



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50730 (13) C2

(51) 6 C07D327/10, C07C31/133,

253/16, 255/31, 51/08, 53/134, 319/02, 321/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-(ТІОМЕТИЛ)ЦИКЛОПРОПАНОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ПРОМІЖНИХ СПОЛУК  
ДЛЯ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ**

1

2

(21) 97084349

(22) 19 01 1996

(24) 15 11 2002

(86) PCT/US96/00625, 19 01 1996

(31) 376,715

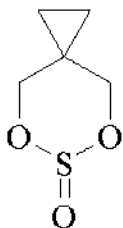
(32) 23 01 1995

(33) US

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р

(72) Кінг Стівен, US, Пілік Бренда, US, Конлон  
Девід Е, US

(73) MERK энд Ко, Інк, US

(56) Пат. 5270324 US, C07D215/14 Fluorinated Hy-  
droxyalkylquinoline acids as leukotriene antagonists /  
Zamboni Robert (CA), Guay Daniel (CA), LaBelle  
Marc (CA), Merck Frosst Canada, Inc (CA) - №  
868690, Заявл. 10 04 92, Опубл. 14 12 93Пат. 0604114 EP, C07D495/04 Diaryl 5,6-fusedhet-  
erocyclic acids as leukotriene antagonists / Young  
Robert N (CA), Xiang Yi Bin (US), LaBelle Marc (CA),  
Lau Cheuk K (CA), LeBlanc Yves (CA), Dufresne  
Claude (CA), Gareau Yves (CA), Merck Frosst Can-  
ada & Co (CA) - № 93310127 1, Заявл. 15 12 93,  
Опубл. 29 06 94Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie -  
Stuttgart - New-York Georg Thieme Verlag, 1985 -  
V E 11 - P 518-523(57) 1 Спосіб одержання циклічного сульфату 1,1-  
циклопропандиметанолу формули

який передбачає

а) взаємодію 1,1-циклопропандиметанолу з  
діалкілсульфатом в присутності кислоти або ос-  
нови таб) вилучення з реакційної суміші спиртового  
побічного продукту реакції2 Спосіб за п. 1, за яким реакцію проводять в при-  
сутності основи

3 Спосіб за п. 2, за яким діалкілсульфатом є діізо-

пропілсульфат

4 Спосіб за п. 2, за яким основою є трет-бутоксид  
натрію5 Спосіб за п. 2, за яким діалкілсульфатом є діізо-  
пропілсульфат, основою – трет-бутоксид натрію,  
побічний продукт реакції вилучають перегонкою6 Спосіб за п. 1, що додатково передбачає прове-  
дження реакції в диметилформаміді7 Спосіб одержання 1-  
(гідроксиметил)циклопропанацетонтрилу, який  
передбачаєа) взаємодію 1,1-циклопропандиметанолу з  
діалкілсульфатом в інертному полярному ор-  
ганічному розчиннику та в присутності основи,б) вилучення з реакційної суміші спиртового  
побічного продукту реакції тас) добавлення безпосередньо до продукту зі стадії  
б) ціаніду натрію та йодиду натрію для одержання  
бажаного продукту8 Спосіб за п. 7, за яким діалкілсульфатом є діізо-  
пропілсульфат9 Спосіб за п. 7, за яким розчинником є диметил-  
формамід10 Спосіб за п. 7, за яким основою є трет-буток-  
сид натрію11 Спосіб за п. 7, за яким діалкілсульфатом є діі-  
зопропілсульфат, розчинником – диметилформа-  
мід, основою – трет-бутоксид натрію, побічний  
продукт реакції вилучають перегонкою12 Спосіб одержання 1-  
(тіометил)циклопропаноцтрової кислоти, що пере-  
дбачаєа) взаємодію 1,1-циклопропандиметанолу з  
діалкілсульфатом в інертному полярному ор-  
ганічному розчиннику та в присутності основи,б) вилучення з реакційної суміші спиртового  
побічного продукту реакції,с) добавлення безпосередньо до продукту зі стадії  
б) ціаніду натрію та йодиду натрію з одержанням  
1-(гідроксиметил)циклопропанацетонтрилу,д) перетворення гідроксигрупи продукту зі стадії с)  
в сульфонатну відхідну групу,е) взаємодія продукту зі стадії д) з тіолоцтровою  
кислотою та аміновою основою з одержанням 1-  
(ацетилтіометил)циклопропанацетонтрилу таф) гідроліз продукту зі стадії е) в двофазовій сис-  
темі розчинників

(13) C2

(11) 50730

(19) UA

13 Спосіб за п 12, за яким діалкілсульфітом є діізопропілсульфіт

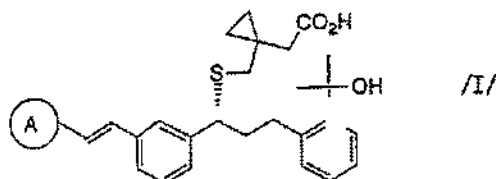
14 Спосіб за п 12, за яким розчинником на стадії а) є диметилформамід

15 Спосіб за п 12, за яким основою на стадії а) є трет-бутоксид натрію

16 Спосіб за п 12, за яким діалкілсульфітом є діізопропілсульфіт, розчинником на стадії а) – диметилформамід, основою – трет-бутоксид натрію, побічний продукт реакції зі стадії б) випускають перегонкою, аміновою основою на стадії с) є триетиламін

Лейкотриєни складають групу локально діючих гормонів, які продукуються в живих системах з арахідонової кислоти. Основними лейкотриєнами є Лейкотриєн В<sub>4</sub> (скорочено LTB<sub>4</sub>), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> та LTE<sub>4</sub>. Біосинтез цих лейкотриєнів починається з дії ферменту 5-ліпоксигенази на арахідонову кислоту з утворенням епоксиду, відомого як Лейкотриєн А<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>), який перетворюється в інші лейкотриєни за допомогою наступних ферментативних стадій. Подальші деталі цього біосинтезу, а також метаболізму лейкотриєнів можна знайти в книзі *Leukotrienes and Cyclooxygenases*, ed J Rokach, Elsevier, Amsterdam (1989). Для лейкотриєнів в живих системах та їх вклад в різні патологічні стани також обговорюються в книзі Rokach.

