

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **002452**(13) **B3**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2002.04.25

(51) Int. Cl. *C07C 229/06* (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(45) Дата публикации и выдачи патента с ограничением
2018.02.28

(21) Номер заявки
200000359

(22) Дата подачи заявки
1998.09.18

(54) СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИФОЛАТОВ

(31) 08/938,385; 60/093,039

(56) US-A-5416211
US-A-4997838

(32) 1997.09.26

(33) US

(43) 2000.10.30

(86) PCT/US1998/019560

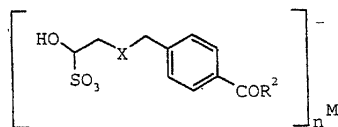
(87) WO 1999/016742 1999.04.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

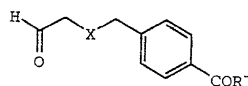
(72) Изобретатель:
**Кьелль Дуглас Пэттон, Слэттери
Брайан Джеймс, Барнетт Чарльз
Джексон (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к ряду новых солей сульфокислоты с катионом металла формулы



которые являются промежуточными соединениями, пригодными для получения антифолатных 5-замещенных пирроло[2,3-d]пиримидинов. Настоящее изобретение относится также к новому способу получения альдегидов формулы



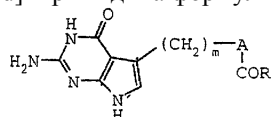
из соответствующих солей сульфокислоты с катионом металла.

B3**002452****002452****B3**

В этой заявке заявитель претендует на преимущества, указанные в заявке США № 60/093039, поданной соответственно 26 сентября 1997 г., которая, согласно 37.C.F.R. 1.53 (b)(2) (ii), является преобразованием заявки США № 08/938385, поданной 26 сентября 1997 г.

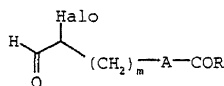
Это изобретение относится к химии органического синтеза. Более конкретно, это изобретение относится к способу получения промежуточных соединений, пригодных в синтезе полезных антифолатных соединений.

Известно, что соединения, обладающие антифолатным действием, являются общепризнанными химиотерапевтическими средствами для лечения рака. Недавно было обнаружено, что в качестве антифолатов или промежуточных соединений для получения антифолатов может быть использован ряд соединений 5-замещенного пирроло[2,3-d]пиримидина формулы XVI



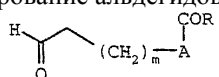
где R является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^1) \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ или OR^1 , конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L, каждый R^1 является водородом или одинаковой, или разной защитной группой для карбокси, m равно 2 или 3, и A является арильной группой, и их фармацевтически приемлемые соли. Смотри патент США № 5416211 (патент США '211).

Основным промежуточным соединением для получения соединений формулы XVI является α -галогенальдегид формулы XV



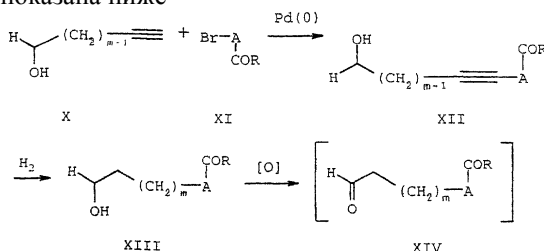
XV.

Среди возможных путей получения соединений формулы XV, раскрытых в патенте США '211, наиболее прямым является альфа-галогенирование альдегидов формулы XIV



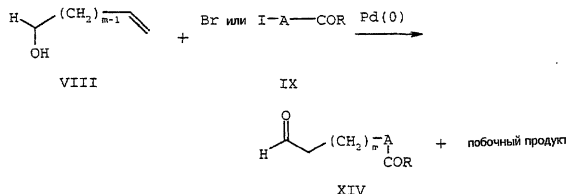
XIV;

Схема синтеза соединений формулы XIV, предложенная и опубликованная Taylor (Тейлором) и Harrington, (Харрингтоном), показана ниже



См. Taylor, E.G., Harrington, P.M., J. Org. Chem., 55, 3222(1990).

Для образования необходимых альдегидов формулы XIV посредством сочетания, катализируемого палладием (O), может быть использована другая схема синтеза, предложенная и опубликованная Larock, et al. (Лароком и др.), которая показана ниже.



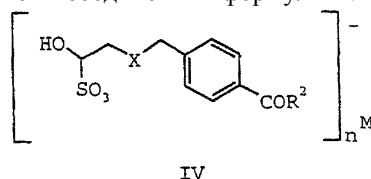
См. Larock, R.C., Leung, W., Stolz-Dunn, S., Tet. Let., 30, 6629(1989).

В результате осуществления синтеза в соответствии со схемой Ларока образуется смесь желательных и побочных продуктов, компоненты которой очень трудно разделить и очистить для того, чтобы получить соединения формулы XIV. Кроме того, вследствие присущей им неустойчивости, альдегиды формулы XIV обычно не выделяются, независимо от того, как они образованы, и подвергаются альфа-галогенированию in situ с получением альфа-галогенальдегидов формулы XIX, как описано в патенте США '211.

