



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79774 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 295/08 (2007.01)

C07B 53/00

C07C 229/12 (2007.01)

C07D 213/75 (2007.01)

C07D 295/10 (2007.01)

C07D 319/00

C07D 405/12 (2007.01)

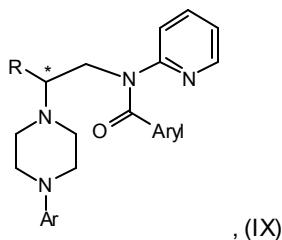
C07D 487/10 (2007.01)

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ХІРАЛЬНИХ 1,4-ДИЗАМІЩЕНИХ ПІПЕРАЗИНІВ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА (ВАРІАНТИ)

1

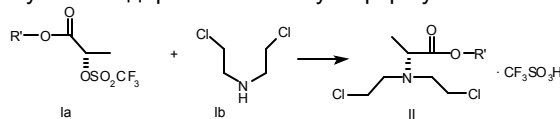
- (21) 20041008215
(22) 10.03.2003
(24) 25.07.2007
(86) PCT/US03/07176, 10.03.2003
(31) 60/363,458
(32) 12.03.2002
(33) US
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.
(72) Джирковскі Іво, US, Зелдіс Джозеф, US, Фейгельсон Грегг Брайан, US
(73) УАЙТ, US
(56) DE 960203 C, 21.03.1957
(57) 1. Спосіб стереоселективного одержання 1,4-дизаміщених піперазинів формули IX

де R являє собою C₁-C₃-алкільну групу;

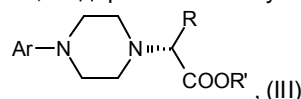
Ar являє собою дигідробензодіоксиніл, бензодіоксиніл або феніл, необов'язково заміщений до трикратно замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, метокси, галогенметилу, дигалогенметилу і тригалогенметилу; і Aryl являє собою C₆-C₁₂-ароматичну групу, необов'язково заміщену до трикратно замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає атоми галогенів, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, нітрil і амідогрупу, кожний з яких містить не більше шести атомів вуглецю; в якому проводять наступні стадії:

2

а) взаємодію сполуки формули Ia і сполуки формули Ib з одержанням сполуки формули II

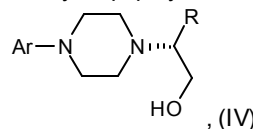


де R' являє собою C₁-C₃-алкільну групу; і подальшу взаємодію сполуки формули II з ариламином Ar-NH₂, де Ar має визначені вище значення, з одержанням сполуки формули III



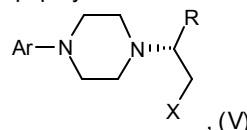
де R і R', кожен незалежно один від одного, являє собою C₁-C₃-алкільну групу; Ar має визначені вище значення;

б) відновлення сполуки формули III з одержанням сполуки формули IV



де Ar і R мають визначені вище значення;

с) перетворення сполуки формули IV у сполуку формули V



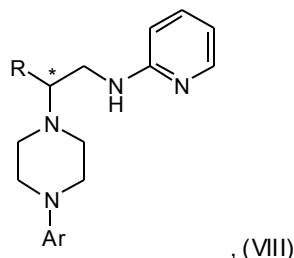
де X являє собою придатну групу, що видаляється, незалежно вибрану з групи, що включає бром, хлор, метансульфонілокси, п-толуолсульфонілокси і п-бромфенілсульфонілокси, і Ar і R мають визначені значення;

(13) C2

(11) 79774

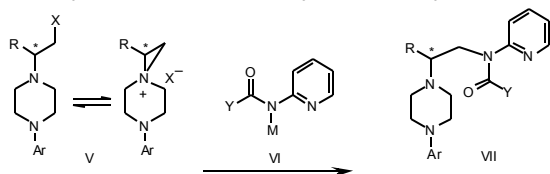
(19) UA

d) перетворення сполуки формули V у сполуку формули VIII



де Ar і R мають визначені вище значення, причому вказане перетворення включає стадії:

d1) взаємодію сполуки формули V із сполукою формули VI в апротонному розчиннику



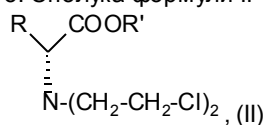
де M являє собою лужний метал, і Y являє собою фрагмент, вибраний із групи, що включає C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл і C₃-C₇-циклоалкокси, і Ar і R мають визначені вище значення; і d2) обробку сполуки формули VII протонною кислотою з одержанням сполуки формули VIII; е) перетворення сполуки формули VIII у сполуку формули IX обробкою сполуки формули VIII ароїльною сполукою, вибраною з ароїлхлориду, ароїлброміду й ароїлангідриду, у присутності основи з одержанням сполуки формули IX.