Недавно розкрити ряд сполук формули (1), в якій А означає необов'язково заміщений гетероцикл, та їх фармацевтичне прийнятні солі як антагоністи лейкотриєнів та інгібітори біосинтезу лейкотриєнів.



В EP 480717 описані сполуки формули (1), в яких А являє собою необов'язково заміщений хінолін, більш детально описана сполука, в яких А являє собою 7-хлор-2-хінолініл. В патенті США 5270324 описані дві сполуки формули (1), в яких А являє собою 6-фтор- або 6, 7-дифтор-2-хінолініл. В EP 604114 описані сполуки, в яких А є галогензаміщеним тієно [2,3-*b*]-піридином, зокрема, 2,3-дихлортієно[2,3-*b*]піридин-5-ілом. Сполуки формули (1) корисні при лікуванні астми, а також інших станів, опосередкованих лейкотриєнами, таких як запалення та алергі.

В згаданих вище посиланнях фрагмент сполук формули (1), який являє собою тіометилциклопропанову кислоту, вводять з використанням метил-1-тіометил/циклопропанацетату. Хоч в №480717 метил-1-тіометил/циклопропанацетат одержують з 1,1-циклопропандиметанолу ступінчастим перетворенням двох гідрокси-груп в тиольний та карбоксилатний фрагменти, в США 5270324 та EP 604114 використовують вдосконалений синтез, який включає спочатку перетворення 1,1-циклопропандиметанолу у відповідний циклічний сульфід з використанням тіонілхлориду.

Пізніше було знайдено, що 1-тіометил/циклопропанову кислоту можна одержати

/ацетилтіометил/циклопропанацетонтрилу проведенням гідролізу в двофазовій системі, продукт можна потім кристалізувати з вуглеводню, такого як гексан або гептан. Дилітєву сіль 1-тіометил/циклопропанової кислоти, одержувану *in situ* використовують при одержанні сполук формули (1).

В дотеперішньому способі одержання 1-тіометил/циклопропанової кислоти спосіб одержання циклічного сульфїту призводить до ряду побічних продуктів, що зменшує вихід бажаного циклічного сульфїту, цей спосіб потребує також багаторазових водних екстракцій та порцій розчинника, що робить його важко пристосованим до широкомасштабного виробництва. Тому є потреба в ефективному синтезі 1-тіометил/циклопропанової кислоти, який легко піддається збільшенню масштабів одержання та дає кращий загальний вихід продукту.

Цей винахід належить до нового способу одержання циклічного сульфїту 1,1-циклопропандиметанолу, 1-тіометил/циклопропанацетонтрилу та 1-тіометил/циклопропанової кислоти.

Наступні скорочення та терміни мають вказані значення:

діол=1,1-циклопропандиметанол,

ДМФ=диметилформамід,

гідроксинтрил=1-

/гідроксиметил/циклопропанацетонтрил,

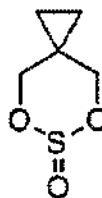
тіоацетатнтрил=1-

/ацетилтіометил/циклопропанацетонтрил,

тіолкислота=1-тіометил/циклопропанової

кислота

В одному аспекті цей винахід забезпечує спосіб одержання сполуки циклічного сульфїту 1,1-циклопропандиметанолу, що має формулу



який передбачає (а) взаємодію 1,1-циклопропандиметанолу з діалкілсульфітом в присутності основи або кислоти, та (б) випущення з реакційної суміші спирту як побічного продукту реакції. Переважно реакцію проводять в лужних умовах. Термін "алкпл", який тут використовується, належить до розгалужених або нерозгалужених вуглецевих ланцюгів, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю, та до карбоциклів з 3 – 6 атомами вуглецю.

Вихідними матеріалами є сполуки, відомі в цій галузі техніки і можуть бути легко одержані відомими способами. Діалкілсульфтом може бути, наприклад, диметил-, діетил- або діізопропілсульфат, переважно діізопропілсульфат. Діол переважно сушать (наприклад, до  $KF < 200 \text{ мкг/мл}$ ) перед використанням в реакції, сушіння зручно досягається азеотропним відгонем діолу в ДМФ. Реакція може каталізуватись або кислотою або основою. Придатними кислотами є, наприклад, сульфокислоти, такі як толуолсульфокислота, метансульфокислота, бензолсульфокислота та інші. Як згадувалось раніше, реакція переважно каталізується основою. Основа може бути гідроксидом або алкоксидом, в якому протіоном є метал групи ІА, такий як літій, натрій або калій, або метал групи ІІА, такий як кальцій або магній, переважно основою є трет-бутоксид натрію.

Реакцію проводять в інертному органічному розчиннику, такому як ароматичні вуглеводні (наприклад, толуол), ефіри (наприклад, тетрагідрофуран) або аміді (наприклад, диметилформамід) або їх суміші, переважно розчинником є ДМФ. Кількість використовуваного діалкілсульфату приблизно рівна кількості діолу, але переважно використовують деякий надлишок діалкілсульфату (наприклад, близько 1,2 еквівалента). Основу звичайно використовують в каталітичній кількості близько 1,5 – 5 моль % відносно діолу.

Побічний продукт реакції спирт, такий як ізопропанол, вилучають для прискорення утворення продукту. Вилучення спирту може бути досягнуте перегонкою при температурі біля  $35 - 75^\circ\text{C}$  та тиску близько  $30 - 100 \text{ тор}$  (мм рт.ст.).