Усовершенствование способов предшествующего уровня обеспечит простой способ селективного получения соединений формулы XIV и предусматривает аналог альдегида, поддающийся выделению, его крупномасштабное производство и легкое превращение при хранении в его альдегидную форму.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы IV



где M является катионом металла;

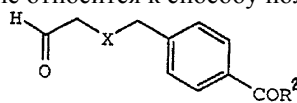
n равно 1 или 2;

R² является NHCH(CO₂R³)CH₂CH₂CO₂R³ или OR³;

R³ независимо в каждом случае является защитной группой для карбокси; и

X является связью или C₁-C₄-алкдиолом, которые являются промежуточными соединениями, пригодными для получения антифолатных 5-замещенных пирроло[2,3-d]пиримидинов, раскрытых в патенте США '211, параметры замещения которых соответствуют таковым соединений формулы IV.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы III



где R² является NHCH(CO₂R³)CH₂CH₂CO₂R³ или OR³ и

R³ независимо в каждом случае является защитной группой для карбокси,

который включает взаимодействие соединения формулы IV с триалкилсилилгалогенидом в растворителе.

Изобретение также относится к способу получения соединения формулы IV, который включает взаимодействие соединения формулы III с соединением формулы M(HSO₃)_n в растворителе.

Соединения формулы IV, где R² является OR³, представляют собой энантиомерные соединения, и соединения формулы IV, где R² является NHCH(CO₂R³)CH₂CH₂CO₂R³, представляют собой диастереомерные соединения. Одиночные энантиомеры, одиночные диастереомеры и их смеси также включены в объем данного изобретения. Предпочтительно, чтобы хиральный центр в остатке глутаминовой кислоты (R² является NHC*(CO₂R³)CH₂CH₂CO₂R³, где C* является хиральным центром), в случае его присутствия, имел конфигурацию L.

В настоящей заявке, если не указано иным образом, то все выражения концентрации, процентного содержания, соотношения и подобные выражения представлены в весовых единицах, за исключением смеси растворителей, которые выражены в объемных единицах. Все температуры, если не указано иным образом, выражены в градусах Цельсия. Соединения или смеси соединений в скобках, за исключением скобок, применяемых для обозначения солевых форм, означают промежуточные соединения, которые перед применением их в последующих реакциях предпочтительно не выделяют.

В общих формулах настоящей заявки родовые химические термины имеют их обычные значения. Так например, термин "алкил" относится к одновалентной углеводородной группе с насыщенной прямой или разветвленной цепью, имеющей указанное число атомов углерода, и включает, но без ограничения, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, н-бутильную, вторбутильную и трет-бутильную группы, а также, когда это необходимо, их высшие гомологи и изомеры.

Термин "C₁-C₄-алкдиол" относится к двухвалентной углеводородной группе с насыщенной прямой цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, где каждый атом углерода в цепи может быть один раз независимо замещен C₁-C₄-алкильной группой. Так например, 1,2-диметилпроп-1,3-диол входит в область определения C₁-C₄-алкдиола, а 1,1-диметилпроп-1,3-диол не входит. Примерами групп, входящих в этот термин, без ограничения являются, например, -CH₂-; -CH₂CH₂-, -CH₂(CH₂)CH₂-, метилэт-1,2-диол, -CH₂(CH₂)₂CH₂- и бут-1,3-диол. Предпочтительными C₁-C₄-алкдиольными группами являются незамещенные группы и наиболее предпочтительными являются -CH₂- и -CH₂CH₂-.

Термин "C₂-C₆-алкенил" относится к моновалентной, одновалентной углеводородной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, которая может быть в форме разветвленной или прямой цепи. Примерами групп, входящих в этот термин, без ограничения являются, например, этиленил, пропиленил, аллил, бутиленил и пентиленил.

Термин "C₁-C₄-алкокси" относится к метоксильной, этоксильной, пропоксильной, изопропоксильной, буютоксильной, втор-буютоксильной и трет-буютоксильной группам.

Термин "галоген" и "галогенид" относится к хлориду, бромиду или йодиду.

Термины "замещенный бензил", "замещенный бензгидрил" и "замещенный тритил" относятся соответственно к бензильной, бензгидрильной и тритильной группе, независимо замещенной от одного до пяти раз нитро-, C₁-C₄-алкокси-, C₁-C₆-алкильной или гидроксис(C₁-C₆)алкильной группой. Такие замещения будут встречаться только в тех случаях, где они являются пространственно осуществимыми с тем, чтобы группа была химически устойчивой.

Термины "замещенный C₁-C₆-алкил" и "замещенный C₂-C₆-алкенил" относятся соответственно к C₁-C₆-алкильной и C₂-C₆-алкенильной группе, независимо замещенной от 1 до 3 раз галогеном, фенилом, три (C₁-C₄-алкил)силильной или замещенной фенилсульфонильной группой.

Термины "замещенный фенил" и "замещенный фенилсульфонил" относятся соответственно к фенильной и фенилсульфонильной группе, где фенильная группа каждой из указанных групп является паразамещенной C₁-C₆-алкилом, нитро- или галогеновой группой.

