



(51) МПК
C07C 269/04 (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01)
C07C 271/18 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009141621/04, 02.04.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 02.04.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 11.04.2007 FR 07/02633

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2011 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 10.03.2013 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: K.RAMAN MURALIDHARAN et al.:

"Enantioselective synthesis of α -amino acetals
 (aldehydes) via nucleophilic 1,2-addition to
 chiral 1,3-oxazolidines", *Tetrahedron Letters*,
 1994, vol.35, no.41, pp.7489-7492. WO 01/92199
 A, 06.12.2001. SU 164301 A, 13.08.1964. EP
 1170289 A, 09.01.2002. EP 0648758 A,
 19.04.1995. WO 2007/025307 A2, 01.03.2007. EP
 0368719 A, 16.05.1990. US 5329025 A,
 12.07.1994.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 11.11.2009

(86) Заявка РСТ:
 EP 2008/053899 (02.04.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2008/125486 (23.10.2008)

Адрес для переписки:

103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент", пат.пов. С.Б.Фелицыной, рег.
 № 303

(72) Автор(ы):

АЛБАЛАТ Мюрель (FR),
 ПРИМАЗОТ Жеральдин (FR),
 ВИЛЬХЕЛЬМ Дидье (FR),
 ВАЛЛЕЖОЗ Жан-Клод (FR)

(73) Патентообладатель(и):

КЛАРИАНТ СПЕШЕЛТИ ФАЙН
 КЕМИКАЛЗ (ФРАНС) (FR)

(54) СПОСОБ ДЕАЦЕТИЛИРОВАНИЯ α -АМИНОАЦЕТАЛЕЙ

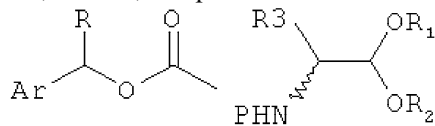
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу
 получения N-защищенных α -аминоальдегидов
 в рацемической или оптически активной
 форме, включающему следующие стадии: (а)
 защиту аминной функциональной группы
 соответствующих α -аминоацеталей введением

арилалкилоксикарбонильной группы общей
 формулы (I), в которой R представляет собой
 водород, фенильную группу или линейную или
 разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу, Ar
 представляет собой фенильную группу,
 нафтильную группу или антрильную группу,
 необязательно замещенную одним или

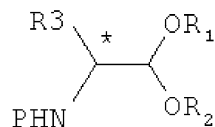
несколькими атомами галогена, одной или несколькими фенильными группами, линейными или разветвленными C₁-C₆ алкильными группами линейными или разветвленными C₁-C₆ алкоксигруппами, нитро, циано или метилсульфинильными группами; (b) деацетилирование ацетальной функциональной группы указанных N-защищенных α-аминоацеталей с помощью муравьиной кислоты. Также изобретение относится к соединению формулы (II), (R)-(II) или (S)-(II), где R₁ и R₂, одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C₁-C₁₂ алкильную группу; -R₃ представляет собой циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная группа представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, а линейная или разветвленная алкильная группа представляет собой C₁-C₁₂ алкильную группу; Р представляет собой

бензилоксикарбонильную группу и символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом. Технический результат - получение N-защищенных α-аминоальдегидов с сохранением защиты аминной функциональной группы, подходящий для промышленных масштабов. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 11 пр.



(I)

(II)



(R) - (II) или (S) - (II)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 269/04 (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01)
C07C 271/18 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2009141621/04, 02.04.2008**(24) Effective date for property rights:
02.04.2008

Priority:

(30) Convention priority:
11.04.2007 FR 07/02633(43) Application published: **20.05.2011 Bull. 14**(45) Date of publication: **10.03.2013 Bull. 7**(85) Commencement of national phase: **11.11.2009**(86) PCT application:
EP 2008/053899 (02.04.2008)(87) PCT publication:
WO 2008/125486 (23.10.2008)

Mail address:

**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. S.B.Felitsynoj, reg. № 303**

(72) Inventor(s):

**ALBALAT Mjur'el' (FR),
PRIMAZOT Zheral'din (FR),
VIL'KhEL'M Did'e (FR),
VALLEZhOZ Zhan-Klod (FR)**

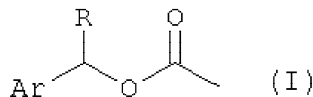
(73) Proprietor(s):

**KLARIANT SPESHELTI FAJN KEMIKALZ
(FRANS) (FR)****(54) METHOD FOR DEACETYLATION OF α -AMINOACETALS**

(57) Abstract:

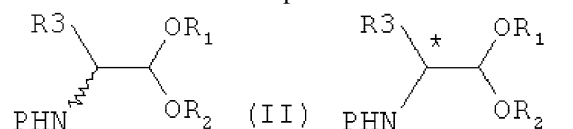
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing N-substituted α -aminoaldehydes in a racemic or optically active form, involving the following steps: (a) protecting the amine functional group of the corresponding α -aminoacetals by introducing an arylalkyloxycarbonyl group of general formula



hydrogen, a phenyl group or a linear or branched C_1 - C_6 alkyl group, Ar is a phenyl group, a naphthyl group or an anthryl group, optionally substituted with one or more halogen atoms, one or more phenyl groups, linear or branched C_1 - C_6 alkyl groups, linear or branched C_1 - C_6 alkoxy groups, nitro, cyano or methyl thionyl groups; (b) deacetylation of the acetal functional group of said N-protected

α -aminoacetals with formic acid. The invention also relates to a compound of formula



(R)-(II) or (S)-(II), where R_1 and R_2 , identical or different, denote a linear or branched C_1 - C_{12} alkyl group; R_3 is a cycloalkylalkyl group in which the cycloalkyl group is a C_3 - C_{10} cycloalkyl group and the linear or branched alkyl group is a C_1 - C_{12} alkyl group; P is a benzyloxycarbonyl group and the symbol (*) denotes that the carbon atom is an asymmetric atom.

EFFECT: obtaining N-protected α -aminoaldehydes while preserving protection of the amine functional group which is suitable for industrial scale.

8 cl, 1 tbl, 11 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способу получения N-защищенных α -аминоальдегидов деацетилизацией ацетальной функциональной группы соответствующих N-защищенных α -аминоацеталей.

Уровень техники

Конкретно изобретение относится к способу деацетилирования ацетальной функциональной группы оптически активных α -аминоацеталей без существенной потери энантиомерного избытка с целью получения соответствующих оптически активных α -аминоальдегидов, при сохранении оптической стабильности.

α -Аминоацетали и конкретно оптически активные α -аминоацетали представляют собой соединения, которые чрезвычайно выгодны в качестве непосредственных предшественников оптически активных α -аминоальдегидов, получаемых деацетилизацией ацетальной функциональной группы оптически активных α -аминоальдегидов.

Оптически активные α -аминоальдегиды представляют собой соединения, которые обычно используются в качестве хиральных реагентов в полных синтезах биологически активных продуктов. Однако указанное семейство продуктов не является легко доступным с коммерческой точки зрения.

Это, с одной стороны, обусловлено тем, что α -аминоальдегиды являются соединениями с ограниченной оптической и химической стабильностью, и это затрудняет их синтез. Стабильность этих продуктов определенно зависит от природы реакционной среды и от температуры хранения, но конкретно от природы защитной группы для аминной функциональной группы. Рассматриваемые соединения доступны для использования только в N-защищенной форме с целью увеличения их стабильности в ходе синтеза и реакций, в которых они участвуют. При этом существенным является выбор природы защитной группы.

С другой стороны, в наиболее часто описываемых синтетических способах получения α -аминоальдегидов используют α -аминокислоты в качестве исходных реагентов (промежуточное образование амида Вайнреба, селективное частичное восстановление функциональной группы карбоновой кислоты или соответствующих сложных эфиров или полное восстановление в β -аминоспирты и частичное реокисление). Указанные способы получения имеют различные недостатки, такие, как условия реакции, которые ограничивают промышленное применение, дорогие реагенты и т.п. Основное ограничение упомянутых синтезов состоит в ограниченной доступности исходных реагентов, а именно природных α -аминокислот.

Использование N-защищенных α -аминоацеталей в виде рацемической или оптически активной формы в качестве предшественников N-защищенных α -аминоальдегидов позволило бы преодолеть большое число вышеупомянутых проблем.

Стадия деацетилирования ацетальной функциональной группы в N-Вос- α -аминоацеталах действием 3 молярных эквивалентов триметилсилилийодида описана в (S.E.Denmark et al., Synlett, 1993, 5, 359-361). Однако для большинства испытываемых продуктов наблюдалась потеря оптической активности.

Подобным образом (K.R.Muralidharan et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 7489-7492) была деацетилирована ацетальная функциональная группа хиральных N-бензилоксикарбонил- α -аминоацеталей в водном ДМСО с целью доступа к оптически активным N-бензилоксикарбонил- α -аминоальдегидам. Деацетилирование происходит без рацемизации, но в ограниченных рабочих условиях (кипячение в водном ДМСО, очистка на флэш-колонке).