2. Спосіб за п. 1, де стадію а) вказаного способу здійснюють у вигляді послідовного процесу без виділення сполуки формули II.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де сполука формули III являє собою по суті чистий S-енантіомер.

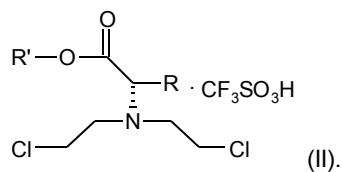
4. Спосіб за п. 1 або 2, де сполука формули III являє собою по суті чистий R-енантіомер.

5. Сполука формули II

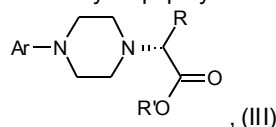


де R і R', кожен незалежно один від одного, являє собою C₁-C₃-нижчий алкіл, і її оптичні ізомери і солі.

6. Сполука за п. 5, де вказана сіль являє собою



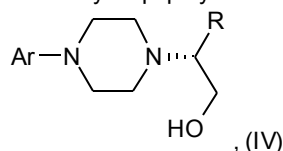
7. Сполука формули III



де R і R', кожен незалежно один від одного, являє собою C₁-C₃-нижчий алкіл, Ar являє собою дигідробензодіоксиніл або бензодіоксиніл, або феніл, необов'язково заміщений до трикратно замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, метокси, галогенметилу, дигалогенметилу і тригалогенметилу, і її оптичні ізомери.

8. Сполука за п. 7, де Ar являє собою 2,3-дигідробензодіоксин-5-іл.

9. Сполука формули IV

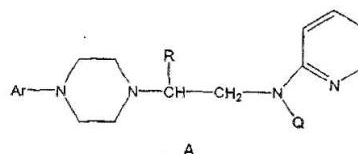


де Ar являє собою дигідробензодіоксиніл або бензодіоксиніл, або феніл, необов'язково заміщений до трикратно замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, метокси, галогенметилу, дигалогенметилу і тригалогенметилу, і її оптичні ізомери.

10. Сполука за п. 9, де Ar являє собою 2,3-дигідробензодіоксин-5-іл.

11. Сполука, вибрана з групи, що включає метиловий ефір N,N-біс(2-хлоретил)-(R)-аланіну, трифторметансульфонат; етиловий ефір N,N-біс(2-хлоретил)-(R)-аланіну, трифторметансульфонат; етиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-метил-1-піперазиноцтової кислоти; етиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-етил-1-піперазиноцтової кислоти; метиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-метил-1-піперазиноцтової кислоти; метиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-етил-1-піперазиноцтової кислоти; (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-β-метил-1-піперазинетанол і (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-β-етил-1-піперазинетанол, і їх оптичні ізомери.

Даний винахід відноситься до способів отримання хіральних 1,4-дизаміщених піперазинів і проміжних сполук, придатних для цих способів. Піперазини формули A



де R являє собою нижчий алкіл, Ar являє собою незаміщений або заміщений арил або гетероарил, Q являє собою водень, СО-(нижчий)алкіл, СО-циклоалкіл або СО-арил, є високоефективними засобами, зв'язуючими 5НТ_{1А}-рецептор. У патенті США №6127357 описуються такі похідні піперазину, які придатні для лікування розладів центральної нервової системи (CNS). Похідні піперазину формули І містять асиметричний атом вуглецю, тому вони можуть знаходитися в двох оптично активних формах. У цей час добре відомо, що енантиомери зв'язуються з рецепторами з різною ефективністю і селективністю, вони можуть мати різний метаболічний шлях і викликати різні побічні ефекти. У заявці [WO 9703982] вказується, що переважні енантиомери піперазинів формули А виявляють поліпшену спорідненість до зв'язування 5НТ_{1А}-рецепторів і біологічну доступність. Тому існує потреба в ефективному, простому, дешевому і безпечному способі отримання оптично переважних піперазинів.