Термин "уходящая группа" относится к одновалентному заместителю молекулы, которая склонна к нуклеофильному замещению. Типичные уходящие группы включают, но без ограничения, сульфаты, например фенил, замещенный фенил, C₁-C₆-алкил и C₁-C₆-перфторалкилсульфонаты; галогениды; и диазониевые соли, например, диазонийгалогениды.

Термин "защитная группа для карбокси", который применяется в этом описании, означает группы, которые обычно не присутствуют в конечных лекарственных препаратах, но которые намеренно вводят на определенной стадии синтеза для защиты группы, которая в противном случае может взаимодействовать в ходе химических манипуляций, в дальнейшем эта группа удаляется. Примеры таких защитных групп для карбоновой кислоты включают C₁-C₆-алкильную, замещенную C₁-C₆-алкильную, C₂-C₆-алкенильную, замещенную C₂-C₆-алкенильную, бензильную, замещенную бензильную, бензгидрильную, замещенную бензгидрильную, тритильную, замещенную тритильную, триалкилсилильную, ароильную группы, например, фенацильную, и подобные группы. Вид применяемой в карбокси защитной группе не имеет значения до тех пор, пока производное карбоновой кислоты является устойчивым к условиям последующей(их) реакции(й) в других положениях молекулы, и она может быть удалена в соответствующий момент времени без нарушения остатка молекулы. Для защиты карбоксигруппы представленных в данном описании соединений могут быть также использованы защитные группы, подобные тем, которые применяются в химии цефалоспоринов, пенициллина и пептидов. Дополнительные примеры этих групп представлены в: E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1981, Chapter 5 и T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", 2-nd Ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991, Chapter 5. Когда защитной группой для карбокси является R¹ или R³, защитная группа предпочтительно является C₁-C₄-алкилом. Наиболее предпочтительными защитными группами являются метильная и этильная группа.

Термин "триалкилсиллил" относится к одновалентной силильной группе, независимо три раза замещенной C₁-C₆-алкильной группой.

Термин "триалкилсиллилгалогенид" относится к соединению формулы (C₁-C₆-алкил)₃-Si-галоген, где каждый C₁-C₆-алкил является одинаковым или разным. Триалкилсиллилгалогениды включают, но без ограничения, триметилсиллил-, триэтилсиллил-, трипропилсиллилхлорид, бромид или иодид.

Термин "катион металла" относится к катиону щелочного или щелочноземельного металла. Щелочные металлы образуют однозарядные катионы, например, Li⁺, Na⁺ и K⁺, тогда как щелочноземельные металлы образуют двухзарядные катионы, например, Mg²⁺ и Ca²⁺, но заряд в соединениях формулы IV, в соединениях формулы M(HSO₃)_n или в хлоридах с катионом металла в целом равен 0. Поэтому, когда M является металлом I группы, молярное отношение между катионом и анионом равно 1:1, и когда M является катионом металла II группы, молярное отношение равно 1:2.

Применяемый в этом описании термин "фармацевтическая соль" относится к солям, полученным взаимодействием соединений настоящего изобретения с минеральной или органической кислотой (например, хлористо-водородной, бромисто-водородной, иодисто-водородной или p-толуолсульфокислотой) или неорганическим основанием (например, гидроксидом, карбонатом или бикарбонатом натрия, калия, лития, магния). Такие соли известны как соли с кислотой или соли с основанием. Дополнительные примеры фармацевтических солей и способы их получения смотри, например, Berge, S.M., Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66, 1, 1977.

Термин "катализатор фазового переноса" относится к соли, в которой катион имеет большие неполярные замещающие группы, которые обеспечивают хорошую растворимость соли в органических растворителях. Наиболее типичными примерами являются ионы тетраалкиламмония и тетраалкилфосфония, например, тетраалкиламмонийхлорид или бромид.

Термин "палладиевый катализатор" относится к реагенту, который является источником палладия с зарядом, равным 0 (Pd(0)). Подходящие источники Pd(0) включают, но без ограничения, палладий(0) бис(дибензилидинацетон) и ацетат палладия (II).

Термин "галогенирующий реагент" относится к реагенту, который может обеспечить целевой молекуле электрофильный источник галогена.

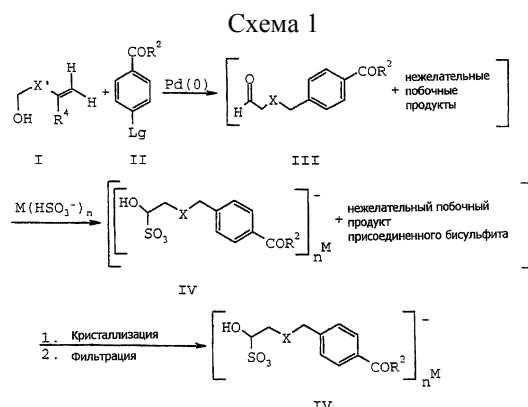
Типичные галогенирующие реагенты включают, но без ограничения, хлорид, бромид или иодид бензолселенинила, тионилбромид или хлорид, дибромбарбитуровую кислоту, N-бром-, N-иод- и N-хлорсукцинимид, элементарный хлор, элементарный бром (и комплексы брома, например, бромдиоксановый комплекс) и элементарный иод и подобные соединения.