Рабочие условия, описанные ранее в известном уровне техники для доступа к оптически активным α -аминоальдегидам путем деацетилирования ацетальной функциональной группы оптически активных α -аминоацеталей, следовательно, не являются удовлетворительными для получения указанных продуктов в промышленных масштабах.

Техническая задача, которая должна быть решена, таким образом, состоит в создании способа получения N-защищенных α -аминоальдегидов, в рацемической форме или в оптически активной форме из соответствующих α -аминоацеталей с сохранением защиты аминной функциональной группы и в соответствующих случаях с сохранением оптической активности в случае оптически активных α -аминоацеталей, который может использоваться в промышленности.

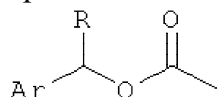
Раскрытие изобретения

К настоящему времени показано, что путем комбинирования специфической защитной группы для аминной функциональной группы и выбора соответствующего деацетилирующего агента можно осуществить деацетилирование ацетальной функциональной группы в мягких условиях, с одной стороны, и без значительной потери энантиомерного избытка, а с другой стороны, без снятия защиты с функциональной аминной функциональной группы, что позволяет получать стабильные соединения.

Более того, было показано, что применение других защитных групп для защиты аминной функциональной группы, таких, например, как бензильная или трет-бутоксикарбонильная (t-Вос) группы, не позволяет получить вышеупомянутый результат.

Таким образом, объектом изобретения согласно первому аспекту является способ получения N-защищенных α -аминоальдегидов в рацемической или оптически активной форме, включающий стадии, состоящие в:

- защите аминной функциональной группы соответствующих α -аминоацеталей арилалкоксикарбонильной группой общей формулы (I):



(I)

в которой:

- R представляет собой водород, фенильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу,

- Ar представляет собой фенильную группу, нафтильную группу или антрильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена, одной или несколькими фенильными группами, линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными группами, линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкоксигруппами, нитро, циано или метилсульфинильными группами; и

- деацетилировании ацетальной функциональной группы указанных N-защищенных α -аминоацеталей с помощью муравьиной кислоты.

Предпочтительно Ar представляет собой фенильную группу, а R представляет собой водород.

Подразумевается, что термин «линейный или разветвленный алкил» обозначает, например, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, н-бутильную, трет-бутильную, изобутильную, пентильную или гексильную группу.

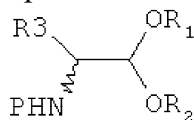
Подразумевается, что термин «линейный или разветвленный алкокси» обозначает, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, изобутокси, пентокси или гексокси группу.

Подразумевается, что термин «галоген» обозначает атомы фтора, хлора, брома или йода.

В качестве примеров арилалкилоксикарбонильной группы общей формулы (I) можно упомянуть бензилоксикарбонильную, 4-фенилбензилоксикарбонильную, 2-метилбензилоксикарбонильную, 4-метоксибензилоксикарбонильную, 4-этоксibenзилоксикарбонильную, 4-фторбензилоксикарбонильную, 4-хлорбензилоксикарбонильную, 3-хлорбензилоксикарбонильную, 2-хлорбензилоксикарбонильную, 2,4-дихлорбензилоксикарбонильную, 4-бромбензилоксикарбонильную, 3-бромбензилоксикарбонильную, 4-нитробензилоксикарбонильную, 4-цианобензилоксикарбонильную, 4-метилсульфинилбензилоксикарбонильную, 9-антриметилоксикарбонильную или дифенилметилоксикарбонильную.

Согласно предпочтительному аспекту, арилалкилоксикарбонильная группа общей формулы (I) представляет собой бензилоксикарбонильную группу (Cbz).

Согласно первой альтернативе способа по изобретению, осуществляют применение N-замещенных α -аминоацеталей в рацемической форме формулы (II):



(II)

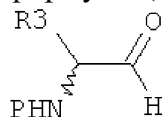
где:

R_1 и R_2 , одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу или же R_1 и R_2 связаны, образуя 1,3-диоксолан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в положениях 4 и/или 5 одним или несколькими линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями, или 1,3-диоксан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в положениях 4 и/или 5 и/или 6 одним или несколькими линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями;

R_3 представляет собой водород; линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, C_2 - C_{12} алкенильную группу; C_2 - C_{12} алкинильную группу; C_3 - C_{10} циклоалкильную группу; C_3 - C_{10} циклоалкенильную группу; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная и алкильная группы такие, как определено выше; гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов, гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильная и алкильная группы такие, как определено выше; моноциклическую, бициклическую или трициклическую C_6 - C_{14} арильную группу; гетероарильную группу, содержащую 5-14 атомов; арилалкильную группу или гетероарилалкильную группу, в которой арильная, гетероарильная и алкильная группы такие, как определено выше; группу $C(=O)R_4$, в которой R_4 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше, или R_4 представляет собой группу OR_5 , в которой R_5 представляет собой водород, C_1 - C_{12} алкильную группу, C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, C_3 - C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или

гетероарильную группу, как определено выше, или R_4 представляет собой группу NHR_6 , в которой R_6 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше; причем все указанные выше алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арильные, гетероарильные, арилалкильные или гетероарилалюильные радикалы являются незамещенными или замещенными;

- P представляет собой группу формулы (I), как определено выше, а ацетальную функциональную группу деацетируют с помощью муравьиной кислоты для получения N -защищенных α -аминоальдегидов в рацемической форме формулы (III):



(III)

где R_3 и P такие, как определено выше.

Предпочтительно будут осуществлять применение соединений формулы (II), в которых:

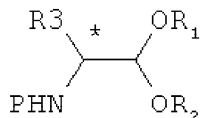
- R_1 и R_2 , одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C_1-C_6 алкильную группу, конкретно метил или этил;

- R_3 представляет собой линейную или разветвленную C_1-C_6 алкильную группу, которая является замещенной или незамещенной; моноциклическую, бициклическую или трициклическую C_6-C_{14} арильную группу, предпочтительно фенильную группу, которая является замещенной или незамещенной; арилалкильную группу, в которой арильная и алкильная группы такие, как определено выше, предпочтительно бензильную группу, которая является замещенной или незамещенной; C_3-C_{10} циклоалкильную группу, предпочтительно циклогексильную группу, которая является замещенной или незамещенной; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная группа и алкильная группа такие, как определено выше, предпочтительно циклобутилметильную группу;

- P представляет собой Cbz .

Альтернативно способ по изобретению может быть использован для получения оптически активных N -защищенных α -аминоальдегидов формул (R)-(III) и (S)-(III) с хорошим выходом и хорошей оптической чистотой из соответствующих оптически активных N -защищенных α -аминоацеталей формул (R)-(II) и (S)-(II).

В соответствии с указанной альтернативой осуществляют применение N -защищенных α -аминоацеталей в оптически активной форме формул (R)-(II) или (S)-(II):



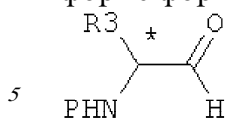
(R)-(II) или (S)-(II) где:

символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом,

- R_1 , R_2 и P такие, как определено выше, для формулы (II),

- R_3 представляет собой те же группы, которые указаны выше, за исключением H , а ацетальную функциональную группу деацетируют с помощью муравьиной

кислоты для получения N-защищенных α -аминоальдегидов в оптически активной форме формулы (R)-(III) или (S)-(III):



(R)-(III) или (S)-(III):

где:

символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом,
- R₃ и P такие, как определено выше.

Предпочтительно будут осуществлять применение соединений формулы (R)-(II) или (S)-(II),

в которых:

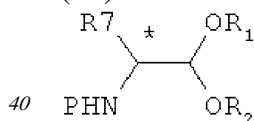
- R₁ и R₂, одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу, конкретно метил или этил;

R₃ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу, которая является замещенной или незамещенной; моноциклическую, бициклическую или трициклическую C₆-C₁₄ арильную группу, предпочтительно фенильную группу, которая является замещенной или незамещенной; арилалкильную группу, в которой арильная и алкильная группы такие, как определено выше, предпочтительно бензильную группу, которая является замещенной или незамещенной; C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, предпочтительно циклогексильную группу, которая является замещенной или незамещенной; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная группа и алкильная группа такие, как определено выше, предпочтительно циклобутилметильную группу;

- P представляет собой Cbz.

В соответствии с еще одной альтернативой, способ по изобретению может быть использован для получения оптически активных N-защищенных α -аминоальдегидов формул (R)-(V) и (S)-(V) с хорошим выходом и хорошей оптической чистотой из соответствующих оптически активных N-защищенных α -аминоацеталей формул (R)-(IV) и (S)-(IV), оптическая активность которых сохраняется.