У [заявці WO 9533725] описується спосіб синтезу деяких хіральних піперазинів формули А алкілюванням відповідного 1-арилпіперазину енантиомерно чистим 2-(5-метил-2,2-діоксидо-1,2,3-оксатіазолідин-3-іл)піридин.

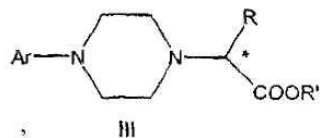
Одним з традиційних підходів до отримання 1,4-дизаміщених піперазинів є біс-алкілювання первинних амінів біс(2-хлоретил)амінами, так званими азотистими іпритами. Декілька оптично активних піперазинів, структурно відмінних від сполук формули А, були отримані конденсацією N-заміщеного біс(2-хлоретил)аміну з вибраним хіральною аміном відповідно до методик [Natsuka et al., J. Med. Chem. 1987, 1779 і WO 9424115], а також з природною амінокислотою відповідно до методик [Acta Pol. Pharm. 1999, 56. р. 41; CA 131:157745]. Однак зберігається потреба в способі отримання синтетично корисних молекул азотистих іпритів. У публікації [Chem. & Pharm. Bulletin Japan 1954, 275] описується перетворення біс(2-хлоретил)аміну в N-біс(2-хлоретил)аміноацетонітрил. в публікації [Chem. & Pharm. Bulletin Japan 1957, 487] описується безуспішна спроба розділити відповідний рацемічний M-біс(2-хлоретил)аланін, і складне розділення 2-[N-біс(2-хлоретил)аміно]пропанаміду.

Поліфункціональні хіральні аміни можуть бути отримані декількома багатостадійними способами, але пряме заміщення реакційноспроможної функціональної групи звичайно приводить до отримання рацемічних амінів.

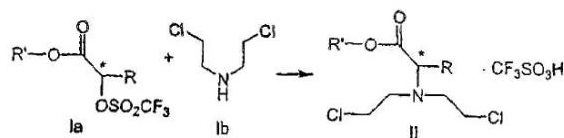
У публікації Effenberger et al., Angew. Chem. 1983, 95 [1], 50 повідомлялося, що трифлати реагують з простими вторинними амінами в умовах інверсії Вальдена (Walden). Даний спосіб застосовний до синтезу складного ефіру як (R)-, так і (S)-амінокислот. Він дозволяє отримувати асиметричний С(а), N-зв'язок з високою мірою стереоселективності за допомогою єдиної реакції, і іноді використовувався з дуже незначними видозмінами [Quadri et al., Biorg. & Med. Chem. Letters 2, 1661, 1992; Taylor et al., Tetrahedron Letters 37, 1297, 1996]. У [публікації Huffman and Hwa-Ok Kim, Tetrahedron Letters 31, 2953, 1990] описана заміна

трифлатів складними (4-нітробензол)сульфонілоксифірами в реакції з гідразинами.

Даний винахід включає спосіб отримання сполуки формули ІІІ



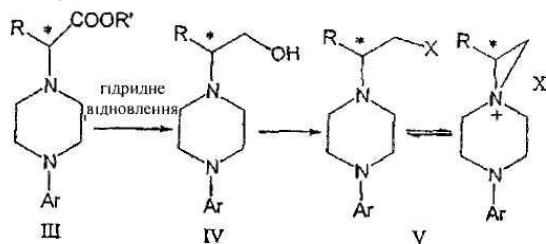
де R і R' кожний незалежно являє собою C₁-C₃ алкільну групу; Ar являє собою дигідробензодіоксиніл або бензодіоксиніл, або феніл, необов'язково заміщений до трикратно замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, метокси, галогенметилу, дигалогенметилу і тригалогенметилу; причому вказаний спосіб включає взаємодію сполуки формули Іа і сполуки формули Іб з отриманням сполуки формули ІІ



і подальшу взаємодію сполуки формули ІІ з ариламином Ar-NH₂, де Ar приймає значення, визначені вище, з отриманням сполуки формули ІІІ. Переважно, дані стадії здійснюються каскадним методом з отриманням сполуки ІІІ без виділення проміжної сполуки ІІ.

У переважній формі виконання винаходу сполука формули Іа являє собою єдиний (S)- або (R)-енантиомер, який приводить до отримання єдиного енантиомеру сполуки формули ІІ, що має зворотну конфігурацію, тобто (R) або (S). Гібридне відновлення сполуки формули ІІІ далі протікає із збереженням конфігурації з отриманням проміжної сполуки формули ІV.