В варіанті способу, якому віддають перевагу, діалкілсульфатом є діізопропілсульфат, основою є трет-бутоксид натрію, та реакцію проводять в ДМФ. Оскільки трет-бутоксид натрію повільно розкладається під час перегонки з вилученням ізопропанолу, основу переважно додають порціями, наприклад, спершу додають 1,6 моль % та, коли точка кипіння реакційної суміші перевищує  $70^\circ\text{C}$ , додають додатково порції 0,8 моль % та потім 0,4 моль %. Наш досвід свідчить про те, що можна вилучити 99% ізопропанолу з загальною кількістю основи 2,8 моль % на протязі 2 – 5 годин перегонки при  $50 \text{ мм рт.ст.}$  Хід реакції може спостерігатися звичайними хроматографічними або спектроскопічними способами. Перегонку припиняють, коли запишається менше ніж 0,5% діолу (відносно циклічного сульфату). Присутність основи в реакційній суміші може небажано впливати на вихід продукту гідроксинтрилу в наступній стадії, тому реакційну суміш переважно витримують при  $70^\circ\text{C}$  на протязі 1 години для гарантії розкладу основи.

Відповідно до ще одного аспекту цей винахід забезпечує спосіб одержання 1-гідроксиметил/циклопропанацетонтрилу, що передбачає (а) взаємодію 1,1-циклопропандиметанолу з діалкілсульфатом в інертному полярному органічному розчиннику та в присутності основи, (б) вилучення з реакційної суміші спиртового побічного продукту реакції, та (с) додання безпосередньо до продукту зі стадії (б) ціаніду натрію та йодиду натрію для одержання бажаного продукту. Стадії (а) та (б) по суті відповідають описаним де-

тально вище, з додатковим обмеженням, яке полягає в тому, що реакцію проводять в інертному полярному органічному розчиннику, переважно в ДМФ. Вихід гідроксинтрилу може зменшуватись в присутності основи або надлишкової кількості діолу або ізопропанолу, та отже, переважно, щоб реакційна суміш після стадії (б) мстила менше 0,5 моль % діолу та менше 2 моль % ізопропанолу відносно циклічного сульфату, та щоб практично вся основа була розкладена.

Реакційну суміш, одержану на стадії (б), безпосередньо обробляють ціануючими реагентами, тобто циклічний сульфат стадії (б) не виділяють, та розчинник попередніх стадій не заміняють. Вихід гідроксинтрилу збільшується при використанні сухого ціаніду натрію та сухого йодиду натрію на стадії (с), так використовують переважно ціанід натрію має вміст води  $< 0,5\%$ , та йодид натрію, який має вміст води  $< 0,5\%$ . Кількість використовуваного ціаніду натрію приблизно рівна кількості циклічного сульфату, але, переважно, ціанід натрію використовують в невеликому надлишку, наприклад, близько 1,1 еквівалента. Йодид натрію звичайно використовують в каталітичній кількості до 0,5 еквівалента, але, як правило, використовують близько 0,2 еквівалента. Реакцію проводять при підвищеній температурі, наприклад, близько від  $50$  до  $100^\circ\text{C}$ , переважно при  $70^\circ\text{C}$ . Реакція закінчується в межах від 10 до 50 годин, як правило, 40 годин.

Відповідно до ще одного аспекту цей винахід забезпечує спосіб одержання 1-гідроксиметил/циклопропанацетонної кислоти, що передбачає (а) взаємодію 1,1-циклопропандиметанолу з діалкілсульфатом в інертному полярному органічному розчиннику та в присутності основи, (б) вилучення з реакційної суміші спиртового побічного продукту реакції, (с) додання безпосередньо до продукту зі стадії (б) ціаніду натрію та йодиду натрію з утворенням 1-гідроксиметил/циклопропанацетонтрилу, (д) перетворення гідроксигрупи продукту зі стадії (с) в сульфонатну групу, яка відходить (відщеплюється), (е) взаємодія продукту зі стадії (д) з тіоловою кислотою та аміною основою з утворенням 1-ацетилгідроксиметил/циклопропанацетонтрилу, та (ф) гідроліз продукту зі стадії (е) в двофазовій системі розчинників з утворенням бажаного продукту.

Стадії (а) – (с) описані детально вище. Для одержання 1-гідроксиметил/циклопропанацетонної кислоти продукт, одержаний на стадії (с), тобто 1-гідроксиметил/циклопропанацетонну кислоту, перетворюють у відповідний сульфонат, як метансульфонат або толуолсульфонат. Так, гідроксинтрил обробляють сульфонуєчим агентом, таким як метансульфохлорид або толуолсульфохлорид, в присутності органічної амінової основи, якою, переважно, є триетиламін. Застосовувані кількості сульфонуєчого агента та основи приблизно рівні кількості гідроксинтрилу, але, як правило, їх використовують в невеликому надлишку, наприклад, близько 1,1 – 1,5 еквівалента.

Реакцію проводять в інертному органічному розчиннику, придатними розчинниками можуть бути, наприклад, вуглеводні, такі як пентан, гексан,

гептан та інші, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол та інші, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран. Переважно, реакцію проводять в суміші розчинників, що містить розчинник з попередньої стадії, краще суміш розчинників, яка являє собою толуол/ДМФ. При застосуванні суміші толуол/ДМФ співвідношення толуол/ДМФ повинне бути принаймні 1,9:1. Звичайно сульфонування має місце в суміші толуол/ДМФ, що має співвідношення приблизно від 2,4:1 до 3:1. Реакцію проводять при температурі близько від -40 до 40 °C, як правило, температуру реакції підтримують при або нижче 5 °C.

Потім реакційну суміш, що містить сульфонат, обробляють джерелом тіоацетату, наприклад, тіоацетатом калію або тіоацетатом триетиламонію, одержуючи 1-ацетилтіометил/циклопропаноцтову кислоту. Тіоацетат три-етиламонію, переважний агент, може бути одержаний *in situ* з використанням триетиламонію та тіоацетової кислоти. Реакцію проводять при температурі приблизно від 10 до 80 °C, звичайно при 35 °C. Реакцію фактично закінчують приблизно в межах 10 годин.