В соответствии с указанной альтернативой осуществляют применение N-защищенных α -аминоацеталей в оптически активной форме формул (R)-(IV) или (S)-(IV):



(R)-(IV) или (S)-(IV)

где:

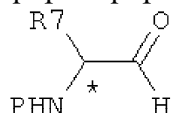
- символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом,

- R₁, R₂ и P такие, как определено выше для формулы (II),

- R₇ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₁₂ алкильную группу; C₂-C₁₂ алкенильную группу; C₂-C₁₂ алкинильную группу; C₃-C₁₀ циклоалкильную группу; C₃-C₁₀ циклоалкенильную группу; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная и алкильная группы такие, как определено выше; гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов; гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильная и алкильная группы такие, как определено выше; арилалкильную группу, в которой

моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная группа представляет собой C_6-C_{14} арильную группу, а алкильная группа такая, как определено выше; гетероарилалкильную группу в которой гетероарильная группа содержит 5-14 атомов, а алкильная группа такая, как определено выше; причем все указанные выше алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арилалкильные или гетероарилалкильные радикалы являются незамещенными или замещенными;

а ацетальную функциональную группу деацетируют с помощью муравьиной кислоты для получения N-защищенных α -аминоальдегидов в оптически активной форме формул (R)-(V) или (S)-(V):



R-(V) или S-(V)

где:

- символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом,
- R_7 и P такие, как определено выше.

Предпочтительно будут осуществлять применение соединений формул (R)-(IV) или (S)-(IV),

в которых:

- R_1 и R_2 , одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C_1-C_6 алкильную группу, конкретно метальную или этильную группу;
- R_3 представляет собой линейную или разветвленную C_1-C_6 алкильную группу, которая является замещенной или незамещенной; арилалкильную группу, в которой арильная и алкильная группы такие, как определено выше, предпочтительно бензильную группу, которая является замещенной или незамещенной; C_3-C_{10} циклоалкильную группу, предпочтительно циклогексильную группу, которая является замещенной или незамещенной; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная группа и алкильная группа такие, как определено выше, предпочтительно циклобутилметильную группу;

P представляет собой Cbz.

В настоящем изобретении выражение «сохраненная оптическая стабильность» означает - без значительной потери энантиомерного избытка, конкретно потери приблизительно до 5%, и более конкретно без какой-либо потери энантиомерного избытка (в пределах ошибки измерений) на атоме углерода, отмеченном символом (*).

Возможные заместители групп R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 могут быть выбраны независимо из галогена, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CO_2H , CN, SO_3H , CF_3 , алкоксикарбонильной (или алкил-О-СО-), амидной, алкил-N-СО-, алкилендиокси (или -О-алкилен-О-), алкилсульфинильной (или алкил-SO-), алкилсульфонильной (или алкил-SO₂-), алкилсульфонилкарбамоильной (или алкил-SO₂-NH-C(=O)-), алкилтио (или алкил-S-), -О-циклоалкильной, ацильной (или г-СО-), ацилокси, ациламино, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, арилалкиламино, оксо (необязательно защищенной в виде циклического или нециклического кетала), формильной (необязательно защищенной в виде циклического или нециклического ацеталя), арилокси, арилтио, гетероарилтио, алкильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероарильной, алкенильной, алкинильной и алкоксигрупп.

Указанные группы в продуктах формулы (II), (III), (IV) или (V), а также в составе

заместителей имеют следующие значения:

- галоген обозначает атомы фтора, хлора, брома или йода; алкильная группа обозначает линейную или разветвленную C_1 - C_{12} группу, такую как метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, пентильная, изопентильная, втор-пентильная, трет-пентильная, неопентильная, гексильная, изогексильная, втор-гексильная, трет-гексильная, гептильная, октильная, нонильная, децильная, ундецильная или додецильная группы, причем линейные или разветвленные C_1 - C_6 алкильные группы предпочтительны,
- алкенильная группа обозначает линейную или разветвленную C_2 - C_{12} группу, такую как этенильная или винильная, пропенильная или аллильная, 1-пропенильная, н-бутенильная, изобутенильная, 3-метилбут-2-енильная, н-пентенильная, гексенильная, гептенильная, октенильная или деценильная группы, причем линейные или разветвленные C_2 - C_4 алкенильные группы предпочтительны;
- алкинильная группа обозначает линейную или разветвленную C_2 - C_{12} группу, такую как этинильная, пропинильная или пропаргильная, бутинильная, н-бутинильная, изобутинильная, изобутинильная, 3-метилбут-2-инильная, пентинильная или гексинильная группы, причем линейные или разветвленные C_2 - C_4 алкинильные группы предпочтительны;
- алкоксигруппа обозначает линейную или разветвленную C_1 - C_{12} группу, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси (линейная, вторичная или третичная), пентокси, гексокси или гептокси группы, причем линейные или разветвленные C_1 - C_6 алкоксигруппы предпочтительны;
- циклоалкильная группа обозначает моноциклическую или бициклическую C_3 - C_{10} карбоциклическую группу, такую как циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная или циклогексильная группы;
- циклоалкенильная группа обозначает моноциклическую или бициклическую C_3 - C_{10} карбоциклическую группу, содержащую, по меньшей мере, одну двойную связь, такую как циклобутенильная, циклопентенильная или циклогексенильная группы;
- циклоалкилалкильная группа обозначает группу, в которой циклоалкильный и алкильный остатки имеют значения, указанные выше, такую как циклопропилметильная, циклобутилметильная, циклопентилметильная, циклогексилметильная, циклогептилметильная, циклопропилэтильная или циклогексилэтильная группы;
- арильная группа обозначает ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую, C_6 - C_4 карбоциклическую группу, такую как фенильная, нафтильная, инденильная или антраценильная группы, и более конкретно фенильную группу;
- арилалкильная группа обозначает группу, в которой арильный и алкильный остатки имеют значения, упомянутые выше, такие, как бензильная, фенилэтильная, 2-фенилэтильная или нафтилметильная группы;
- гетероциклоалкильная группа обозначает моноциклическую или бициклическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов, с включением одного или нескольких одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, такую как диоксоланильная, диоксанильная, дитиоланильная, тиоксоланильная, оксиранильная, пиперазинильная, пиперидинильная, пирролидинильная, имидазолидинильная, пиразолидинильная, морфолинильная, тетрагидрофурильная, тетрагидротиенильная или тиазолидинильная группы;
- гетероциклоалкилалкильная группа обозначает группу, в которой

гетероциклоалкильный и алкильный остатки имеют значения, упомянутые выше;

- гетероарильная группа обозначает ненасыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую карбоциклическую группу, прерываемую одним или несколькими одинаковыми или разными гетероатомами, выбранными из кислорода, азота и серы, которая содержит 5-14 атомов, такую как фурильная (например, 2-фурильная), тиенильная (например, 2-тиенильная или 3-тиенильная), пирролильная, диазолильная, тиазолильная, изотиазолильная, оксазолильная, оксадиазолильная, 3- или 4-изоксазолильная, имидазолильная, пиразолильная, изоксазолильная, пиридилльная (например, 2-, или 3- или 4-пиридилльная), пиримидилльная, пиримидинилльная, пиридазинилльная, пиразинилльная, тетразолильная, бензотиенильная (например, 3-бензотиенильная), бензофуранилльная, индолильная, пуринилльная, хинолильная, изохинолильная, хроманильная или нафтиридинилльная группы;

- гетероарилалкильная группа обозначает группу, в которой гетероарильный и алкильный остатки имеют значения, указанные выше;

- алкил-О-СО- группа обозначает линейную или разветвленную C₂-C₁₂ группу, в которой алкильная группа имеет значение, указанное выше;

- алкиленовая группа обозначает линейную или разветвленную двухвалентную C₁-C₆ углеводородную группу, такую как метиленовая, этиленовая, пропиленовая и изопрпиленовая;

- -О-алкилен-О- группа обозначает линейную или разветвленную C₁-C₆ группу, в которой алкиленовая группа имеет значение, указанное выше;

- алкил-SO- группа обозначает линейную или разветвленную C₁-C₁₂ группу, в которой алкильная группа имеет значение, указанное выше;

- алкил-SO₂- группа обозначает линейную или разветвленную C₁-C₁₂ группу, в которой алкильная группа имеет значение, указанное выше;

- алкилсульфонилкарбамоильная группа обозначает линейную или разветвленную C₂-C₁₂ группу, в которой алкильная группа имеет значение, указанное выше;

- алкилтиогруппа обозначает линейную или разветвленную C₁-C₁₂ группу, в которой алкильная группа имеет значение, указанное выше, такую как метилтио, этилтио, изопрпилтио и гептилтио;

- О-циклоалкильная группа обозначает группу, в которой циклоалкильная группа имеет значение, указанное выше;

- r-СО- группа обозначает линейную или разветвленную C₂-C₁₂ группу, в которой r представляет собой алкильную, алкенильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, причем эти группы имеют значения, упомянутые выше, такую, как ацетильная, пропионильная, бутирильная, бензоильная, валерильная, гексаноильная, акрилоильная и крононоильная группы;

- ацилоксигруппа обозначает ацил-О-группу, в которой ацильная группа имеет значение, указанное выше, такую как ацетокси и пропионилокси;

- ациламиногруппа обозначает ацил-N-группу, в которой ацильная группа имеет значение, указанное выше, такую как ацетамидо;

- алкил-N-СО-группа обозначает группу, в которой алкильная группа имеет значение, указанное выше;

- алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино или арилалкиламино группы обозначают группы, в которых алкильная и арильная группы имеют значения, указанные выше;

- арилокси группа обозначает арил-О-группу, в которой арильная группа имеет значение, указанное выше, такую как феноксигруппа или нафтилоксигруппа;
- арилтио группа обозначает арил-S-группу, в которой арильная группа имеет значение, указанное выше, такую как фенилтио или нафтилтио;
- гетероарилтио группа обозначает гетероарил-S-группу, в которой гетероарильная группа имеет значение, указанное выше, такую как тиофентио группу.

