті - сесквігідратом, як описано у WO 98/42705.

Сполуки формул (6) та (7), які є проміжними сполуками у процесі одержання сполуки формули (1), самі є новими. Отже, даний винахід також забезпечує такі нові проміжні сполуки.

На всі публікації, включаючи, крім інших, патенти та патентні заявки, наведені у цьому описі, авторами робиться посилання, так само, якби кожна окрема публікація була спеціально і окремо позначена як включена авторами шляхом посилання у повному обсязі.

Даний винахід більш конкретно пояснюється за допомогою нижчеподаних прикладів. Однак слід розуміти, що нижчеподані приклади призначені лише для пояснення даного винаходу, але ніяким чином не обмежують його обсягу.

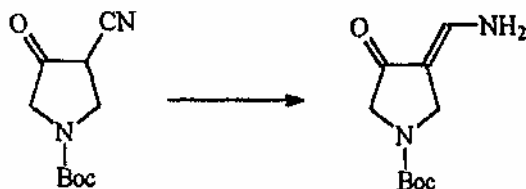
Порівняльний приклад 1: Синтез 4-(N-t-бутоксикарбоніл) амінометил-1-(N-t-бутоксикарбоніл)-піролідін-3-олу

3,78кг (0,1Кмоль) NaBH_4 та 32кг тетрагідрофурану вводили у реактор і суміш охолоджували до 10°C або менше. Поволі додавали 7,0кг (0,034Кмоль) 4-ціано-1-(N-t-бутоксикарбоніл)-піролідін-3-ону, суспендованого у 20кг тетрагідрофурану. По закінченні додавання при температурі 20°C або менше додавали 11,4кг (0,1Кмоль) розчиненої у 10кг тетрагідрофурану трифтороцтової кислоти, під час чого температуру реакції та утворення газоподібного водню ретельно контролювали. Реакційний розчин перемішували протягом приблизно 4 годин при кімнатній температурі, охолоджували до 5°C або менше, а потім pH доводили до рівня від 1 до 3, поволі додаючи при помішуванні 3N водний розчин хлористоводневої кислоти. Реакційний розчин знову перемішували протягом приблизно від 3 до 4 годин і додавали 7,63кг (0,035Кмоль) ди-т-бутилдикарбонату, під час чого підтримували рівень pH розчину від 9 до 10 з застосуванням 25% водного розчину гідроксиду натрію. По завершенні реакції тетрагідрофуран видаляли шляхом дистиляції в умовах зниженого тиску. Залишок екстрагували етилацетатом, а потім висушували в умовах зниженого тиску, видаляючи розчинник. Отриманий таким чином залишок кристалізували з 7л метилетилкетону та 2л н-гексану і фільтрували для отримання 4,74кг (вихід 45%) названої сполуки.

Порівняльний приклад 2: Синтез 4-(N-t-бутоксикарбоніл)амінометил-1-(N-t-бутоксикарбоніл)-піролідін-3-олу

160кг (4,23Кмоль) NaBH_4 та 1000л тетрагідрофурану вводили у реактор і суміш охолоджували до 10°C або менше. Поволі додавали 295кг (1,4Кмоль) 4-ціано-1-(N-t-бутоксикарбоніл)-піролідін-3-ону, суспендованого у 1000л тетрагідрофурану. По закінченні додавання при температурі 20°C або менше додавали 479кг (4,2Кмоль) розчиненої у 800л тетрагідрофурану трифтороцтової кислоти, під час чого температуру реакції та утворення газоподібного водню ретельно контролювали. Реакційний розчин перемішували протягом приблизно 4 годин при кімнатній температурі, охолоджували до 5°C або менше, а потім pH доводили до рівня від 1 до 3, поволі додаючи при помішуванні 3N водний розчин хлористоводневої кислоти. Реакційний розчин знову перемішували протягом приблизно від 3 до 4 годин і додавали 321кг (1,47Кмоль) ди-т-бутилдикарбонату, під час чого підтримували рівень pH розчину від 9 до 10 з застосуванням 25% водного розчину гідроксиду натрію. По закінченні реакції тетрагідрофуран видаляли шляхом дистиляції в умовах зниженого тиску. Залишок екстрагували етилацетатом, а потім висушували в умовах зниженого тиску, видаляючи розчинник. Отриманий таким чином залишок кристалізували з 300л метилетилкетону та 900л н-гексану і фільтрували для отримання 131кг (вихід 30%) названої сполуки.