Тіоацетатнітрил, одержаний, як описано вище, опісля перетворюють в 1-тіометил/циклопропаноцтову кислоту з допомогою каталізованого основою гідролізу в двофазовій системі розчинників. Було виявлено, що гідроліз, який проводять у воді, призводить до значної кількості домішок. Кількість домішок в реакційній суміші значно зменшується при проведенні гідролізу в двофазовій системі, яка містить органічний розчинник та воду. В двофазовому гідролізі бажаний проміжний продукт — тіолат 1-тіометил/циклопропанацетонітрилу, міститься в водному шарі, тоді як нейтральні домішки залишаються в органічному шарі та, отже, легко вилучаються. Крім того, в двофазовому гідролізі можна використати неочищений тіоацетатнітрил, що дозволяє уникнути необхідності хроматографічного очищення.

Таким чином, суміш тіоацетатнітрилу в органічному розчиннику та водній основі, такої як гідроксид натрію, перемішують при температурі оточуючого середовища, одержуючи тіолат натрію 1-тіометил/циклопропанацетонітрилу. Придатними органічними розчинниками є, наприклад, ароматичні вуглеводні, такі як толуол, ксилол та інші, переважно органічним розчинником є толуол. Реакцію можна проводити при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником (температури флегми) реакційної суміші. Переважно, двофазову суміш підтримують при кімнатній температурі до повного витрачання вихідного матеріалу, звичайно на протязі близько 6 – 18 годин.

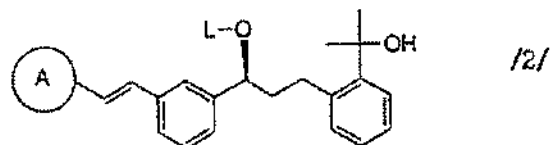
Водний розчин, що містить проміжний продукт, тіолат натрію 1-тіометил/циклопропанацетонітрилу, відділяють від органічного шару, що містить небажані домішки. Водний розчин підтримують при підвищеній температурі аж до температури кипіння зі зворотним холодильником для перетворення тіолату в динатрієву сіль 1-тіометил/циклопропаноцтової кислоти, наприклад, при 80 °C – близько 90 °C, на протязі близько 12 – 16 годин. Потім до водного

розчину додають органічний розчинник, такий як толуол або гептан, та суміш підкислюють до pH 3,5 – 4. Органічний шар, що містить тіокислоту, відділяють. В переважному варіанті розчинником є гептан.

Таким чином, суміш тіокислоти в гептані підігривають до 34 °C для повної солюбілізації сполуки та дозволяють суміші повільно охолоджуватись приблизно до 25 °C на протязі 1 години. Внесення в суміш кристалів тіокислоти можна використати для прискорення утворення кристалів. Суміш охолоджують далі приблизно до -5 °C на протязі приблизно 3 годин для утворення кристалів.

1-Тіометил/циклопропаноцтову кислоту використовують при одержанні сполук формули (1), більш конкретно, її використовують при одержанні сполуки формули (1), в якій А являє собою 7-хлор-2-хінолініл. Так, тіокислоту спочатку перетворюють в дилпій-діаніон і взаємодією з літвеною основою, такою як бутилпій, в гексані або гептані та ін. Реакцію проводять в інертному органічному розчиннику, такому як ТГФ, толуол або їх суміш, та при температурі нижче 0 °C, звичайно приблизно при -5 °C або при більш низькій температурі.

Потім сульфонат формули (2), де L означає, наприклад, метансульфоніл та А має значення, зазначені для А формули (1), додають до розчину дилпій-діаніона.



Сульфонат можна додавати безпосередньо в вигляді твердої речовини або розчину в інертному органічному розчиннику, такому як ТГФ або толуол, переважно ТГФ. Оскільки сульфонат (2) має обмежену стабільність в розчині, розчин сульфонату готують переважно безпосередньо перед додаванням до розчину діаніона та у всякому випадку використовують в кращому разі в межах 30 хвилин.

Реакційну суміш підтримують при температурі нижче приблизно 0 °C, як правило, при приблизно -5 °C, до того часу, поки реакція не закінчиться (звичайно це відбувається в межах близько 10 годин). Потім реакційний розчин, що містить бажаний продукт, обробляють водорозчинною карбоною кислотою, наприклад, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою та ін. для одержання сполуки формули (1) в формі вільної кислоти, переважною карбоною кислотою є винна кислота.

Сполука формули (1), одержана, як описано вище, може бути перетворена в сіль дициклогексиламіну (ДЦГА). Так, дициклогексиламін додають до розчину сполуки формули (1) в етилацетаті, з наступним додаванням гексанів для кристалізації солі дициклогексиламіну. Переважне співвідношення суміші етилацетат/гексан дорівнює приблизно 1:1 – 1:2. До розчину в етилацетат/гексані переважно додають сіль дициклогексиламіну як заправку для прискорення утворення кристалів. Солі дициклогексиламіну кристалізуються в вигляді голчатих кристалів.

Ще одна кристалічна форма солі ДЦГА сполуки формули (1) може бути одержана кристалізацією з суміші толуол/гептан. Так, вільну кислоту сполуки формули (1) в органічному розчиннику у такому як ТГФ, обробляють дициклогексиламіном, потім додають толуол і розчин концентрують для вилучення ТГФ. Після розбавлення додатково порцією толуолу до розчину в толуолі додають гептан. Співвідношення толуол/гептан приблизно рівне 2:1 – 3:1. Кристалізація може бути прискорена додаванням як затравки солі ДЦГА, одержаної раніше з суміші толуол/гептан.

Кристалічна сіль дициклогексиламіну, що легко виділяється, в будь-якій формі надає простий та ефективний спосіб очищення сполуки формули (1), який дозволяє уникнути необхідності втомливого хроматографічного очищення та дає високі виходи продукту. Потім сіль дициклогексиламіну перетворюють в вільну кислоту або фармацевтичне прийнятну сіль за допомогою звичайних способів, наприклад, оброблення оцтовою кислотою з наступним додаванням гідроксиду натрію дає натрієву сіль сполуки формули (1).