Термин "термодинамическое основание" относится к основанию, которое предусматривает обратимое депротонирование кислого субстрата или является протонной ловушкой для таких протонов,

которые могут быть получены в виде побочных продуктов данной реакции, и является достаточно реакционноспособным для осуществления желательной реакции без значительного осуществления нежелательных реакций. Примеры термодинамических оснований включают, но без ограничения, ацетаты, ацетатдигидраты, карбонаты, бикарбонаты и гидроксиды (например, ацетат, ацетатдигидрат, карбонат, бикарбонат или гидроксид лития, натрия или калия), три-(C₁-C₄-алкил)амины или содержащие азот ароматические гетероциклы (например, имидазол и пиридин).

Термин "подходящий растворитель" относится к любому растворителю или смеси растворителей, которые являются инертными по отношению к протекающей реакции и которые в достаточной степени растворяют реагенты, обеспечивая тем самым среду, в которой происходит желательная реакция.

Соединения формулы IV могут быть получены новым способом, показанным ниже на схеме 1, где Lg является уходящей группой, R⁴ является водородом или C₁-C₄-алкилом и X' является C₁-C₄-алкидилом; при условии, что если X' не является связью, тогда альфа-углерод спирта должен быть группой -CH₂- и n, R² и X являются такими, как они определены выше для формулы IV.



Смесь, содержащая соединение формулы III, может быть получена растворением или суспендированием соединения формулы II в соответствующем растворителе в присутствии подходящего термодинамического основания и катализатора фазового переноса, необязательно в присутствии хлорида с катионом металла, и добавлением соединения формулы I и палладиевого катализатора. После добавления всех реагентов можно осуществить реакцию при температурах в диапазоне от, по меньшей мере, около 0°C до около 100°C. Когда в соединениях формулы II Lg является бромидом, реакцию смесь следует нагреть, по меньшей мере, до около 50°C, более предпочтительно, по меньшей мере, до около 60°C и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, до 65°C в течение времени от около 8 до около 24 ч. Когда Lg является иодидом, реакция протекает более энергично, таким образом, диапазон температур от 0 до около 25°C является типичным диапазоном температур, при этом предпочтительной температурой реакции является комнатная температура. Реакция предпочтительно протекает в течение времени от 8 до около 10 ч.

Подходящие растворители для этой реакции включают, но без ограничения, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, N,N'-диметилимидазол, простой диэтиловый эфир, диметоксиэтан, диоксан, ацетонитрил, их смеси и т.д. Предпочтительным термодинамическим основанием обычно является ацетат щелочного металла и в особенности предпочтительным основанием является ацетат лития. Однако когда Lg является бромом, предпочтительным основанием является дигидрат ацетата лития. Вообще предпочтительным растворителем является диметилформамид или диметилацетамид. Предпочтительным катализатором фазового переноса обычно является тетрабутиламмонийбромид. Предпочтительным палладиевым катализатором обычно является ацетат палладия (II). Хотя это и не является необходимым, для получения максимального выхода желательного продукта формулы III предпочтительно применяется хлорид щелочного металла. Предпочтительным хлоридом, содержащим катион металла, является хлорид лития. Предпочтительными соединениями формулы I являются такие, где R⁴ является водородом и X' является связью, -CH₂- или -CH₂CH₂-. В соединениях формулы II Lg предпочтительно является бромом, иодом или трифторметилсульфонилокси. Наиболее предпочтительной группой Lg является иод. Наиболее предпочтительным соединением формулы I является 3-бутенол.

Обычно применяются следующие количества предпочтительных реагентов относительно соединений формулы II:

термодинамическое основание: от 1,0 до около 3,0, предпочтительно от около 1,05 до около 1,3 эквивалентов;

хлорид с катионом металла: от 0 до около 4, предпочтительно от около 2,8 до около 3,2 эквивалентов;

катализатор фазового переноса: от 0 до около 3,0, предпочтительно от 0,4 до около 0,6 эквивалентов и

палладиевый катализатор: от 0,015 до около 0,1, предпочтительно от около 0,02 до около 0,03 эквивалентов.

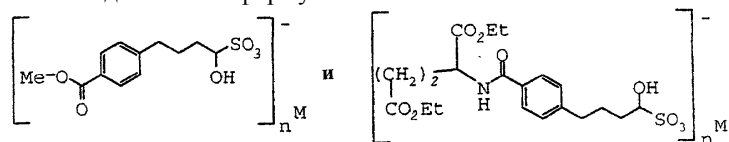
Соединение формулы I: от 1,0 до около 2,0, предпочтительно от около 1,1 до около 1,3 эквивалентов.

Обсужденная выше реакция приводит к получению смеси продуктов, которая включает соединение формулы III, которое может быть выделено, но предпочтительно оно затем взаимодействует, как показано на схеме 1. Значительная очистка соединения формулы III или отделение от нежелательных побочных продуктов перед протеканием следующей новой стадии не являются необходимыми. Перед протеканием следующей стадии предпочтительно осуществляют лишь обычную экстракцию с применением не смешивающегося с водой растворителя и последующую фильтрацию палладиевого катализатора. Подходящие для экстракции растворители включают, но без ограничения, метилхлорид, хлороформ, метилацетат, тетрагидрид углерода, их смеси и побочные растворители. Предпочтительным растворителем является обычно этилацетат.