Приклад 1: Синтез 1-(N-t-бутоксикарбоніл)-4-амінометилепіролідін-3-ону(6)



20кг (95моль) 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-ціанопіролідін-3-ону суспендували у 150л метанолу, а потім повністю розчиняли, додаючи приблизно 30л аміачної води. До вищезгаданого розчину додавали 100г нікелевого каталізатора Ренія типу W-2 і суміш піддавали реакції при кімнатній температурі в умовах тиску водню 4 атмосфери. Реакція завершувалася, коли припинялося поглинання водню. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації і розчинник дистилювали в умовах зниженого тиску для отримання 20кг названої сполуки (кількісний вихід).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , мн $^{-1}$): 4,95(m, 0,7H), 4,70(m, 0,3H), 4,25(d, 2H), 3,90(m, 2H), 1,50(m, 9H)

MS(FAB, m/e): 213(M+H)

GC(FID) чистота: 99,8%

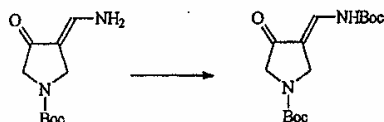
Приклад 2: Синтез 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-амінометилпіролідін-3-ону(6)

20кг (95моль) 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-ціанопіролідін-3-ону суспендували у 150л тетрагідрофурану. До вищезгаданого розчину додавали 100г нікелевого каталізатора Ренія типу W-2 і суміш піддавали реакції при кімнатній температурі в умовах тиску водню 4 атмосфери. Реакція завершувалася, коли припинялося поглинання водню. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації і розчинник дистилювали в умовах зниженого тиску для отримання 20кг названої сполуки (кількісний вихід).

Приклад 3: Синтез 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-амінометилпіролідін-3-ону(6)

20кг (95моль) 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-ціанопіролідін-3-ону суспендували у 150л ізопропанолу. До вищезгаданого розчину додавали 100г нікелевого каталізатора Ренія типу W-2 і суміш піддавали реакції при кімнатній температурі в умовах тиску водню 4 атмосфери. Реакція завершувалася, коли припинялося поглинання водню. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації і розчинник дистилювали в умовах зниженого тиску для отримання 20кг названої сполуки (кількісний вихід).

Приклад 4: Синтез 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-(*t*-бутоксикарбоніл) амінометилпіролідін-3-ону(7)



500г (2,36моль) 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-амінометилпіролідін-3-ону, одержаного у Прикладі 1, суспендували у 5л толуолу і отриману в результаті суспензію охолоджували до -20°C. Додавали 380г (4,72моль) *t*-бутоксиду літію, підтримуючи температуру -10°C або менше. Для завершення реакції до вищезгаданого розчину додавали 570г (2,6моль) ди-*t*-бутилдикарбонату, розчиненого у 500мл тетрагідрофурану при -10°C або менше. Розчин нейтралізували 1N розчином хлористоводневої кислоти і видаляли водний шар. Органічний шар промивали водним розчином хлориду натрію і дистилювали в умовах зниженого тиску. Залишок рекристалізували з суміші розчинників - етанолу та води (2/1, об'єм/об'єм) для отримання 650г (вихід 90%) названої сполуки.

$^1\text{H NMR}$ (COCl_2 , δ мн $^{-1}$): 10,10(s, 1H), 7,30(s, 1H), 4,40(d, 2H), 3,95(d, 2H), 1,55(m, 18H)

MS(FAB, m/e): 313(M+H)

HPLC чистота: 98,0%

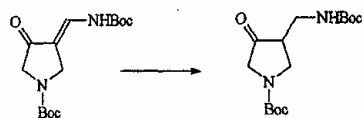
Приклад 5: Синтез 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-(*t*-бутоксикарбоніл) амінометилпіролідін-3-ону(7)

500г (2,36моль) 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-амінометилпіролідін-3-ону, одержаного у Прикладі 2, суспендували у 5л тетрагідрофурану, і отриману в результаті суспензію охолоджували до -20°C. До вищезгаданого розчину додавали 570г (2,6моль) ди-*t*-бутилдикарбонату, розчиненого у 500мл тетрагідрофурану при 0°C або менше. Для завершення реакції додавали 380г гідроксиду натрію у воді (700мл), підтримуючи температуру 0°C або менше. Цей розчин нейтралізували 1N розчином хлористоводневої кислоти і водний шар видаляли. Органічний шар промивали водним розчином хлориду натрію, і дистилювали в умовах зниженого тиску. Залишок рекристалізували з суміші розчинників - етанолу та води (2/1, об'єм/об'єм) для отримання 650г (вихід 90%) названої сполуки.

Приклад 6: Синтез 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-(*t*-бутоксикарбоніл) амінометилпіролідін-3-ону(7)

500г (2,36моль) 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-амінометилпіролідін-3-ону, одержаного у Прикладі 3, суспендували у 5л ізопропанолу і отриману в результаті суспензію охолоджували до -20°C. До вищезгаданого розчину при 0°C або менше додавали 570г (2,6моль) ди-*t*-бутилдикарбонату, розчиненого у 500мл ізопропанолу. Для завершення реакції додавали 380г гідроксиду натрію у воді (700мл), підтримуючи температуру 0°C або менше. Цей розчин нейтралізували 1N розчином хлористоводневої кислоти і водний шар видаляли. Органічний шар промивали водним розчином хлориду натрію, і дистилювали в умовах зниженого тиску. Залишок рекристалізували з суміші розчинників - етанолу та води (2/1, об'єм/об'єм) - для отримання 650г (вихід 90%) названої сполуки.