Наступні приклади наведені для більш повної ілюстрації цього винаходу. Приклади не призначені для якого-небудь обмеження об'єму формули винаходу, який визначається лише формулою винаходу.

#### Приклад 1

##### Одержання

1-

/меркаптометил/циклопропаноцтової кислоти

##### Стадія 1. Дізопропілсульфат

Толуол (500мл) та ізопропанол (306мл, 4моля) об'єднували в атмосфері азоту в двоітровій колбі, обладнаній крапельною лійкою та термopарою. З крапельної лійки добавляли тiонiлхлорид (73мл, 1моль) на протязі 30 хвилин з підтримкою температури 15 – 25°C. Після закінчення добавлення реакційну суміш поміщали в вакуум для вилучення HCl. Сильне виділення HCl відзначали при 150мм.

Тиск повільно знижували. Після припинення виділення газу суміш концентрували для вилучення толуолу та надлишку ізопропанолу. Концентрування продовжували до того часу, поки не залишалося менше 1% ізопропанолу. Вихід = 159г, 95%. Для стабілізації продукту добавляли триетил-амін (1мл) та початковий осад відфільтровували. Розчин використовували як такий.

##### Стадія

2

1-

/гідроксиметил/циклопропанацетонітрил

Диметилформамід (225мл) та 1,1-циклопропандиметанол (26,6г, при 95мас% фактична кількість = 25,5г, 250ммоль) вміщують в колбу на 1л сполучену з пристроєм для вакуумної перегонки ДМФ (25мл) відганяли при 75°C/50мм рт.ст. та до розчину, що залишився, додавали розчин дізопропілсульфату в толуолі (81,6мл, 49,9г, 300ммоль). Толуол (50мл) відганяли при 52°C/55мм рт.ст. та одержаний в результаті розчин мав КФ 98мкг/мл.

Добавляли трет-бутоксид натрію (2М в тетрагідрофурані, 2,0мл) і перегонку починали знову при 35°C/50 мм рт.ст., збираючи 30мл дистиляту. Перегонку продовжували при 50 – 70°C/50мм рт.ст. до одержання 60мл. Добавляли трет-бутоксид натрію (1,0мл) і перегонку продовжували до одержання 80мл дистиляту при 60 – 75°C/50мм рт.ст.

Після добавлення додаткової кількості трет-бутоксиду натрію (0,5мл) та перегонки 30мл при 70 – 75°C/50мм рт.ст. перегонку зупиняли і суміш витримували при 70°C на протязі 1 години та потім охолоджували до кімнатної температури. Вихід циклічного сульфату 1,1-циклопропандиметанолу = 33,0г, 89%.

До одержаного, як описано вище, розчину додавали ціанід натрію (13,5г, 275ммоль) та йодид натрію (7,5г, 50ммоль), і цю гетерогенну суміш повільно підігрівали на протязі 1 години до 70°C та витримували на протязі близько 40 годин при енергійному перемішуванні. Повільно додавали толуол (400мл) при 70°C та потім додавали воду (6мл) краплями на протязі 30 хвилин. Потім суміш вакуумною перегонкою 100мл толуолу, коли КФ суміші була 200мкг/мл, її охолоджували до 10°C та фільтрували. Осад промивали толуолом (100мл), і об'єднаний фільтрат містив 21,4г вказаної в заголовку сполуки (77% відносно 1,1-циклопропілдіметанолу).

##### Стадія

3

1-

/ацетилпіометил/циклопропанацетонітрил

Продукт зі стадії 2 в суміші толуол/ДМФ (3:1) (210мл для 34,2г продукту) та триетиламін (55,8мл, 0,4моля) об'єднували в тригорлій круглодонній колбі на 1л, обладнаній механічною мішалкою та термopарою, продували азотом та суміш охолоджували до -15°C. Додавали краплями мезилхлорид (26,3мл, 0,389ммоль) на протязі 3 годин, підтримуючи температуру нижче +5°C.

Триетиламін (64,4мл) та тіолоцтову кислоту (26,4мл, 0,37моля) додавали послідовно так швидко, як це можливо, суміш вилучали з охолоджуючої ванни та підігрівали до 35°C. Цю температуру підтримували до того часу, поки не залишалося <1% мезилату (приблизно на протязі 7 годин). Додавали воду (250мл), суміш струшували та розділяли на дві фази. Водну фазу екстрагували толуолом (200мл) та органічні фази об'єднували. Об'єднані органічні фази (470мл) містили 48,3г (93%) цільового продукту.

##### Стадія

4

1-

/меркаптометил/циклопропаноцтова кислота

Розчин продукту зі стадії 3 (447г, що містить 48г сполуки продукту) промивали деіонізованою водою (2x150мл). Органічний шар деоксигенували в тригорлій колбі на 1л, обладнаній отвором для впуску азоту та механічною мішалкою. Добавляли деоксигенований 5 норм гідроксид натрію (284мл). Суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища на протязі 8 – 10 годин до того часу, коли не залишалося 1% вихідного матеріалу. Водний шар відділяли та нагрівали при 90°C на протязі 12 – 16 годин до того часу, коли більше не залишалося проміжного продукту. 1-/меркаптометил/циклопропанацетаміду.

Реакційну суміш охолоджували до 25 – 30°C та додавали 930мл деоксигенованого гептану. Суміш підкисляли до pH 3,5 – 4,0 5М розчином NaHSO<sub>4</sub> на протязі 1 години при перемішуванні та давали їй підігрітися до 30°C. Шари розділяли при 30°C та водний шар знову екстрагували 310мл гептану. Об'єднані органічні шари концентрували до 180мл.