К фильтрату органического экстракта, полученному из вышеуказанной смеси, (смесь, которая содержит соединение формулы III и побочные продукты) может быть добавлен реагент бисульфит металла формулы $M(HSO_3)_n$. Для этой реакции в качестве соразтворителей обычно добавляют также низший спирт, предпочтительно этанол 5%, денатурированный метанолом, (3А-этанол) или этанол 0,5%, денатурированный толуолом, (2В-3 спирт) и воду. Объем добавленного этанола предпочтительно примерно равен объему первоначально присутствующего этилацетата, тогда как объем воды в смеси пропорционален объему денатурированного спирта, предпочтительно при отношении около 1:5. Подходящие металлбисульфитные реагенты включают, но без ограничения, бисульфит натрия ($NaHSO_3$), бисульфит калия ($KHSO_3$), бисульфит лития ($LiHSO_3$) и бисульфит магния ($Mg(HSO_3)_2$). Предпочтительным металлбисульфитным реагентом является бисульфит натрия. Количество применяемого металлбисульфитного реагента обычно находится в диапазоне от около 0,85 эквивалентов до около 1,2 эквивалента относительно соединения формулы III. Предпочтительное количество металлбисульфитного реагента составляет обычно от около 0,90 до 1,1 и наиболее предпочтительно от около 0,95 до 1,0 эквивалента. Реакцию можно осуществлять в течение времени от 2 до около 15 ч в диапазоне температур от комнатной температуры до около 55°C. Реакцию предпочтительно осуществляют в течение времени между 2 и 5 ч при температуре между около 35°C и около 50°C.

Когда реакция завершается, в зависимости от состава смеси, которая содержала соединение формулы III, получают различные количества разных сульфокислотных солей, содержащих катион металла. Основным компонентом является соль сульфокислоты с катионом металла формулы IV. Обычно соединение формулы IV, являющееся основным компонентом, будет высасываться из полученной смеси самопроизвольно, но когда спонтанная кристаллизация не происходит, посредством тщательного регулирования объемов растворителя вызывают кристаллизацию основного компонента. Для ускорения осаждения основного компонента, являющегося солью сульфокислоты с катионом металла, количество этилацетата относительно этанола и воды обычно увеличивают. Такой способ регулирования объемов растворителя хорошо известен специалистам в данной области. После осаждения желательный основной компонент, являющийся солью сульфокислоты с катионом металла формулы IV, может быть затем собран посредством фильтрации.

Предпочтительными соединениями формулы IV являются



Применение вышеприведенных химических реакций и методик дает возможность осуществить синтез соединений формулы IV, которые включают, но без ограничения:

натриевую соль 1-гидрокси-3-(4-карбометоксифенил)пропансульфокислоты;

калиевую соль 1-гидрокси-3-(4-карбоэтоксифенил)пропансульфокислоты;

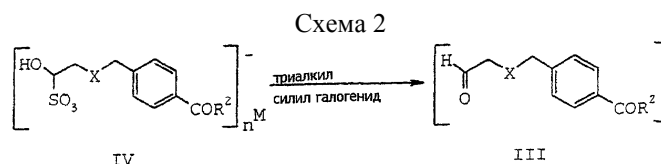
литиевую соль 1-гидрокси-2,3-диметил-4-(4-карбометоксифенил)бутансульфокислоты;

диметиловый эфир N-(4-[натриевая соль 3-гидрокси-3-сульфокислоты)пропил]бензоил)-L-глутамовой кислоты;

диэтиловый эфир N-(4-[(калиевая соль 3-гидрокси-3-сульфокислоты)пропил]бензоил)-L-глутамовой кислоты;

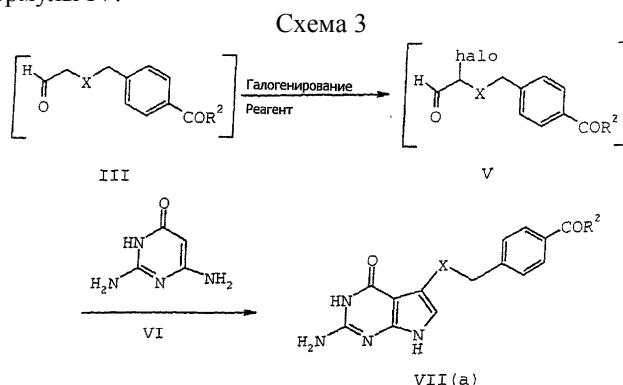
дипропиловый эфир N-(4-[литиевая соль 1,2-диметил-4-гидрокси-4-сульфокислоты)бутил]бензоил)-L-глутамовой кислоты.

Из соединений формулы IV посредством нового способа, показанного ниже на схеме 2, где M, n, R² и X являются такими, как они определены для формулы IV, могут быть получены соединения формулы III.