Стадию защиты аминной функциональной группы группой R, и более конкретно бензилоксикарбонильной группой (Cbz), можно проводить, применяя или адаптируя способы, описанные в литературе, например, в книге (Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, pages 531-540). Рассматриваемая реакция обычно происходит в присутствии хлорформиата, например бензилхлорформиата в количестве от 1 до 1,5 молярных эквивалентов, предпочтительно в эквимольном количестве, и основания, такого как гидроксид натрия, триэтиламин, бикарбонат натрия или карбонат калия, в количестве от 1 до 1,5 молярных эквивалентов, предпочтительно в количестве 1,2 молярных эквивалента основания, в инертном растворителе или в смеси инертных растворителей, предпочтительно в двухфазной среде, такой как толуол/вода или метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ)/вода, при температуре от -15°C и до комнатной температуры в течение 1-24 часов.

Стадию деацетилирования муравьиной кислотой можно проводить в следующих предпочтительных условиях:

- муравьиную кислоту используют в количестве от 1 до 30 молярных эквивалентов, предпочтительно от 20 до 25 молярных эквивалентов,
- деацетилирование необязательно проводят в присутствии воды в количестве от 0,01 до 0,1 (массовых) эквивалентов по отношению к муравьиной кислоте, предпочтительно 0,05 (массовых) эквивалента.
- температура составляет от 0 до 50°C, предпочтительно от комнатной температуры до 40°C,
- давление используют в интервале от атмосферного до 40 кПа,
- время реакции составляет от 1 до 24 часов.

Рацемические α -аминоацетали, используемые в качестве исходных веществ в способе по изобретению можно получать, адаптируя способы, описанные в литературе, например, из онгалогенированных ацеталей с последующим аминированием, как описано, в виде указания в (Heterocyclic Compounds, (1962), 3425, J.Chem. Soc, 1957, 2146-2158, J.Med. Chem., 1987, 30(1), 150-156) и J.Org. Chem., 1981, 46(8), 1575-1585). Указанные α -аминоацетали можно также получать из α -аминокислот с последующим образованием амида Вайнреба, восстановлением и ацетилированием, как описано в Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12(4), 701-704 и WO 9822496.

В патенте FR 2 843 112 описано присоединение металлоорганических соединений к производным аминотриазола, что позволяет получать рацемические или оптически активные α -аминоацетали.

Восстановление оксимных производных α -кетоацеталей, описанное в Journal of Heterocyclic Chemistry, 1978, 15 (4), 665-670 и EP 367242 делает возможным также получение рацемических α -аминоацеталей.

Оптически активные α -аминоацетали можно также получать путем адаптации методов, известных в литературе, например, из α -аминокислот с последующим образованием амида Вайнреба, восстановлением гидридом и ацетилированием, как описано в (Tetrahedron Lett., 2000, 41 (32), 6131-6135, WO 9822496 и WO 9614857), или восстановлением с получением спирта, реокислением с образованием альдегида и

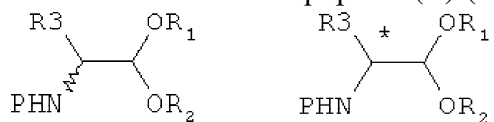
ацелированием, как описано в (Tetrahedron Lett., 2000, 41 (32), 6131-6135, EP 291234 и EP 249349).

Применение может быть также осуществлено асимметричным восстановлением оптически активных иминов, описанным в EP 374647. Другие пути асимметричной индукции также описаны, такие, как метод SAMP/RAMP (Angew. Chem.Int. Ed. Engl., (1993), 32 (3), 418-421) или применение хиральных аминотриазолов (FR 2843112).

Вообще любой известный способ получения оптически активного α -аминоацетала приемлем для изобретения, такой как способ восстановления по Розенмунду, описанный, в частности в (Tetrahedron (1974), 30 (23/24), 4233-4237).

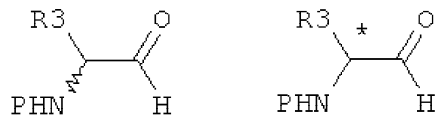
Соединения формул (II), R-(II), S-(II), (III), R-(III) или S-(III) можно использовать для получения продуктов, обладающих фармакологической активностью. Указанные соединения конкретно применяются для получения ингибитора SCH-503034 протеазы, описанного, например в WO 2005087721, и особенно для получения интермедиатов 10.10 (трет-бутилового эфира 2-карбамоил-1-циклобутилметил-2-гидроксиэтилкарбаминовой кислоты) или 10.11 (гидрохлорида 3-амино-4-циклобутил-2-гидроксипутирамида).

Применение N-защищенных α -аминоацеталей формулы (II) в рацемической или оптически активной форме - (R)-(II) или (S)-(II), как определено выше,



(II) (R) - (II) или (S) - (II)

и применение N-защищенных α -аминоальдегидов формулы (III) в рацемической или в оптически активной форме формул (R)-(III) или (S)-(III), как определено выше, за исключением циклоалкилалкильной группы в определении R₃,



(III) (R) - (III) или (S) - (III)

для получения продуктов, обладающих фармакологической активностью представляет собой следующий аспект изобретения.

Таким образом, согласно еще одному следующему объекту, изобретение также относится к соединениям формулы (II), (R)-(II) или (S)-(II), как определено выше, в которых R₁ и R₂, одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C₁-C₁₂ алкильную группу, предпочтительно метальную группу, R представляет собой бензилоксикарбонильную (Cbz) группу и R₃ представляет собой циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная группа представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, а алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₁₂ алкильную группу, предпочтительно циклобутилметильную группу.

Изобретение иллюстрируется следующими ниже примерами, не ограничивающими его.

Анализ методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводят на приборе «Büer AC200» в стандартных дейтерированных растворителях (CDCl₃, d₆-DMCO и т.п.). Газохроматографический анализ (ГХ) проводят на приборе «Varian 3900» (детектор пламенно-ионизационный) на колонке Chrompack (30 м/CP-SIL 8 CB-low bleed MS/1

мкм/0,25 мм) и в качестве метода анализа: $T^{\circ}_{\text{инжектор}} 250^{\circ}\text{C}/T^{\circ}_{\text{детектор}} 300^{\circ}\text{C}$ /программирование нагрева печи: $80^{\circ}/\text{мин}$ 1 мин, затем $15^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до 300°C , и выдерживание при 300°C .

Осуществление изобретения

Пример 1

Бензил-1-изобутил-2,2-диметоксиэтилкарбамат

(Формула II: $R_1=R_2$ = метил; R_3 = изобутил; $P=\text{Cbz}$)

1-Изобутил-2,2-диметоксиэтиламин (5 г, 31 ммоль, 1 мол. экв.) растворяют в смеси МТВЕ (25 г)/ H_2O (15 г) в присутствии карбоната калия (2,6 г, 18 ммоль, 0,6 мол. экв.) в трехгорлой колбе объемом 100 мл, снабженной обратным холодильником, капельной воронкой, магнитной мешалкой и термометром, и охлаждают до температуры от 0°C до 5°C . К полученной реакционной смеси прибавляют по каплям раствор бензилхлорформиата (5,29 г, 31 ммоль, 1 мол. экв.) в МТВЕ (10 г). В конце прибавления температуру реакционной смеси поддерживают в интервале температур от 0°C до 5°C в течение 30 мин, затем медленно повышают температуру до $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре, контролируя изменения в ходе реакции с помощью ГХ анализа.

Реакционную среду разделяют на фазы путем отстаивания и органическую фазу концентрируют. Получают 8,85 г бензил-1-изобутил-2,2-диметоксиэтилкарбамата (бесцветное масло, выход неочищенного продукта=97%).

Эмпирическая формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Молекулярная масса: 295,38 г моль⁻¹

ГХ анализ: $t_r=18,1$ мин

ЯМР (200 МГц/ CDCl_3):

¹H ЯМР: δ 0,84 (м, 6H, CH_3), 1,27 (м, 2H, CH_2), 1,59 (м, 1H, CH), 3,34 (с, 6H, CH_3), 3,8 (м, 1H, CH), 4,1 (искаженный с, 1H, CH), 4,75 (д, 1H, NH), 5,03 (с, 2H, CH_2) и 7,1-7,3 (м, 5H, $\text{H}_{\text{аром.с}}$) м.д.