Суміш підігрівали до 34°C для повної солібілізації продукту і потім повільно охолоджували до

25 С на протязі 1 години. В суміш вносили затравку кристалів при 30°C. Після перемішування при 25 С на протязі 1 години для гарантії гарного шару затравки суміш охолоджували до -5°С на протязі 3 годин. Після перемішування при -5°С на протязі 30 хвилин суміш фільтрували та промивали 20мл холодного гептану. Сполуку вказану в заголовку одержували в вигляді кристалічної не зовсім білої твердої речовини (34,3г, 83%)

#### Приклад 2

Сіль дициклогексиламіну та 1-*1*/(1-*R*)-3-*2*-*7*-хлор-2-хінолініл/етеніл/феніл-3-*2*-*1*-гідрокси-1-метилетил/феніл/пропіл/тіо/метил/циклопропаноц-трової кислоти

#### Стадія 1

В реактор на 100л, обладнаний механічною мішалкою, термopарою, отвором для впуску азоту та краплинною лійкою, вміщували тетрагідрофуран (33л) та 1-меркаптометил/циклопропаноцтову кислоту (1,317кг, 7,938моля). Суміш перемішували на протязі 10 хвилин для забезпечення повного розчинення. Одержували прозорий блідо-жовтий розчин. Розчин охолоджували до -15±2 С, та добавляли н-бутиллітій (1,56М в гексані, 10,5л, 16,38моля) на протязі 75 хвилин, підтримуючи температуру реакційної суміші <-5°C. Суспензію витримували при -5±2°C на протязі 30 хвилин.

#### Стадія 2

В колбу на 50л, обладнану мішалкою, термopарою і отвором для впуску азоту, вміщували тетрагідрофуран (20л). Розчинник охолоджували до 0 – 5 С. Мезилат з прикладу 6 (4,501кг, 7,558 моля) добавляли через лійку для сипких речовин та опіскували лійку тетрагідрофураном (2,5л). Суміш перемішували на протязі 15 хвилин для гарантії повного розчинення. Одержували прозорий блідо-жовтий розчин.

#### Стадія 3

Розчин мезилату зі стадії 2 переносили з використанням поліпропіленової трубки (зовнішній діаметр 0,25дюйма (0,625см)) під тиском азоту в суспензію діаніона зі стадії 1 при -5±2 С на протязі 75 хвилин. Реакційний-розчин витримували при -5±2 С на протязі 8,5 годин. Реакцію гасили вливаючи прозорий жовтий реакційний розчин, в суміш етилацетату (55л) та 10% розчину хлориду натрію (55л). Суміш перемішували на протязі близько 30 хвилин і потім давали розділитися шарами. Одержували два прозорих шари. Водний шар (відходи) відкидали. Органічний шар, що містить продукт, промивали 0,5М винною кислотою (36л), потім двічі водою (по 36л кожного разу). Розчин продукту концентрували в вакуумі до близько 10л. Продукт розчиняли в етилацетаті (44л), та розчину давали зрівноважуватися до кімнатної температури (20±2°C).

#### Стадія 4

До розчину вільної кислоти в етилацетаті (54л) в тригерний колбі (2x100л), обладнаний механічною мішалкою, термopарою, отвором для впуску азоту та краплинною лійкою, додавали дицикло-гексиламін (1,8л). Прозорий розчин затравлювали дициклогексиламіною сіллю сполуки, вказаної в заголовку (як кристал-затравка) (14г). Одержану суміш витримували на протязі близько 1 години, під час цього утворилась густа суспензія. Пробу

цієї суспензії досліджували крос-поляризаційною мікроскопією для підтвердження кристалічності твердої речовини. Додавали повільно гексан (108л) на протязі 2 годин, підтримуючи добре перемішування суспензії. Суспензію витримували при 20±2 С на протязі ночі. Пробу суспензії досліджували крос-поляризаційною мікроскопією для підтвердження кристалічності твердої речовини. Суспензію фільтрували під вакуумом (з відсмоктуванням) та осад на фільтрі промивали холодною (0±2°C) сумішшю 1 2 етилацетату з гексаном (32л). Продукт сушили в вакуумі при 40±2 С продуваючи азотом.

Вихід в результаті розділення = 4,745кг (99А%, 96мас %, >99,8% й, вихід 79%)

1H-NMR /CD<sub>3</sub>OD/ δ 8,25/д, 1H/, 7,95/д, 1H/, 7,66 /д, 1H/, 7,83/д, 1H/, 7,77/д, 1H/, 7,70/шир с, 1H/, 7,54/д, 1H/, 7,49/д, 1H/, 7,46 – 7,35/м, 4H/, 7,12 – 7,03/м, 3H/, 4,87/с, активний H/, 4,03/дд, 1H/, 3,11 – 3,05/м, 3H/, 2,84 – 2,81/м, 1H/, 2,64 /д, 1H/, 2,52/д, 1H/, 2,38/д, 1H/, 2,29/д, 1H/, 2,23/м, 1H/, 2,00/м, 4H/, 1,82/м, 4H/, 1,66/м, 2H/, 1,51/два с, 6H/, 1,37 – 1,14/м, 10H/, 0,53 – 0,32/м, 4H/

#### Приклад 3

1-*1*/(1-*R*)-3-*2*-*7*-хлор-2-хінолініл/етеніл/-феніл-3-*2*-*1*-гідрокси-1-метил-етил/феніл/пропіл/тіо/метил/-циклопропанацетат натрію

Толуол (1000мл) та воду (950мл) вміщували в екстрактор на 12л обладнаний верхньою мішалкою, термopарою, отвором для впуску азоту та краплинною лійкою. При доброму перемішуванні розчинників додавали тверду сіль дициклогексиламіну з прикладу 7 (64,3г, 82,16ммоля) через лійку для сипких речовин та використовували толуол (260мл) для споліскування твердої речовини, що залишилася. До добре перемішуваної суспензії додавали оцтову кислоту (2М, 62мл, 124ммоля) при кімнатній температурі. Приблизно через 10 хвилин перемішування припиняли. Одержували дві прозорі фази (жовтий органічний шар та безбарвний водний шар), водний шар (відходи) спускали. Воду (950мл) заливали в екстрактор та шари добре перемішували на протязі близько 10 хвилин. Перемішування зупиняли та водний шар відходів спускали. До органічного шару (1270мл), що містить вільну кислоту, додавали титрований розчин гідроксиду натрію в 1% водному етанолі (водний розчин без етанолу) 0,486М, 169мл, 82,13ммоля)) в виді постійного потоку, на протязі 10 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Після витримання на протязі 10 хвилин прозорий розчин бажаної солі натрію фільтрували через шар solkafloc з використанням толуолу (100мл) для перенесення та промивання фільтрувального осаду.