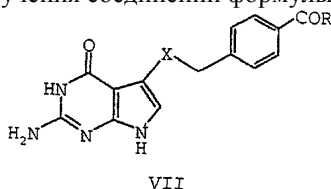


Соединения формулы IV могут быть превращены в альдегиды формулы III растворением или суспендированием соединения формулы IV в подходящем растворителе и добавлением триалкилсилилгалогенида. Подходящие растворители включают, но без ограничения, ацетон, тетрагидрофуран, простой диэтиловый эфир, метиленхлорид, метилацетат, этилацетат, хлороформ, их смеси и подобные соединения. Предпочтительным растворителем обычно является ацетонитрил. Было найдено, что выходы этой реакции могут быть увеличены путем дегазации раствора, содержащего соединение формулы IV, инертным газом перед добавлением триалкилсилилхлорида. Обычно в качестве инертного газа применяется азот. Предпочтительным триалкилсилилгалогенидом обычно является триметилсилилхлорид. Триалкилсилилгалогенид обычно применяется в стехиометрическом избытке. Так например, триалкилсилилгалогенид обычно применяется в количестве, в 2-4 раза превышающем стехиометрически необходимое количество этого реагента относительно соединения формулы IV. Предпочтительным является обычно применение от 2,7 до 2,9 избытков против стехиометрии. Смесь обычно подвергают взаимодействию в течение времени от около пятнадцати минут до около одного часа. Реакцию обычно осуществляют при повышенной температуре, составляющей, по меньшей мере, около 30°C, предпочтительно, по меньшей мере, около 40°C, более предпочтительно, по меньшей мере, около 50°C и наиболее предпочтительно смесь подвергают взаимодействию при температуре между около 60 и 70°C.

Хотя выделение и очистка соединений формулы III, образованных посредством нового способа настоящего изобретения, является возможной, эти соединения обычно не подвергают значительной очистке, а вместо этого превращают в соединения 5-замещенного пирроло[2,3-d]пиримидина формулы VII(a) посредством способа, показанного ниже на схеме 3, где R² и X являются такими, как они определены выше для формулы IV.



Соединения формулы V могут быть получены добавлением галогенирующего реагента к раствору, содержащему соединение формулы III, полученное, как описано на схеме 2. Добавление можно осуществить при температуре реакции от 60 до 70°C, которая является предпочтительной для предыдущей реакции, но перед добавлением галогенирующего реагента реакционную смесь предпочтительно охлаждают. Добавление галогенирующего реагента можно осуществить при температуре от 0 до 60°C, но было найдено, что предпочтительная температура добавления составляет от около 35 до около 45°C. Сразу же после добавления галогенирующего реагента полученную смесь перемешивают в течение времени от около 5 мин до около 2 ч. Обычно время реакции галогенирования составляет от около 5 мин до около 1 ч, но ее предпочтительно осуществляют в течение 20 мин или менее. Предпочтительным галогеновым заместителем в соединениях формулы V является бром и предпочтительным галогенирующим реагентом обычно является элементарный бром. Сразу же после завершения реакции реакционную смесь можно погасить добавлением водного раствора известного поглотителя галогена, например бисульфита натрия. Соединение формулы V может быть затем экстрагировано в подходящий не смешивающийся с водой органический растворитель. Этот раствор, который содержит соединение формулы V, имеет высокую степень чистоты и может быть непосредственно использован для получения соединений формулы VII(a) или соединений формулы VII



и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов посредством методик, описанных в патенте США 5416211, описание которого включено в эту заявку в качестве ссылки.

Когда любое из соединений формулы II, IV, V, VII или VII(a) содержит защитные группы для карбокси, они могут быть удалены хорошо известными в данной области способами. Многочисленные реакции для введения и удаления защитных групп для карбокси, рассматриваемые в объеме данного изобретения, описаны в ряде учебников, включающих, например: The Peptides, Vol. I, Schroeder and Lubke, Academic Press [London and New York, 1965] и процитированную выше ссылку Greene. Способы удаления предпочтительных защитных групп для карбокси, в особенности метильной и этильной, по существу являются такими, как они описаны ниже в примерах 5 и 7.

Когда в соединениях формулы VII R является $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{R}^1)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ или когда в соединениях формулы II, IV, V или VII (a) R^2 является $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$, группа R или R^2 может быть введена в любое удобное место в синтезе. Так например, остаток глутамовой кислоты может быть введен после реакций схем 1-3 по существу таким образом, как это описано ниже в примерах 5 и 6. В альтернативном варианте коммерчески доступный диалкиловый эфир глутамовой кислоты формулы $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ может быть соединен перед последующей реакцией на схеме 1 с коммерчески доступной п-галогенбензойной кислотой.

Оптимальное время осуществления реакций схем 1-3 может быть определено путем контроля хода реакции общепринятыми хроматографическими методами. Выбору реакционного растворителя обычно не придается значения до тех пор, пока применяемый растворитель является инертным по отношению к протекающей реакции и в достаточной степени растворяет реагенты, обеспечивая тем самым среду, в которой происходит желательная реакция. Если не указано иначе, все описанные здесь реакции предпочтительно проводят в инертной атмосфере. Предпочтительной инертной атмосферой является азот.