¹³C ЯМР: δ 21,82 (CH_3), 23,6 (CH_3), 24,59 (CH), 38,5 (CH_2), 50,8 (CH), 56,01 (CH_3), 56,16 (CH_3), 66,73 (CH_2), 106,63 (CH), 128,05-128,54-128,79 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 136,72 ($\text{C}_{\text{аром.}}$) и 156,37 (C=O) м.д.

Пример 2

Получение соединений формулы (II), где

$R_1=R_2$ = метил или этил,

R_3 = бензил, изобутил, фенил, 4-метилбензил, 2-фенилэтил, циклогексил или $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$, $P=\text{Cbz}$

α -Аминоацеталь, соответствующий N-защищенному α -аминоацеталю формулы (II) (0,005 моль, 1 мол. экв.) растворяют в толуоле или смеси МТВЕ (4 г)/ H_2O (3 г) в присутствии карбоната калия (0,003 моль, 0,6 мол. экв.) в трехгорлой колбе объемом 50 мл, снабженной обратным холодильником, капельной воронкой, магнитной мешалкой и термометром, и охлаждают до температуры от 0°C до 5°C . К полученной реакционной смеси прибавляют по каплям раствор бензилхлорформиата (0,005 моль, 1 мол. экв.) в толуоле или МТВЕ (1 г). В конце прибавления температуру реакционной смеси поддерживают в интервале температур от 0°C до 5°C в течение 30 мин, затем медленно повышают температуру до $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ и продолжают перемешивание при этой температуре.

Реакционную среду разделяют на фазы путем отстаивания и органическую фазу концентрируют. Получают целевой продукт, выход неочищенного продукта

составляет от 70% до количественного.

Бензил-1-бензил-2,2-диметоксиэтилкарбамат (белое твердое вещество)

Эмпирическая формула: $C_{19}H_{23}NO_4$

Молекулярная масса: 329,40 г моль⁻¹

ГХ анализ: $t_r=25,1$ мин

ЯМР (200 МГц/ $CDCl_3$): ¹H ЯМР: δ 2,8 (м, 2H, CH_2), 3,31 (с, 3H, CH_3), 3,35 (с, 3H, CH_3), 4,05 (м, 2H, CH), 4,95 (м, 3H, CH_2 и NH), 5,03 (с, 2H, CH_2) и 7,0-7,35 (м, 10H, $H_{аром.}$) м.д.

¹³C ЯМР: δ 36,13 (CH_2), 53,5 (CH), 55,69 (CH_3), 55,8 (CH_3), 66,67 (CH_2), 104,9 (CH), 126,45-129,39 ($CH_{аром.}$), 136,7-137,9 ($C_{аром.}$, с) и 156,13 (C=O) м.д.

Бензил-1-фенил-2,2-диметоксиэтилкарбамат (белое твердое вещество)

Эмпирическая формула: $C_{18}H_{21}NO$

Молекулярная масса: 315,37 г мол⁻¹

ГХ анализ: $t_r=22,8$ мин

ЯМР (200 МГц/ $CDCl_3$): ¹H ЯМР: δ 3,25 (с, 3H, CH_3), 3,32 (с, 3H, CH_3), 4,3 (distorted d, 1H, CH), 4,8 (искаженный д, 1H, CH), 5 (с, 2H, CH_2), 5,6 (искаженный д, 1H, NH) и 7,0-7,25 (м, 10H, $H_{аром.}$) м.д.

¹³C ЯМР: δ 55,5 (CH_3), 57 (CH), 67 (CH_2), 106 (CH), 127-129 ($CH_{аром.}$), 136-138 ($C_{аром.}$) и 156 (C=O) м.д.

Температура плавления: Т.пл.=71°C

Бензил-1-(4-метилбензил)-2,2-диметоксиэтилкарбамат (белое твердое вещество)

Эмпирическая формула: $C_{20}H_{25}NO_4$

Молекулярная масса: 343,43 г моль⁻¹

ГХ анализ: $t_r=26,4$ мин

ЯМР (200 МГц/ $CDCl_3$):

¹H ЯМР: δ 2,2 (с, 3H, CH_3), 2,77 (м, 2H, CH_2), 3,28 (с, 3H, CH_3), 3,32 (с, 3H, CH_3), 4 (м, 1H, CH), 4,08 (искаженный д, 1H, CH), 4,58 (с, 1H, NH), 4,95 (с, 2H, CH_2) и 7,1-7,3 (м, 9H, $H_{аром.}$, с) м.д.

¹³C ЯМР (DEPT 135): δ 20,88 (CH_3), 35,5 (CH_2), 53,4 (CH), 55,4 (CH_3), 55,5 (CH_3), 66,4 (CH_2), 104,6 (CH) и 126,8-129,1 ($CH_{аром.}$) м.д.

Температура плавления: Т.пл.=80°C

Бензил-1-(2-фенилэтил)-2,2-диметоксиэтилкарбамат (белое твердое вещество)

Эмпирическая формула: $C_{20}H_{25}NO_4$

Молекулярная масса: 343,43 г моль⁻¹

ГХ анализ: $t_r=27,4$ мин

ЯМР (200 МГц/ $CDCl_3$):

¹H ЯМР: δ 1,7 (м, 1 H, АВ-сист., CH_2), 1,9 (м, 1 H, АВ-сист., CH_2), 2,7 (м, 2H, CH_2), 3,4 (с, 6H, CH_3), 3,85 (м, 1H, CH), 4,21 (д, 1H, J=3,2 Гц, CH), 5 (д, 1H, NH), 5,15 (с, 2H, CH_2) и 7,1-7,5 (м, 10H, $H_{аром.}$) м.д.

¹³C ЯМР: δ 31,55 (CH_2), 32,2 (CH_2), 52,5 (CH), 55,9 (CH_3), 56,07 (CH_3), 66,9 (CH_2), 106,2 (CH), 125,9-128,7 ($CH_{аром.}$), 136,6 и 141,9 ($C_{аром.}$) и 156,4 (C=O) м.д.

Температура плавления: Т.пл.=73°C

Бензил-1-циклогексил-2,2-диметоксиэтилкарбамат (бесцветное масло)

Эмпирическая формула: $C_{18}H_{27}NO_4$

Молекулярная масса: 321,42 г мол⁻¹

ГХ анализ: $t_r=22,7$ мин

ЯМР (200 МГц/CDCl₃):

¹H ЯМР: δ 0,9-1,6 (м, 11H, CH+CH₂), 3,3 (с, 3H, CH₃), 3,32 (с, 3H, CH₃), 3,6 (м, 1H, CH), 4,21 (д, 1H, J=2,2 Гц, CH), 4,86 (д, 1H, NH), 5,0 (м, 2H, CH₂) и 7,1-7,4 (м, 5H, H_{аром.}) м.д.

¹³C ЯМР: δ 26,07-26,18-26,32-28,5-30,2 (CH₂), 39,0 (CH), 54,94 (CH₃), 55,15 (CH₃), 56,46 (CH), 66,65 (CH₂), 104,35 (CH), 127,95-128,43 (CH_{аром.}), 136,75 (C_{аром.}) и 156,76 (C=O) м.д.

Этил-3-(бензилоксикарбониламино)-4,4-диэтоксипутират

Эмпирическая формула: C₁₈H₂₇NO₆

Молекулярная масса: 353,42 г мол⁻¹

ГХ анализ: t_r=20,7 мин

ЯМР (200 МГц/CDCl₃):

¹H ЯМР: δ 1-1,3 (м, 9H, CH₃), 2,6 (м, 2H, CH₂), 3,6 (м, 4H, CH₂), 4,15 (м, 3H, CH+CH₂), 4,5 (д, 1H, CH), 5,1 (с, 2H, CH₂), 5,35 (д, 1H, NH) и 7,2-7,5 (м, 5H, CH_{аром.}) м.д.

¹³C ЯМР (DEPT 135): δ 13,95 (CH₃), 14,99 (CH₃), 15,03 (CH₃), 34,4 (CH₂), 50,1 (CH), 60,4 (CH₂), 63,4 (CH₂), 63,85 (CH₂), 66,55 (CH₂), 102,2 (CH) и 128,29-127,9 (CH_{аром.}) м.д.

Этил-3-(бензилоксикарбониламино)-4,4-диметоксибутират

Эмпирическая формула: C₁₆H₂₃NO₆

Молекулярная масса: 325,36 г мол⁻¹

ГХ анализ: t_r=20,06 мин

ЯМР (200 МГц/CDCl₃):

¹H ЯМР: δ 1,2 (т, 3H, CH₃), 2,55 (м, 2H, CH₂), 3,4 (с, 6H, CH₃), 4,15 (м, 3H, CH+CH₂), 4,35 (м, 1H, CH), 5,1 (с, 2H, CH₂), 5,3 (д, 1H, NH) и 7,2-7,5 (м, 5H, CH_{аром.}) м.д.