Прозорий фільтрат переносили в атмосфері азоту в трилтрову тригорлу колбу, обладнану верхньою мішалкою, термopарою, отвором для впуску азоту та дистиляційною насадкою. Розчин концентрували в вакуумі до близько 400мл (~40мм рт ст, ≤40°C). Дистиляційну насадку замінювали на зворотний холодильник та краплинну лійку. Концентрат підтримували при 40±2°C та додавали ацетонітрил (400мл) на протязі 20 хвилин. Прозорий розчин засіювали 0,5г кристалічної солі натрію як

кристала-затравки та одержану суміш підтримували при  $40 \pm 2$  °C на протязі 1,5 години, після цього розвивався гарний шар затравки

Ацетонітрил (400мл) повільно додавали на протязі 20 хвилин підтримуючи температуру завантаження  $40 \pm 2$  °C Білу суспензію перемішували при  $40 \pm 2$  °C на протязі 1 години та повільно додавали ацетонітрил (400мл) на протязі 20 хвилин. Суспензію витримували при  $40 \pm 2$  °C на протязі 12 годин. Пробу суспензії досліджували крос-поляризаційною мікроскопією для підтвердження кристалічності твердої речовини. Суспензію охолоджували до кімнатної температури та витримували при цій температурі на протязі 1 години. Кристалічну сіль натрію фільтрували під вакуумом через скляний фільтр в атмосфері азоту. Фільтрувальний осад промивали ацетонітрилом (400мл). Осад кристалічної солі натрію подрібнювали в мішку з рукавицями для маніпулювання в атмосфері азоту та сушили в вакуумі з азотом, який випускали при  $40 - 45$  °C. Продукт (49г, 80,59ммоль, вихід 98%) упаковували в добре герметизовану коричневу скляну банку в атмосфері азоту. Реакційну суміш та виділений продукт завжди захищали від світла.

ВЕРХ-аналіз натрієвої солі 99,5А% Хіральна чистота 99,8% II

1H-NMR /CD<sub>3</sub>OD/  $\delta$  8,23/д, 1H/, 7,95/д, 1H/, 7,83/д, 1H/, 7,82/д, 1H/, 7,75/д, 1H/, 7,70/шир с, 1H/, 7,54/дт, 1H/, 7,46/дд, 1H/, 7,42 – 7,35/м, 3H/, 7,37/д, 1H/7,14 – 7,00/м, 3H/, 4,86/с, активний H/, 4,03/дд, 1H/, 3,09/м, 1H/, 2,82/м, 1H/, 2,66/д, 1H/, 2,52/д, 1H/, 2,40/д, 1H/, 2,30/д, 1H/, 2,24 – 2,14/м, 2H/, 1,51/два с, 6H/, 0,52 – 0,32/м, 4H/

Приклад 4

Сіль дициклогексиламіну та 1-*1*/(1-*R*)-*1*-(3-*1*)-*1*-(7-хлор-2-хінолініл)-етеніл/-феніл/-3-*1*-(1-гідрокси-1-метилетил/феніл/пропіл/тіо/-метил/циклопропаноцтової кислоти, яка кристалізована з суміші толуол/гептан

Стадія 1

В дволітровий реактор, обладнаний механічною мішалкою, термopарою, отвором для впуску азоту та краплинною лійкою, вміщували тетрагідрофуран (132мл) та 1-меркаптометил/циклопропаноцтову кислоту (9,830г, 65,98ммоль). Суміш перемішували на протязі 10 хвилин для забезпечення повного розчинення. Одержували прозорий блідо-жовтий розчин.

Розчин охолоджували до  $-15 \pm 2$  °C. n-Бутиллітій (1,70М в гексані 79,6мл, 135,26ммоль) додавали на протязі 30 хвилин підтримуючи температуру реакційної суміші  $< -5$  °C. Суспензію витримували при  $-5 \pm 2$  °C на протязі 30 хвилин.

Стадія 2

В колбу на 250мл, обладнану мішалкою, термopарою та отвором для впуску азоту, вміщували мезилат з прикладу 6 (36,52г, 62,68ммоль) та ТГФ (106мл). Розчин охолоджували до  $0 - 5$  °C. Суміш перемішували на протязі 15 хвилин для гарантії повного розчинення. Одержували прозорий блідо-жовтий розчин.

Стадія 3

Розчин мезилату зі стадії 2 переносили через канюлю в суспензію діаніона зі стадії 1 при  $-5 \pm 2$  °C на протязі 5 хвилин. Реакційний розчин витриму-

вали при  $0 \pm 2$  °C на протязі 15 хвилин. Гетерогенний жовтий реакційний розчин гасили додаванням до розчину 10% сольового розчину (200мл). Суміш збовтували на протязі близько 10 хвилин та давали розділитися шарам. Органічний шар промивали 0,5М винною кислотою (280мл) та потім промивали водою (2\*120мл).

Розчин продукту переносили в одnogорлу колбу на 500мл. До розчину добавляли 250мл толуолу разом з дициклогексиламіном (14,44мл, 72,60ммоль). Цей прозорий розчин обробляли Дагос G-60 (1,8г) та суміш перемішували в атмосфері азоту на протязі години. Суміш фільтрували через шар solkaflor (12г) з використанням толуолу (20мл) для промивання та переносу. Фільтрат та промивку об'єднували та концентрували в вакуумі до ~200мл. Потім добавляли ще 200мл толуолу і об'єм знову зменшували до 200мл.