Винахід включає також взаємодію сполуки формули ІV з отриманням проміжних продуктів формули V:

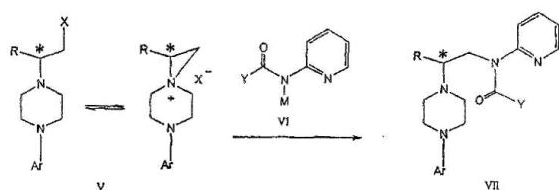


де X являє собою групу, що видаляється, таку як галоген (зокрема хлор або бром), метансульфонілокси, п-толуолсульфонілокси або п-бромфенілсульфонілокси.

Винахід включає також нові сполуки, представлені формулами ІІ, ІІІ, ІV і V, і їх оптичні ізомери.

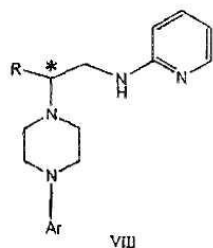
Винахід також включає наступні стадії способу, в яких сполука V використовується для отримання сполук VI, VII і IX:

обробка сполуки формули V сполукою формули VI в апротонному розчиннику

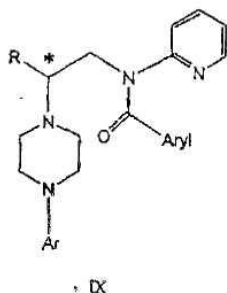


де М являє собою лужний метал (наприклад, Na, Li, K), і Y являє собою фрагмент, вибраний з групи, що включає C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл і C₃-C₇-циклоалкокси;

обробка сполуки формули VII протонною кислотою з отриманням сполуки формули VIII



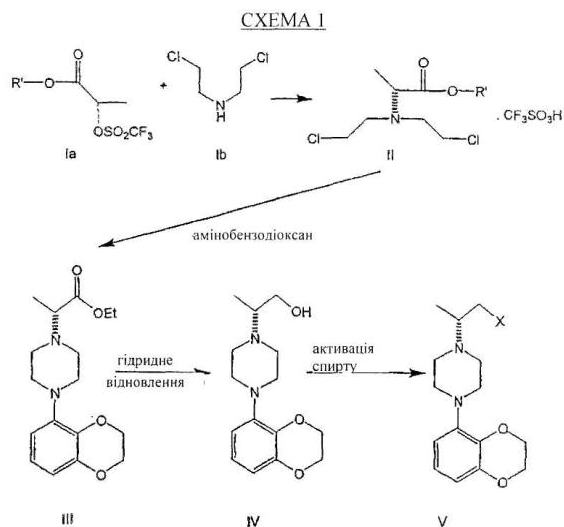
обробка сполуки формули VIII ароїльною сполукою, вибраною з ароїлхлориду, ароїлброміду і ароїлангідриду, в присутності основи з отриманням сполуки формули IX



де Ar являє собою C₆-C₁₂-ароматичну групу, необов'язково заміщену до трикратно замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає атоми галогенів, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, нітрil і амідогрупу, кожний з яких містить не більше шести атомів вуглецю.

Даний винахід розкриває спосіб отримання специфічних енантімерних сполук як проміжних сполук для отримання 1,4-дизаміщених піперазинів, які придатні як засіб, зв'язуючий серотоніновий 1A рецептор. Як основні реагенти служать хіральні похідні азотистих іпритів. Даний спосіб забезпечує більш просту послідовність реакцій, ніж послідовність, відома з рівня техніки. Новий синтез хіральних 1,4-дизаміщених піперазинів приводить до отримання стабільних при зберіганні проміжних продуктів синтезу сполук формули IX, яка описана вище.