В способе получения новых соединений формулы IV очистка соединений формулы III, образованных сочетанием алкенола с арилгалогенидом, значительно упрощена. Способ, показанный на схеме 2, является ранее неизвестным способом получения альдегидов из солей сульфокислоты с катионом металла. Ожидается, что такое превращение является общепригодным и обеспечивает больше возможности в общих способах синтеза. Что же конкретно касается данного случая, то превращение обеспечивает селективное получение соединений формулы III с высокой степенью чистоты. Кроме того, соединения формулы IV, которые можно рассматривать в контексте этого изобретения как аналогия альдегида, являются стойкими, обычно кристаллическими материалами, которые можно подвергнуть очистке, хранению и получить крупномасштабным способом. Таким образом, коммерческие способы, для которых необходимы альдегиды формулы III или подобные альдегиды, могут быть упрощены за счет применения способа настоящего изобретения, в котором осуществляется их получение.

Следующие примеры служат только для целей иллюстрации и ни в коей мере не ограничивают объем изобретения. Термины и сокращения, применяемые в настоящих примерах, имеют общепринятые значения, если не указано иным образом. Так например, "°C", "N", "ммоль", "г", "д", "мл", "M", "ВЭЖХ", "¹H-ЯМР", "¹³C-ЯМР" и "об." относятся соответственно к градусам Цельсия, нормальности, миллимолю или миллимолям, грамму или граммам, плотности, миллилитру или миллилитрам, молярности, высокоэффективной жидкостной хроматографии, протонному ядерному магнитному резонансу, ¹³C ядерному магнитному резонансу и количеству в мл/г относительно исходного вещества. Кроме того, представляют интерес только перечисленные для инфракрасного спектра максимальные значения поглощения, а не все наблюдаемые максимальные значения.

Примеры

Пример 1. 4-(4-Карбометоксифенил)бутаналь.

Для опытов далее использовали смолу Deloxan® THP тип 2, которую предварительно обработали путем ее смешивания с изопро-пиловым спиртом (2,0 об., 20 мл) и промывки этилацетатом (4,0 об., 40 мл). Суспензию, состоящую из органического слоя и смолы, перед последующим применением, которое описано ниже, подвергли фильтрации.

К диметилформамиду (698 мл) добавили 4-бромбензойную кислоту, сложный метиловый эфир (60,0 г, 279,00 ммоль), дигидрат ацетата лития (31,31 г, 306,90 ммоль) и тетрабутиламмонийхлорид (41,22 г, 131,49 ммоль). Полученный раствор дегазировали продувкой азота под поверхность. Добавили 3-бутен-1-ол (24,19 г, 28,81 мл, 334,81 ммоль) и ацетат палладия, (1,57 г, 6,98 ммоль) и реакционную смесь нагрели при перемешивании в течение примерно 10 ч до 65°C. Израсходование исходного материала, которое показала ВЭЖХ, (с обращенной фазой, буферный раствор 60% ацетонитрил: 2,5% уксусная кислота) указало на завершение реакции (менее чем 0,4% 4-бромбензойной кислоты, остаток метилового эфира). Реакционную смесь охладили до 25-30°C и добавили воду (700 мл) и этилацетат (700 мл). Реакционную смесь перемешали в течение 10 мин и обеспечили разделение слоев. Органический слой отделили и удержали, а водный слой дополнительно два раза экстрагировали этилацетатом (720 мл). Этилацетатные промывки соединили с первоначальным, органическим слоем и объединенные органические слои промывали рассолом (350 мл). Для удаления элементарного палладия органический слой фильтровали и суспендировали с применением смолы Deloxan® THP II (масса в сухом состоянии 3

г) в течение 45 мин. Названное соединение получили в виде раствора в этилацетате, выход составил ~ 87%. Для характеристики продукта небольшое количество этилацетата концентрировали.

Аналитические данные:

^1H -ЯМР: (d_6 -ДМСО) δ 9,65 (триплет, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,86 (дуплет, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,32 (дуплет, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,82 (синглет, 3H), 2,63 (триплет, $J = 7,7$ Гц, 2H), 2,43 (триплет-дуплет, $J = 7,4, 1,5$ Гц, 2H), 1,82 (мультиплет, 2H).

^{13}C -ЯМР: (d_6 -ДМСО) δ 203,1, 166,2, 147,4, 129,3, 128,7, 127,4, 51,9, 42,4, 34,3, 23,0.

Пример 2. Натриевая соль 1-гидрокси-4-(4-карбометоксифенил)бутансульфокислоты.

Этилацетатные экстракты из примера 1 концентрировали в вакууме при температуре около 37°C до 3,6 об. (8,7 мл). Добавили 3А спирт (3 об., 7,2 мл) и воду (0,63 об., 1,51 мл) и затем бисульфит натрия (1,04 г, 10,03 ммоль). Реакционную смесь перемешали в течение примерно 8 ч. Через 10 мин началась кристаллизация сульфокислоты. Завершение реакции определили анализом ^1H ЯМР фильтрата реакционной смеси. Полученную белую суспензию фильтровали, при этом получили названное соединение (2,78 г, 8,98 ммоль) в виде белого кристаллического твердого вещества с выходом 80%. Фильтровальный осадок промыли этанолом (1,8 об.) и сушили в вакууме при 40°C. Анализ методом ЯМР не показал наличие изомерных примесей.