Розчин розбавляли до 640мл толуолом та переносили в тригорлу колбу на 2,0л, обладнану механічною мішалкою, термopарою, отвором для впуску азоту та краплинною лійкою. Прозорий розчин засівали дициклогексиламіною сіллю сполуки, вказаної в заголовку (200мг), кристалізованої раніше з суміші толуол/гептан. Одержану суміш витримували на протязі близько 3 годин, після чого утворилась густа суспензія. Пробу суспензії досліджували крос-поляризаційною мікроскопією для підтвердження кристалічності цієї твердої речовини. Повільно додавали гептан (280мл) на протязі 2 годин з підтримкою доброго перемішування суспензії. Суспензію витримували при  $20 \pm 2$  °C на протязі ночі. Пробу суспензії досліджували крос-поляризаційною мікроскопією для підтвердження кристалічності твердої речовини. Суспензію вакуум-фільтрували та фільтрувальний осад промивали сумішшю 1:1 гептан толуол (200мл). Продукт сушили в вакуумі при  $40 \pm 2$  °C з продуванням азотом. Вихід при розділенні вказаної в заголовку солі дициклогексиламіну = 40,39г (чистота 99,3А%, > 99,8% II, вихід 80,8%)

В разі, коли чистота продукту нижче близько 99%, продукт може бути додатково очищенням обробленням сумішшю толуол/гептан. Наприклад, сіль ДЦГА (з чистотою 98,6А%, 10,03г) обробляли сумішшю толуол/гептан (1,5 л, 300мл) при кімнатній температурі на протязі 5 годин. Суспензію фільтрували та сушили у як описано раніше, одержуючи додатково очищену сіль ДЦГА (9,63г, 99,4А%).

Приклад 5

Альтернативний спосіб одержання 1-*1*/(1-*R*)-*1*-(3-*1*)-*1*-(7-хлор-2-хінолініл)-етеніл/-феніл/-3-*1*-(1-гідрокси-1-метил-етил/феніл/пропіл/тіо/-метил/циклопропаноцетату натрію

В круглодонну тригорлу колбу на 1л, обладнану верхньою мішалкою та барботером для азоту, завантажували 285мл толуолу, 85мл ТГФ та 215мл деіонізованої води. В суміш завантажували 25,0г твердої ДЦГА солі 1-*1*/(1-*R*)-*1*-(3-*1*)-*1*-(7-хінолініл/-етеніл/-феніл/-3-*1*-(1-гідрокси-1-метил-етил/феніл/пропіл/тіо/-метил/циклопропаноцтової кислоти (з чистотою 97,3% мас). В одержану суспензію додавали 23,3мл 2,04М водної оцтової кислоти.

Колбу продували 3 рази азотом, утворювали вакуум та залишали під покривом азоту. Двофазну суміш збовтували на протязі 15 хвилин. Збовтування зупиняли і суміш переносили в ділильну ліжку на 1000мл, суміш давали відстоятися на протязі 15 хвилин та водний шар відділяли.

Органічний шар промивали деіонізованою водою (2×215мл), як описано вище, та органічний шар повертали в круглодонну колбу на 1л, продували 3 рази азотом з вакуумом 0,500М розчин гідроксиду натрію в 1% водному етанолі (63,3мл) додавали до органічного шару. В кінці добавляння була присутня одна прозора фаза. Одержаний розчин фільтрували через найпоновий мембранний фільтр 0,45мкм (попередньо покритий 2,5г Solka Flocc) в ще одну круглодонну колбу на 1л. Ліжку ополіскували 50мл толуолу та промивання об'єднували з початковим фільтратом.

Одержаний розчин піддавали вакуумній перегонці ( $T \leq 40^\circ\text{C}$ ) до об'єму близько 165мл. Добавляли толуол (165мл, відфільтрований через найпоновий фільтр 0,45мкм) та розчин концентрували до 165мл. Стадію розбавлення толуолом / концентрування повторювали з одержанням розчину з кінцевим об'ємом 165мл.

Шар затравки для кристалізації суспензії готували в полімерному реакторі на 1л, обладнаному верхньою мішалкою та барботером для азоту. В полімерний реактор завантажували 32мл профільтрованого через фільтр 0,45мкм толуолу, 64мл профільтрованого через фільтр 0,45мкм ацетонітрилу та 3,86г вказаної в заголовку сполуки як затравки.

Концентрат натрієвої солі (165мл) та висушений за допомогою молекулярних сит, профільтро-

ваний через фільтр 0,45мкм ацетонітрил (330мл,  $KF < 100\text{мкг/мл}$ ) завантажували одночасно на затравочний шар на протязі 8 годин через два обладнані шприцами насоси. Температуру затравочного шару підтримували при  $20^\circ\text{C}$  під час добавлення та швидкості потоку встановлювали таким чином, щоб підтримувати співвідношення розчинників кристалізації близько 2:1 ацетонітрил:толуол. Під час всього одночасного добавлення проводили моніторинг мікроскопічного зовнішнього вигляду та концентрації супернатанту. Після завершення добавлення одержану суспензію витримували для дозрівання на протязі ночі при  $20^\circ\text{C}$  (16 годин).

Кристалізовану суспензію фільтрували в вакуумі при введенні азоту з залишенням близько 100мл суспензії для використання як затравочного шару для наступної кристалізації. Фільтрувальний осад промивали 238мл висушеного молекулярними ситами, профільтрованого через фільтр 0,45мкм ацетонітрилу ( $KF < 100\text{мкг/мл}$ ). Одержаний фільтрувальний осад сушили в вакуумній сушильній шафі при  $40 - 45^\circ\text{C}$  на протязі 48 годин. В цілому діставали 17,75г натрієвої солі (99,3% мас).

Ще один цикл утворення натрієвої солі та кристалізації проводили так, як описано вище, з використанням затравочного шару, що залишився з циклу 1. Після завершення кристалізації циклу 2 всю суспензію фільтрували без залишення затравочного шару. Загальна кількість продукту виділеного в циклі 2, складала 20,38г (99,7% мас). Загальний баланс матеріалу для двох циклів був 95,2%, з виходом 92,1% (з поправкою на механічні втрати, викликані утримуванням в кристалізаторі).