Різні аспекти переважного здійснення даного винаходу представлені на схемі 1:



(S)-2-[(метилсульфоніл)окси]пропіонат, представлений на схемі 1, є комерційно доступним, або такі лактаттрифлати легко можуть бути отримані з відповідних алкілліктатів, наприклад, відповідно до методик, описаних в [публікаціях Prasad et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1991, 3331, і Wang and Xu. Tetrahedron 54, 12597, 1998]. Бис(2-хлоретил)амін виділяється у вигляді вільної основи з його гідрохлоридної солі. Реакція першої стадії, показана на схемі 1, проводиться в інертному органічному розчиннику, в якому розчинні вихідні речовини, такі як тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксигетан, діетиловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, метиленхлорид, хлорбензол, трифторметилбензол або толуол. Температура не є визначальним чинником, і придатною може бути температура в інтервалі від 0°C до приблизно 50°C, переважно в інтервалі від температури крижаної бані до кімнатної температури. Більш високі температури прискорюють небажаний процес відщеплення. Реакція звичайно проводиться протягом 4-6 годин, хоча може використовуватися і більш тривале перемішування протягом 18-24 годин. Виходи відповідної сполуки формули II можуть високими, наприклад, 83%, але, як правило, виходи знаходяться в інтервалі 50-65%. Тетрагідрофуран є оптимальним розчинником, однак він дуже чутливий до присутності слідів трифторметансульфоїкислоти або ангідриду трифторметансульфоїкислоти, які можуть ініціювати часткову полімеризацію тетрагідрофурану і приводити до отримання гелеподібної речовини, що ускладнює виділення продукту.

Переважне здійснення даного винаходу включає одностадійний процес, в якому сполука II, отримана в хлорбензолі у вигляді кристалічної солі трифторметансульфоїкислоти, використовується для алкілювання 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-аміну в хлорбензолі для отримання сполуки III. Сполука формули II може зазнавати взаємодії з 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-аміном в киплячому хлорбензолі протягом від приблизно 8 до приблизно 18 годин. Таким чином, отримання сполуки формули III може здійснюватися у вигляді послідовного процесу з використанням хлорбензолно-

го розчинника без необхідності проміжного виділення сполуки формули II.

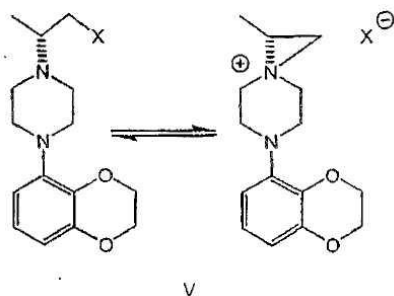
Складний аміноєфір сполуки формули III може виділятися у вигляді вільної основи або перетворюватися в стабільну гідрохлоридну сіль. Альтернативно, сполуку формули III отримують конденсацією 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-аміну з вільною основою сполуки формули II в аналогічних умовах, і обидві проміжні сполуки II і III без додаткового очищення використовуються на подальших стадіях.

Переважає здійснення отримання сполуки формули III із сполуки формули II включає взаємодію амінобензодіоксину, як показано на схемі I. В іншому варіанті даного винаходу амінофеніл використовується замість амінобензодіоксану, де феніл може бути заміщеним до трикратно замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, метокси, галогенметилу, дигалогенметилу і тригалогенметилу.

Проміжні сполуки формули III можуть зазнавати відновлення до спирту формули IV за допомогою відновників. Реакція проводиться стандартними методами, відомими фахівцям, наприклад, застосуванням комплексного гідриду металу або борвмісного відновника в умовах, що забезпечують відсутність епімерності.

У переважному здійсненні способу даного винаходу відновлення проводиться при кип'ятінні із зворотним холодильником в простому ефірі або в тетрагідрофурані при 20-40°C з використанням алюмогідриду літію. Енантиомерна чистота спирту IV, що виділяється, становить 98% або більше, як визначено на хіральній колонці з використанням зразка рацемічного IV як еталону.

У ще одному аспекті даного винаходу спирт сполуки формули IV може оброблятися метансульфонілхлоридом в присутності органічної основи в метиленхлориді для отримання проміжної сполуки формули V. В альтернативному варіанті спирт формули V або його гідрохлоридна сіль нагрівається з тіонілхлоридом в киплячому хлороформі з отриманням гідрохлоридної солі сполуки формули V.



У залежності від природи групи X, що видаляється, кислотності середовища, концентрації або полярності розчинника вказані піперазини можуть знаходитися в рівновазі з 6-аза-3-азоніастіро[2,5]октановими похідними.