¹³C ЯМР (DEPT 135): δ 13,1 (CH₃), 33,5 (CH₂), 48,6 (CH), 54,3 (CH₃), 54,9 (CH₃), 59,6 (CH₂), 65,8 (CH₂), 103,8 (CH) и 127,06-127,47 (CH_{аром.}) м.д.

Пример 3

Бензил-1-бензил-2-оксоэтилкарбамат

(формула (III): R₃ = бензил, P=Cbz)

N-Cbz-1-бензил-2,2-диметоксиэтиламин (9,3 г, 0,028 моль, 1 мол.экв.), 32,5 г 98%

муравьиной кислоты (0,70 моль, 25 мол. экв.) и 1,7 г воды помещают в кругло донную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивают при температуре 20-25°C в течение 8 ч. К реакционной смеси прибавляют 25 г H₂O и 60 г МТВЕ. Проводят разделение путем отстаивания и органическую фазу промывают 4,25 г H₂O и затем 10% водным раствором K₂CO₃ для удаления остающихся следов муравьиной кислоты (4,25 мл).

Органическую фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют. Получают 7,8 г бензилового эфира 1-бензил-2-оксоэтилкарбаминовой кислоты (количественный выход неочищенного продукта).

Эмпирическая формула: C₁₇H₁₇NO₃

Молекулярная масса: 283,33 г мол⁻¹

ГХ анализ: t_r=23,5 мин

ЯМР (200 МГц/CDCl₃):

¹H ЯМР: δ 3,05 (д, 2H, CH₂), 4,3 (м, 1H, CH), 5,05 (с, 2H, CH₂), 5,4 (с, 1H, NH), 7,1-7,6 (м, 10H, H_{аром.}) и 9,5 (с, 1H, CHO) м.д.

¹³C ЯМР (DEPT 135): δ 35,8 (CH₂), 61,5 (CH), 67,5 (CH₂), 127,6-129,7 (CH_{aromatic}) и 199,3 (CHO) м.д.

Пример 4

Бензил-1-изобутил-2-оксоэтилкарбамат

(Формула (III): $R_3 =$ изобутил, $P=Cbz$)

5 N-Cbz-1-изобутил-2,2-диметоксиэтиламин (10,9 г, 0,037 моль, 1 мол. экв.), 34,1 г 98% муравьиной кислоты (0,74 моль, 20 мол. экв.) и 2,3 г воды помещают в круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивают при температуре 20-25°C в течение 4 ч.

10 К реакционной смеси прибавляют 25 г H_2O и 60 г МТВЕ. Проводят разделение путем отстаивания и органическую фазу промывают 4,20 г H_2O и затем 10% водным раствором K_2CO_3 для удаления остающихся следов муравьиной кислоты (4,25 мл). Органическую фазу сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Получают 9,2 г бензильного эфира 1-изобутил-2-оксоэтилкарбаминовой кислоты (количественный выход неочищенного продукта).

Эмпирическая формула: $C_{14}H_{19}NO_3$ Молекулярная масса: 249,31 г mol^{-1} ГХ анализ: $t_r=17,4$ минЯМР (200 МГц/ $CDCl_3$):

20 1H ЯМР: δ 0,9 (м, 6H, CH_3), 1,45-1,8 (м, 3H, CH_2+CH), 4,4 (м, 1H, CH), 5,15 (с, 2H, CH_2), 5,25 (с, 1H, NH_2), 7,2-7,5 (с, 5H, $H_{аром.}$) и 9,6 (с, 1H, CHO) м.д.

^{13}C ЯМР: δ 21,97 (CH_3), 23,1 (CH_3), 24,7 (CH), 38,2 (CH_2), 58,9 (CH), 67,2 (CH_2), 128,2-128,8 ($CH_{аром.}$) и 136,2 ($C_{аром.}$), 156,3 (C=O) и 199,7 (CHO) м.д.

Пример 5

Бензил-1-циклобутилметил-2,2-диметоксиэтилкарбамат

(формула (II): $R_1=R_2 =$ метил, $R_3 =$ циклобутилметил, $P=Cbz$)

1-Циклобутилметил-2,2-диметоксиэтиламин (13,05 г, 0,075 моль, 1 мол. экв.)

30 растворяют в смеси МТВЕ (35 г)/ H_2O (25 г) в присутствии карбоната калия (6,22 г, 0,045 моль, 0,6 мол. экв.) в трехгорлой колбе объемом 250 мл, снабженной обратным холодильником, капельной воронкой, магнитной мешалкой и термометром.

Реакционную смесь помещают в холодную баню. К полученной реакционной смеси по каплям прибавляют раствор бензилхлорформиата (12,79 г, 0,075 моль, 1 мол. экв.) в МТВЕ (10 г). В конце прибавления реакционную смесь продолжают выдерживать в холодной бане, и при перемешивании происходит медленное повышение температуры до комнатной. Реакционную смесь разделяют на фазы путем отстаивания и водную фазу экстрагируют МТВЕ, а органическую фазу промывают H_2O и затем сушат над $MgSO_4$. После концентрирования органической фазы получают 21,05 г 40 ожидаемого продукта, а выход неочищенного продукта составляет 91%.

Эмпирическая формула: $C_{17}H_{25}NO_4$ Молекулярная масса: 307,39 г mol^{-1} ЯМР (200 МГц/ $CDCl_3$):

45 1H ЯМР: δ 1,4-2,2 (м, 8H, CH_2), 2,34 (м, 1H, CH), 3,4 (с, 3H, CH_3), 3,41 (с, 3H, CH_3), 3,75 (м, 1H, CH), 4,15 (искаженный д, 1H, CH), 4,8 (искаженный д, 1H, NH), 5,1 (с, 2H, CH_2) и 7,25-7,4 (м, 5H, $H_{аром.}$) м.д.

50 ^{13}C ЯМР: δ 18,55 (CH_2), 28,47 (CH_2), 28,6 (CH_2), 32,95 (CH), 36,56 (CH_2), 51,2 (CH), 55,77 (CH_3), 55,94 (CH), 66,6 (CH_2), 106,1 (CH), 127,97-128,42-128,52 ($CH_{аром.}$), 136,6 ($C_{аром.}$) и 156,1 (C=O) м.д.

Пример 6

Бензил-1-циклобутилметил-2-оксоэтилкарбамат

(формула (III): $R_3 =$ циклобутилметил, $P=Cbz$)

N-Cbz-1-циклобутилметил-2,2-диметоксиэтиламин (11 г, 0,035 моль, 1 мол. экв.) вводят в 95% водный раствор муравьиной кислоты (41,17 г, 0,89 моль, 25 мол. экв.; 2,16 г H_2O) в круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженной капельной воронкой, магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч 40 мин.

К реакционной смеси прибавляют 40 г H_2O и 80 г МТВЕ. Проводят разделение фаз путем отстаивания и органическую фазу промывают несколько раз раствором K_2CO_3 (73 г в 150 г H_2O) и H_2O . Органическую фазу сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Получают 8,2 г ожидаемого продукта, т.е. выход неочищенного продукта составляет 90%.

Эмпирическая формула: $C_{15}H_{19}NO_3$

Молекулярная масса: 261,32 г мол⁻¹

ЯМР (200 МГц/ $CDCl_3$):

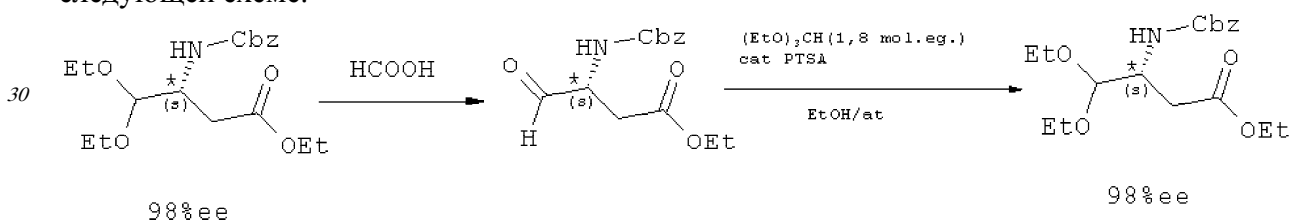
¹H ЯМР: δ 1,4-2,1 (м, 8H, CH_2), 2,3 (м, 1H, CH), 4,15 (м, 1H, CH), 5,05 (с, 2H, CH_2), 5,25 (д, 1H, NH), 7,2-7,4 (м, 5H, $H_{аром.}$) и 9,47 (с, 1H, CHO) м.д.

¹³C ЯМР: δ 18,4 (CH_2), 28,58 (CH_2), 28,65 (CH_2), 32,27 (CH), 36,2 (CH_2), 59,4 (CH), 67 (CH_2), 128,05-128,7 ($CH_{аром.}$), 136,12 ($C_{аром.}$), 155,91 (C=O) и 199,2 (CHO) м.д.