Приклад 7: Синтез 1-(N-*t*-бутоксикарбоніл)-4-(*t*-бутоксикарбоніл) амінометилпіролідін-3-ону(1)



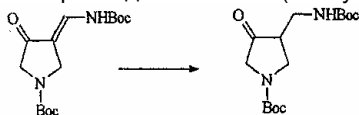
500мг (1,6ммоль) 1-(N-t-бутоксикарбоніл)-4-(t-бутоксикарбоніл) амінометилпіролідін-3-ону (7), одержаного у Прикладі 2, розчиняли у 10мл н-пропанолу і додавали 1,2мл (4,8ммоль) три-н-бутиламіну. До вищезгаданого розчину додавали 20мг паладієвого каталізатора, а потім суміш піддавали реакції протягом 24 годин при кімнатній температурі в умовах тиску водню в 1 атмосферу. Паладієвий каталізатор видаляли шляхом фільтрації і фільтрат розводили у 30мл етилацетату. Отриманий в результаті розчин промивали 1N розчином хлористоводневої кислоти, знову промивали водним розчином хлориду натрію, а потім дистильовали в умовах зниженого тиску для отримання 480мг названої сполуки кількісно.

$^1\text{H-NMR}(\text{COCl}_2, \delta, \text{млн}^{-1})$: 4,95(s, 1H), 4,05(t, 1H), 3,95(s, 1H), 3,63(d, 1H), 3,32(m, 1H), 3,34(m, 2H), 2,76(m, 1H), 1,44(m, 18H)

MS(FAB): 315(M+H)

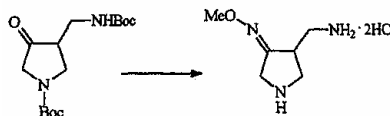
HPLC чистота: 97,2%

Приклад 8: Синтез 1-(N-t-бутоксикарбоніл)-4-(t-бутоксикарбоніл) амінометилпіролідін-3-ону(1)



500г (1,6моль) 1-(N-t-бутоксикарбоніл)-4-(t-бутоксикарбоніл)амінометилпіролідін-3-ону(7), одержаного у Прикладі 2, розчиняли у 5л тетрагідрофурану і додавали 500мл боратного буферного розчину ($\text{pH} = 9,0 \pm 1$). До вищезгаданого розчину додавали 20г паладієвого каталізатора, а потім суміш піддавали реакції протягом 6 годин при кімнатній температурі в умовах тиску водню в 1 атмосферу. Паладієвий каталізатор видаляли шляхом фільтрації, тетрагідрофуран дистильовали в умовах зниженого тиску і залишок розводили у 500мл етилацетату. Отриманий в результаті розчин послідовно промивали 1N розчином хлористоводневої кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію та водним розчином хлориду натрію. Потім органічний шар дистильовали в умовах зниженого тиску для отримання 500г названої сполуки кількісно.

Приклад для посилання 1: Синтез 3-амінометил-4-метоксиімінопіролідінгідрохлориду(2)



30г (0,09моль) 1-(N-t-бутоксикарбоніл)-4-(t-бутоксикарбоніл)амінометилпіролідін-3-ону(1), одержаного у Прикладі 3, розчиняли у 150мл етилацетату. При кімнатній температурі додавали 9,06г (0,11моль) метоксиламіну і отриманий в результаті розчин охолоджували до 0°C , до якого по краплях додавали 4,3г (0,11моль) гідроксиду натрію, розчиненого у 17мл води у холодному стані. По краплях додавали 5мл оцтової кислоти і отриманий в результаті розчин перемішували протягом приблизно 3 годин при кімнатній температурі. Після утворення шарів водний шар видаляли і органічний шар промивали один раз насиченим соляним розчином, а потім дистильовали в умовах зниженого тиску для отримання рідини жовтого кольору. До рідини додавали 120мл метанолу і отриманий в результаті розчин охолоджували до 0°C . До охолодженого розчину по краплях повільно додавали 21,2г (0,27моль) ацетилхлориду, а потім розчин нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом приблизно 3 годин і фільтрували. Отриманий таким чином білий кристал промивали 40мл етилацетату для отримання 15,6г (вихід 80%) названої сполуки.

Приклад для посилання 2: Синтез 7-(3-амінометил-4-метоксиімінопіролідін-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридинкарбонової кислоти (9)

До 2,5мл сухого ацетонітрилу додавали 141мг (0,5ммоль) 1-циклопропіл-7-хлор-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро[1,8] нафтиридин-3-карбонової кислоти та 108мг (0,5ммоль) 3-амінометилпіролідін-4-он О-метилоксимдигідрохлориду. Потім по краплях повільно додавали 230мг (1,5ммоль) 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену і суміш нагрівали протягом 0,5 години, а потім охолоджували до кімнатної температури. До реакційного розчину додавали 1мл дистильованої води. Осаджену тверду речовину відокремлювали й висушували для отримання 167мг (вихід: 85%) названої сполуки.