Даний винахід включає також нові сполуки формули II, III і IV. Переважні сполуки включають наступні:

метиловий ефір K,N-біс(2-хлоретил)-(R)-аланіну, трифторметансульфонат;

етиловий ефір M,N-біс(2-хлоретил)-(II)-аланіну, трифторметансульфонат;

етиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)- α -метил-1-піперазиноцтової кислоти;

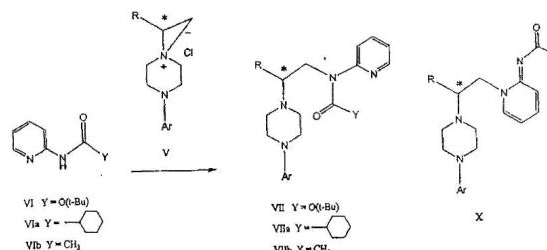
етиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)- α -етил-1-піперазиноцтової кислоти;

метиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)- α -метил-1-піперазиноцтової кислоти;

метиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)- α -етил-1-піперазиноцтової кислоти;

(R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)- β -метил-1-піперазинетанол, і

(R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)- β -етил-1-піперазинетанол. Сполука V може зазнавати взаємодії із сполукою формули VI для отримання сполуки формули VII. Y являє собою фрагмент, вибраний з групи, що включає C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл і C₃-C₇-циклоалкокси.



Амінопіридинний фрагмент вводиться шляхом заміщення. З попереднього рівня техніки не ясно, наскільки серйозно побічні реакції, описані вище, можуть впливати на проведення такого заміщення. Багато що залежить від конкретного алкілюючого агента. Відповідно до [заявки W09703982], амінопіридин VIa в конкретних умовах може зазнавати обробки сполуками формули Va, де X являє собою групу, що видаляється, з отриманням сполуки VIa. У ході роботи над даним винаходом авторами було встановлено, що аніон N-алканолієних сполук (тобто VIb) взаємодіє із сполукою V (X=Cl) зі значним (-20%) небажаним алкілюванням по азоту піридинного кільця, результатом якого є сполука X. В переважному варіанті даного винаходу Y являє собою алкоксигрупу. більш переважно C₁-C₆алкокси.

Даний винахід забезпечує практичне здійснення синтезу N-арилпіперазинів.

де хіральність вводиться на стадії утворення піперазинового кільця, а 2-амінопіридинне заміщення здійснюється реакцією заміщення.

Застосування t-Вос-2-амінопіридину, VI, як описано в даному винаході, приводить до значного зниження кількості (<7%) побічного продукту, що утворюється, підвищуючи частку бажаної сполуки VII. Як вказано вище, захисна t-Вос-група легко видаляється, і після цього вільний амін може зазнавати ацилювання.

У даному описі і в прикладній формулі винаходу, якщо не вказане інше, термін «галоген» відноситься до F, Cl і Br. терміни «алкіл», «алкан»,

«алканол» і «алкокси» включають алкільні групи з прямим і розгалуженим ланцюгом.

Приведені далі приклади представлені для ілюстрації деяких форм здійснення даного винаходу, але не повинні розглядатися як такі, що обмежують об'єм домагань даного винаходу.

Приклад 1

Етиловий ефір N, N-біс(2-хлоретил)-(R)-аланіну, трифторметансульфонат

Суспензію біс(2-хлоретил)аміну гідрохлориду (0,392г; 2,1 ммоль) в 5N водному розчині гідроксиду натрію (3 мл) екстрагують ефіром (2x10 мл) і об'єднані екстракти промивають мінімальною кількістю води і насиченим розчином солі. Ефірний розчин швидко сушать над сульфатом магнію і фільтрують. До фільтрату додають тетрагідрофуран (2мл) і ефір обережно видаляють при зниженому тиску на роторному випарнику без нагрівання. Залишок змішують з розчином етилового ефіру (8)-2-[(метилсульфоніл)окси]пропіонової кислоти (0,5г; 2ммоль) в тетрагідрофурані (1мл). Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, при цьому не спостерігається випадання осаду. Леткі розчинники видаляють при зниженому тиску, в'язку олію, що залишилася, розчиняють в ефірі (8мл) і після закінчення 60 хвилин злегка помутнілий розчин фільтрують. Фільтрат обробляють н-гептаном, який додають по краплях для індукування кристалізації; кінцеве співвідношення н-гептан/ефір становить 1:3. Кристалічну сіль збирають фільтруванням і швидко промивають невеликою кількістю ефіру. Отримують 0,653г (вихід 83,3%) етилового ефіру N, N-біс(2-хлоретил)-(R)-аланіну трифторметансульфонату; т.пл. 73-74,5°C; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,76 (д, J=7,2 Гц, 3H), 3,87 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 4,35 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,57 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 9,02 (ушир. 1H).