Пример 7

Анализ оптической активности после деацетилирования

Для проведения указанного анализа оптически активный α -аминоацеталь формулы (S)-(IV), в котором $R_1=R_2 =$ этил, $R_7=-CH_2-CO_2Et$ и $P=Cbz$, деацетилируют в соответствующий N-защищенный α -аминоальдегид и затем его реацетилируют по следующей схеме.



Энантиомерную чистоту измеряют по отношению к оптически активному N-защищенному α -аминоацеталю, полученному после реацетилирования.

Энантиомерную чистоту измеряют по энантиомерному избытку, который соответствует отношению избытка нужного энантиомера по отношению к нежелательному энантиомеру.

Упомянутое отношение рассчитывают по одному из следующих уравнений:

$$\% ee.(R) = ([R] - [S]) / ([R] + [S]) \times 100$$

$$\% ee.(S) = ([S] - [R]) / ([R] + [S]) \times 100$$

где:

- %ee.(R) представляет собой энантиомерный избыток R изомера

- %ee.(S) представляет собой энантиомерный избыток S изомера

[R] представляет собой концентрацию R изомера и [S] представляет собой концентрацию S изомера.

Этил-(S)-3-(бензилоксикарбониламино)-4,4-диэтоксипутират (энантиомерная чистота = 98% ee, определена хиральной ВЭЖХ) (1 мол. экв.) вводят в 95% водный раствор муравьиной кислоты (25 мол. экв.) в круглодонной колбе объемом 50 мл, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-5 часов. К реакционной смеси

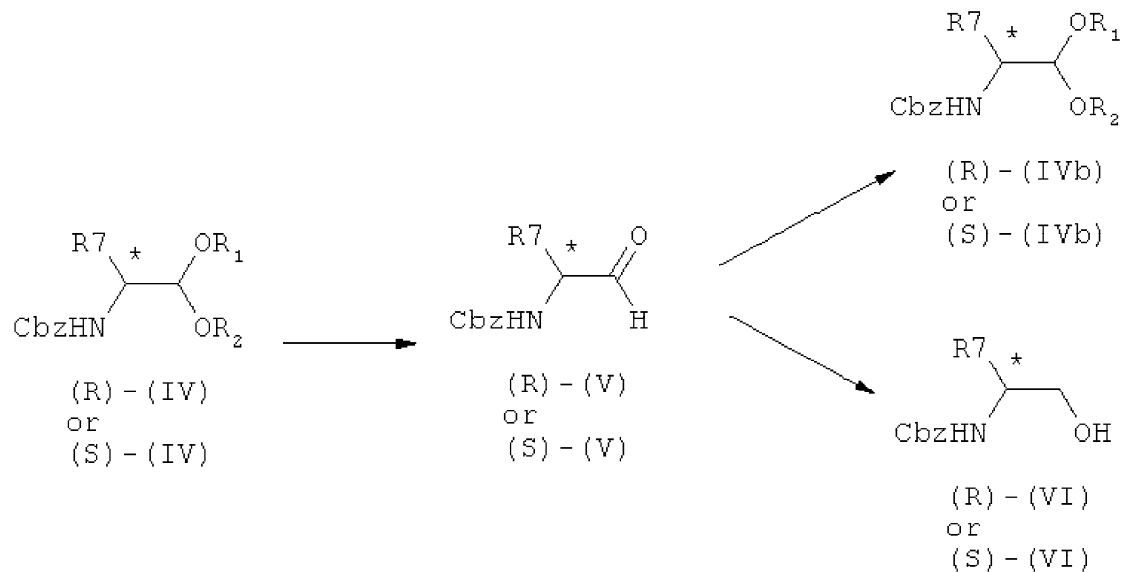
прибавляют H_2O и МТВЕ. Проводят разделение путем отстаивания и органическую фазу промывают несколько раз H_2O и затем 10% водным раствором K_2CO_3 для удаления остающихся следов муравьиной кислоты, затем сушат над MgSO_4 и концентрируют. Остаток оставляют в холодильнике на ночь и затем перемешивают при комнатной температуре в абсолютном EtOH в присутствии приблизительно 1,8 мол. экв. $\text{CH}(\text{OEt})_3$ и 0,1 мол. экв. пара-толуолсульфоновой кислоты (PTSA) в течение 24 ч. Прибавляют H_2O и смесь концентрируют в EtOH, затем PTSA нейтрализуют K_2CO_3 и проводят экстракцию МТВЕ. Органическую фазу концентрируют. Остаток анализируют хиральной ВЭЖХ: получают энантиомерную чистоту 98% ee, что указывает на отсутствие измеряемой рацемизации во время стадии деацетилирования ацетальной функциональной группы.

Анализ методом хиральной ВЭЖХ: Chiralcel OD-H, гексан/изопропанол (95/5), 1 мл/мин, УФ-детектирование, 254 нм и поляриметр.

Пример 8

С целью изучения оптической стабильности оптически активных α -аминоальдегидов формулы (S)-(V) или (R)-(V), в которых R_1 , R_2 и R_7 определены ниже в таблице 1, которые получают во время реакции деацетилирования ацетальной функциональной группы муравьиной кислотой, с одной стороны, N-защищенные α -аминоальдегиды формул (R)-(V) или (S)-(V) реацетилируют с образованием соответствующих α -аминоацеталей формулы (R)-(IVb) или (S)-(IVb) и, с другой стороны, N-защищенные α -аминоальдегиды формулы формул (R)-(V) или (S)-(V) превращают в соответствующие аминоспирты формул (R)-(VI) или (S)-(VI), как показано ниже на схеме 1:

Схема 1



Полученные результаты представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1					
R_1	R_2	R_7	$ee_{[IV]}$ %	$ee_{[IVb]}$ %	$ee_{[VI]}$ %
Метил	Метил	Изобутил	92(S)	92(S)	92(S)
Метил	Метил	Бензил	70(R)	71(R)	
Этил	Этил	CH_2COOEt	98(S)	98(S)	

$ee_{[IV]}$: Энантиомерная чистота, определенная хиральной ВЭЖХ
 $ee_{[IVb]}$: Энантиомерная чистота, определенная хиральной ВЭЖХ после стадии реацетилирования соединения (V) с образованием соединения (IVb)

$e_{\text{c}}[\text{VI}]$: Энантиомерная чистота, определенная хиральной ВЭЖХ после стадии восстановления соединения (V) с образованием аминокспирта (VI)
--

Анализы методом хиральной ВЭЖХ:

5 Chiralcel OD-H, гексан/изопропанол (90/10 или 95/5), 1 мл/мин, УФ-детектирование, 254 нм и поляриметр.

Chiralpak AD, гексан/изопропанол (90/10), 1 мл/мин, УФ-детектирование, 254 нм и поляриметр.

10 Результаты демонстрируют оптическую стабильность оптически активных α -аминоальдегидов формулы (S)-(V) или (R)-(V), полученных во время реакции деацетилирования ацетальной функциональной группы.

Пример 9 (сравнительный пример)

15 Проводили опыт по деацетилированию ацетальной функциональной группы, используя бензил в качестве защитной группы для аминной функциональной группы.

20 N,N-Дибензил-1-метил-2,2-диметоксиэтиламин (1 г, 3,3 ммоль, 1 мол. экв.) и 17,6 г муравьиной кислоты в 2,4 г H_2O вводят в трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную термометром, обратным холодильником и магнитной мешалкой. Реакционную смесь оставляют на 5 дней при комнатной температуре при перемешивании (изменений не зарегистрировано методом ГХ). Реакционную смесь нагревают в течение 9 часов при 40°C.

Исходное вещество остается неизменным.

25 Полученный результат показывает, что невозможно деацетилировать ацетальную функциональную группу с бензильной защитной группой действием муравьиной кислоты.

Пример 10 (сравнительный пример)

30 Проводили опыт по деацетилированию ацетальной функциональной группы, используя трет-бутилоксикарбонил (tBoc) группу в качестве защитной группы для аминной функциональной группы.

35 трет-Бутил-1-метил-2,2-диметоксиэтилкарбамат (1 г, 4,5 ммоль, 1 мол. экв.) и 1,7 мл муравьиной кислоты вводят в трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную термометром, обратным холодильником и магнитной мешалкой. Реакционную смесь оставляют на 30 ч при комнатной температуре при перемешивании.

Исходное вещество остается неизменным.

Полученный результат показывает, что невозможно деацетилировать ацетальную функциональную группу с трет-бутилоксикарбонильной (tBoc) защитной группой действием муравьиной кислоты.

40 Пример 11 (сравнительный пример)

Проводили опыт по деацетилированию ацетальной функциональной группы, используя Cbz группу в качестве защитной группы для аминной функциональной группы и уксусную кислоту в качестве деацетилирующего агента.

45 Бензил-1-бензил-2,2-диметоксиэтилкарбамат (0,25 г, 0,76 ммоль, 1 мол. экв.) и 1,25 г 95% водной уксусной кислоты вносят в двухгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную термометром, обратным холодильником и магнитной мешалкой. Реакционную смесь оставляют на 24 ч при комнатной температуре при перемешивании.