Приклад II

Етиловий ефір (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-метил-1-піперазиноцтової кислоти

Розчин 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-аміну (0,327г; 2,16ммоль) в хлорбензолі (2мл) додають до розчину етилового ефіру N,N-біс(2-хлоретил)-(R)-аланіну (сіль трифторметансульфонової кислоти; 0,850г; 2,16ммоль) в такому ж розчиннику (2мл). Реакційну суміш нагрівають до 130°C і витримують при цій температурі протягом 15 годин, потім леткі розчинники видаляють на роторному випарнику і напівтвердий залишок розподіляють між 10% розчином бікарбонату натрію (15мл) і ефіром. Органічні екстракти промивають розчином солі, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. ТШХ (хлороформ) показує отримання етилового ефіру (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-метил-1-піперазиноцтової кислоти як новий продукт з R_f 0,15. Додання 1N HCl в ефірному розчині приводить до перетворення етилового ефіру (R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-метил-1-піперазиноцтової кислоти в його гідрохлоридну сіль, яку збирають фільтруванням; 0,615г (80%), т.пл. 168-171°C. Сіль може бути перекристалізована з суміші етанол-ефір або ацетон-ефір. ¹H

ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 8 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,58 (д, J=7,2 Гц, 3H), 3,16 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 4,23 (м, 4H), 4,26-4,38 (м, 3H), 4,48 (уш., 4H), 6,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8 Гц, 1H), 6,76 (т, J=8 Гц, 1H), 11,3 (уш., <1H).

Приклад III

(R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-метил-1-піперазинетанол

Гідрохлоридну сіль, отриману в прикладі II (1,07г; 3ммоль), суспендують у 5% водному розчині бікарбонату натрію (6мл) і екстрагують ефіром. Органічну фазу відділяють, промивають розчином солі, швидко сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат при перемішуванні додають до суспензії алюмогідриду літію (0,34г; 9екв.) і суміш кип'ятять при помірному кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження суміш розкладають водою (1мл) і 0,5 N соляною кислотою (7мл). Водний шар відділяють, підлугують 10% розчином бікарбонату натрію і знов екстрагують ефіром. Об'єднані екстракти промивають невеликими кількостями води і розчину солі, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випаровують. Маслянистий продукт (0,69г; вихід 82%) повільно кристалізується з нерухомого розчину, і продукт перекристалізовують з суміші н-бутанол/н-гептан; т.пл. 92°C, енантімерна чистота 98%; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,03 (д, J=7Гц, 3H), 2,74 (м, 2H), 2,97 (м, 3H), 3,14 (м, 4H), 3,42 (т, J=11Гц, 1H), 3,57 (дд, J=11Гц, J=5 Гц, 1H), 4,35 (сим. м, 4H), 6,53 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,61 (д, 1=7,9Гц), 6,75 (т, J=7,9Гц, 1H).

Приклад IV

Етиловий ефір (R)-4-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-α-метил-1-піперазиноцтової кислоти

Вільну основу біс(2-хлоретил)аміну виділяють розподілом його гідрохлоридної солі між 5N водним розчином гідроксиду натрію і метиленхлоридом відповідно до методики прикладу I. Виділений біс(2-хлоретил)амін (0,94г; 6,56ммоль) додають двома порціями протягом 1 години при перемішуванні до розчину (8)-2-[(метилсульфоніл)окси]пропіонату (0,82г; 3,28ммоль) в хлорбензолі (10мл) при кімнатній температурі.

Реакційну суміш перемішують протягом додаткових 2 годин, твердий осад відфільтровують і промивають невеликою кількістю хлорбензолу. Фільтра і змішують з розчином 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-аміну (0,46г; 3 ммоль) і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження продукт підлугують 5% водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і двічі екстрагують ефіром (50мл). Об'єднані екстракти промивають водою, розчином солі, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, в результаті отримують неочищений продукт, який може безпосередньо зазнавати відновлення або пропускається через рихлий шар силкагелю в хлороформі з отриманням сполуки III (0,49г; загальний вихід 50%). Продукт ідентичний продукту, описаному в прикладі II.

Приклад V

(R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-а-метил-1-піперазинетанол

Вільну основу біс(2-хлоретил)аміну (28,4г; 0,2моль) виділяють з його гідрохлоридної солі, як описано в прикладі IV, і змішують з розчином (S)-2-[(метилсульфоніл)окси]пропіонату (20г; 0,08моль) в хлорбензолі (150мл). Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі і отриману густу суспензію промивають водою (100мл) і 10% розчином бікарбонату на^Нрію (100мл). Органічну фазу переносять в колбу, що містить 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-аміну (9,6г; 0,064моль) і реакційну суміш при перемішуванні кип'яють із зворотним холодильником протягом 18 годин. З розчину випадає невелика кількість жовтого осаду. Суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 10% водний розчин бікарбонату натрію (55мл) і перемішують протягом 1 години. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в тетрагідрофурані (50мл) і по краплях при перемішуванні додають до суспензії алюмогідриду літію (9,1г; 0,24моль) в тетрагідрофурані (50мл). Суміш витримують при 40°C протягом 90 хвилин, охолоджують і розкладають, додаючи по краплях етилацетат (200мл). Після цього продукт екстрагують 2N соляною кислотою (500мл), водну частину промивають три рази етилацетатом (150мл), підлговують 10N гідроксидом натрію і повторно екстрагують продукт етилацетатом (2x200мл). Об'єднані екстракти промивають розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують у вакуумі. Залишок у вигляді олії мимовільно кристалізується, і аналіз ТШХ продукту (етилацетат-гексан 3:2) показує спільну ділянку із спиртом прикладу III. Дані спектроскопії і енантіомерна чистота ідентичні даним спектроскопії і чистоті спирту, отриманого в прикладі III. Загальний вихід 9,1г (51%) з розрахунку на 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-амін.

Приклад VI

6-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-1 -метил-6-аза-3-азаспіро[2,5]октан хлорид

Розчин спирту, отриманого згідно з методикою прикладу III (0,5г; 1,8ммоль) в метиленхлориді (15мл) обробляють триетиламіном (0,2г;

1,98ммоль). Суміш перемішують при охолодженні на крижаній бані і по краплях додають розчин метансульфонілхлориду (0,24г; 2,1ммоль) в метиленхлориді (2мл). Через 20 хвилин крижану баню видаляють і реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі. Отриманий розчин промивають послідовно невеликою кількістю води, 5% водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Леткі розчинники видаляють на ротонному випарнику, отримуючи маслянистий продукт (0,5 г). ¹H ЯМР (300МГц. CDCl₃) δ 1,55 (д, J=7,2Гц, 3H), 2,54 (дд, J=15Гц, J=7,5Гц, 1H), 2,64-2,81 (м. 5H) 3,11 (м, 4H), 4,11 (сим.м., 1H), 4,27 (м, 4H), 6,52 (д, J=7,8Гц, 1H), 6,57 (д. J=8Гц. 1H), 6,76 (т, J=7,8Гц, 1H).

Приклад VII

(R)-4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)-1-(2-хлор-1-метилетил)піперазин

Розчин спирту, отриманого відповідно до методики прикладу III (0,3г; 1,08ммоль), в метиленхлориді (5мл) підкисляють ефірною HCl, отриманий розчин випаровують і напівкристалічний залишок розтирають з ефіром. Після декантування продукт кристалізують з суміші апетонітрил-ефір, т.пл. 207-210°C Отриману сіль (0,35г) суспендують в хлороформі (6мл), додають тіонілхлорид (0,2г) і отриману суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 8 годин. Отриманому розчину дають охолотитися, леткі розчинники видаляють у вакуумі. залишок звільняють від легких компонентів за допомогою толуолу і сушать. ТШХ (етилацетат-гексан 3:2) показує відсутність початкового спирту. ¹H ЯМР (300МГц. DMSO-d₆) δ 1,56 (д, J=7Гц, 3H), 3,45 (м, 6H), 4,64 (м, 2H), 4,75 (м, 1H); спектр також показує присутність азиридинового продукту. Продукт може використовуватися безпосередньо для алкілювання 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)піридину.

Множина варіантів даного винаходу, не ілюстрованих в даному описі, зрозуміла кваліфікованому фахівцеві. Даний винахід не обмежується представленими в описі ілюстративними прикладами, але включає всі об'єкти, що складають об'єм домагань прикладеної формули винаходу, і їх еквіваленти.