50 Исходное вещество остается неизменным (мониторинг методом ГХ).

Затем реакционную смесь перемешивают при температуре от 40 до 80°C в течение 8 ч. Исходное вещество остается неизменным.

После 5 часов кипячения исходное вещество разлагается.

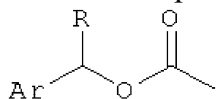
Представленный результат показывает, что невозможно деацетилировать ацетальную функциональную группу с Cbz защитной группой для аминной функциональной группы, используя уксусную кислоту в качестве деацетилирующего агента.

5

Формула изобретения

1. Способ получения N-защищенных α -аминоальдегидов в рацемической или оптически активной форме, отличающийся тем, что он включает следующие стадии: защиту аминной функциональной группы соответствующих α -аминоацеталей введением арилалкилоксикарбонильной группы общей формулы (I):

10



15

(I)

в которой R представляет собой водород, фенильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу,

20

Ar представляет собой фенильную группу, нафтильную группу или антрильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена, одной или несколькими фенильными группами, линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными группами линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкоксигруппами, нитро, циано или метилсульфинильными группами; и

25

деацетилирование ацетальной функциональной группы указанных N-защищенных α -аминоацеталей с помощью муравьиной кислоты.

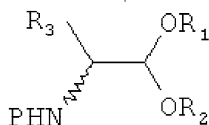
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что арилалкилоксикарбонильная группа выбрана из бензилоксикарбонильной, 4-фенилбензилоксикарбонильной, 2-метилбензилоксикарбонильной, 4-метоксибензилоксикарбонильной, 4-этоксикарбонильной, 4-фторбензилоксикарбонильной, 4-хлорбензилоксикарбонильной, 3-хлорбензилоксикарбонильной, 2-хлорбензилоксикарбонильной, 2,4-дихлорбензилоксикарбонильной, 4-бромбензилоксикарбонильной, 3-бромбензилоксикарбонильной, 4-нитробензилоксикарбонильной, 4-цианобензилоксикарбонильной, 4-метилсульфинилбензилоксикарбонильной, 9-антрилметилоксикарбонильной и дифенилметилоксикарбонильной групп.

30

35

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что применяют N-замещенные α -аминоацетали в рацемической форме формулы (II):

40



45

(II)

где R_1 и R_2 , одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу или же R_1 и R_2 связаны, образуя 1,3-диоксолан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в 4 и/или 5

50

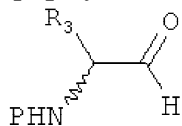
положениях одним или несколькими линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями, или 1,3-диоксан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в 4, и/или 5, и/или 6 положениях одним или несколькими линейными или

разветвленными C_1-C_6 алкильными заместителями;

R_3 представляет собой водород; линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкил группу; C_2-C_{12} алкенильную группу; C_1-C_{12} алкинильную группу; C_3-C_{10} циклоалкильную группу; C_3-C_{10} циклоалкенильную группу; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная и алкильная группы, такие, как определено выше; гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов, гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильная и алкильная группы, такие, как определено выше; моноциклическую, бициклическую или трициклическую C_6-C_{14} арильную группу; гетероарильную группу, содержащую 5-14 атомов; арилалкильную группу или гетероарилалкильную группу, в которой арильная, гетероарильная и алкильная группы, такие, как определено выше; группу $C(=O)R_4$, в которой R_4 представляет собой линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше, или R_4 представляет собой OR_5 группу, в которой R_5 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше, или R_4 представляет собой NHR_6 группу, в которой R_6 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше; причем все указанные выше алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арильные, гетероарильные, арилалкильные или гетероарилалкильные радикалы являются незамещенными или замещенными;

P представляет собой группу формулы (I) по п.1,

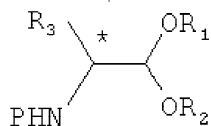
а ацетальную функциональную группу деацетируют с помощью муравьиной кислоты для получения N -защищенных α -аминоальдегидов в рацемической форме формулы (III):



(III)

в которой R_3 и P , такие, как определено выше.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что применяют N -защищенные α -аминоацетали в оптически активной форме формул (R)-(II) или (S)-(II)



(R) - (II) или (S) - (II)

в которых символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом,

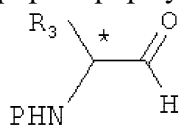
R_1 и R_2 , одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, или же R_1 и R_2 связаны, образуя 1,3-

диоксолан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в 4 и/или 5 положениях одним или несколькими линейными или разветвленными C_1-C_6 алкильными заместителями, или 1,3-диоксан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в 4, и/или 5, и/или 6 положениях одним или несколькими линейными или разветвленными C_1-C_6 алкильными заместителями;

R_3 представляет собой линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу; C_2-C_{12} алкенильную группу; C_2-C_{12} алкинильную группу; C_3-C_{10} циклоалкильную группу; C_3-C_{10} циклоалкенильную группу; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная и алкильная группы, такие, как определено выше; гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов, гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильная и алкильная группы, такие, как определено выше; моноциклическую, бициклическую или трициклическую C_6-C_{14} арильную группу; гетероарильную группу, содержащую 5-14 атомов; арилалкильную группу или гетероарилалкильную группу, в которой арильная, гетероарильная и алкильная группы, такие, как определено выше; группу $C(=O)R_4$, в которой R_4 представляет собой линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше, или R_4 представляет собой OR_5 группу, в которой R_5 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше, или R_4 представляет собой NHR_6 группу, в которой R_6 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкильную группу, C_3-C_{10} циклоалкенильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, как определено выше; причем все указанные выше алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арильные, гетероарильные, арилалкильные или гетероарилалкильные радикалы являются незамещенными или замещенными;

R представляет собой группу формулы (I) по п.1,

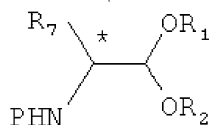
а ацетальную функциональную группу деацетируют с помощью муравьиной кислоты для получения N-защищенных α -аминоальдегидов в оптически активной форме формул (R)-(III) или (S)-(III):



(R) - (III) или (S) - (III)

где символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом, R_3 и P , такие, как определено выше.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что применяют N-защищенные α -аминоацетали в оптически активной форме формул (R)-(IV) или (S)-(IV):



(R) - (IV) или (S) - (IV)

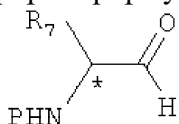
где символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом,

R_1 и R_2 , одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, или же R_1 и R_2 связаны, образуя 1,3-диоксолан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в 4 и/или 5 положениях одним или несколькими линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями, или 1,3-диоксан-2-ильную группу, которая не замещена или замещена в 4, и/или 5, и/или 6 положениях одним или несколькими линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями;

R_7 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу; C_2 - C_{12} алкенильную группу; C_2 - C_{12} алкинильную группу; C_3 - C_{10} циклоалкильную группу; C_3 - C_{10} циклоалкенильную группу; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная и алкильная группы, такие, как определено выше; гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов, гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильная и алкильная группы, такие, как определено выше; арилалкильную группу или гетероарилалкильную группу, в которой гетероарильная группа содержит 5-14 атомов, моноциклическая, бициклическая или трициклическая группа представляет собой C_6 - C_{14} арильную группу, а алкильная группа, такая, как определено выше; причем все указанные выше алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арилалкильные или гетероарилалкильные радикалы являются незамещенными или замещенными;

R представляет собой группу формулы (I) по п.1,

а ацетальную функциональную группу деацетилируют с помощью муравьиной кислоты для получения N-защищенных α -аминоальдегидов в оптически активной форме формул (R)-(V) или (S)-(V):



(R) - (V) или (S) - (V)

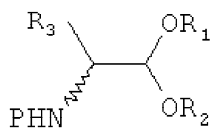
где символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом,

R_7 и P , такие, как определено выше.

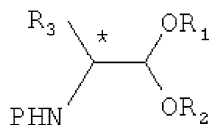
6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что на стадии деацетилирования используют муравьиную кислоту в количестве от 1 до 30 молярных эквивалентов, предпочтительно от 20 до 25 молярных эквивалентов.

7. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что стадию деацетилирования проводят в присутствии воды в количестве от 0,01 до 0,1 (массовых) эквивалентов, предпочтительно 0,05 (массовых) эквивалентов по отношению к муравьиной кислоте.

8. Соединение формулы (II), (R)-(II) или (S)-(II):



(II)



5 (R) - (II) или (S) - (II)

где R₁ и R₂, одинаковые или разные, представляют собой линейную или разветвленную C₁-C₁₂ алкильную группу;

10 R₃ представляет собой циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная группа представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, а линейная или разветвленная алкильная группа представляет собой C₁-C₁₂ алкильную группу;

P представляет собой бензилоксикарбонильную группу, и символ (*) означает, что атом углерода представляет собой асимметрический атом.

15

20

25

30

35

40

45

50