Аналитические данные:

^1H -ЯМР: (d_6 -ДМСО) δ 7,86 (дуплет, $J = 8,27$ Гц, 2H), 7,32 (дуплет, $J = 8,27$ Гц, 2H), 5,33 (дуплет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 3,84 (мультиплет, 1H), 3,81 (синглет, 3H), 2,63 (мультиплет, 2H), 1,75 (мультиплет, 1H), 1,73 (мультиплет, 1H), 1,61 (мультиплет, 1H), 1,48 (мультиплет, 1H).

^{13}C -ЯМР: (d_6 -ДМСО) δ 166,2, 148,3, 129,2, 128,7, 127,1, 82,7, 51,9, 35,1, 31,2, 27,2.

Инфракрасная спектроскопия: (фракция в виде гранулы с KBr) 3237, 2962, 2930, 2889, 1726 cm^{-1} .

Пример 3. 1-Гидрокси-2-бром-4-(4-карбометоксифенил)бутаналь.

В 50 мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, добавили продукт присоединения бисульфита натрия к метиловому эфиру 4-(4-оксобутил) бензойной кислоты (3,10 г, 10 ммоль), ацетонитрил (14 мл) и хлортриметилсилан (3,6 мл, 28 ммоль). В течение пяти минут барботировали азотный газ и затем смесь нагрели в 60°C бане под азотом в течение одного часа. В этот момент времени смесь стала светло-желтой. Затем смесь охладили до 5°C и добавили бром (0,5 мл, 9,7 ммоль). Через 1 мин коричневатый цвет брома исчез, и появившиеся видимые твердые частицы обесцветились. Смесь удалили из охлаждающей ванны и перемешали в течение еще 2 ч. Для удаления/гашения оставшегося брома добавили воду (14 мл) и бисульфит натрия (0,14 г) и полученную смесь перемешали в течение 1 ч. Затем смесь разделили между метиленхлоридом (14 мл) и дополнительными 7 мл воды. Отделили органическую фазу и отогнали на ротаторном испарителе до тех пор, пока осталось 26 мл. Оставшиеся 26 мл представляли собой названное вещество, которое не подвергали дополнительной очистке или выделению перед последующей реакцией, как описано ниже в примере 4. Для характеристики продукта небольшое количество раствора метиленхлорида концентрировали.

Аналитические данные:

^1H -ЯМР: (CDCl_3) δ 9,40 (дуплет, 1H), 7,95 (дуплет, 2H), 7,26 (дуплет, 2H), 4,15 (тройной дуплет, 1H), 3,88 (синглет, 3H), 2,89 (мультиплет, 1H), 2,79 (мультиплет, 1H), 2,35 (мультиплет, 1H), 2,21 (мультиплет, 1H).

^{13}C -ЯМР: (CDCl_3) δ 191,4, 166,8, 145,1, 129,9, 128,5, 128,5, 54,4, 52,0, 32,7, 32,6.

Пример 4. Сложный метиловый эфир 4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил] бензойной кислоты.

К 2,4-диамино-6-гидроксипиримидину (1,26 г, 10 ммоль), ацетату натрия (1,68 г, 20 ммоль) и воде (23 мл) добавили 26 мл органического слоя из примера 3, который содержит 1-гидрокси-2-бром-3-(4-карбометоксифенил)бута-наль. В реакционную смесь в течение 5 мин барботировали азот. Смесь нагревали под азотом при 40°C в течение 2 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, фильтровали и собранные твердые частицы промыли 23 мл смеси ацетонитрила и воды при соотношении компонентов в смеси 1:1. Фильтровальный осадок сушили, при этом получили 1,47 г светло-желтых игольчатых кристаллов. Анализ показал, что общий выход в примерах 3 и 4 составил 45%, и полученное названное соединение имело степень чистоты 94,8%, как было определено ВЭЖХ (с обращенной фазой, буферный раствор метанола с градиентом от 50 до 30% и 20 mM первичного кислого фосфата калия или первичного кислого фосфата аммония).

Аналитические данные:

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) δ 10,66 (синглет, 1H), 10,23 (синглет, 1H), 7,84 (дуплет, 2H), 7,32 (дуплет, 2H), 6,31 (синглет, 1H), 6,08 (синглет, 2H), 3,80 (синглет, 3H), 2,98 (двойной дуплет, 2H), 2,86 (двойной дуплет, 2H).

^{13}C -ЯМР (d_6 -ДМСО) δ 166,3, 159,4, 152,3, 151,3, 148,4, 129,2, 128,7, 127,1, 117,6, 113,6, 98,8, 52,0, 36,3, 27,9.

Пример 5. 4-[2-(2-Амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил] бензойная кислота.

В колбу загрузили 13,0 г 4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензойной кислоты, сложный метиловый эфир и 150 мл 2N водного раствора гидроксида натрия. Осуществили перемешивание и суспензию нагрели до 40°C. Реакцию контролировали посредством ВЭЖХ (с обращенной фазой, буферный раствор метанола с градиентом от 50 до 30% и 20мМ первичного кислого фосфата калия или первичного кислого фосфата аммония). К раствору добавили 3А спирт (230 мл) и затем в раствор внесли затравку 4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил)этил]бензойной кислоты (полученной в соответствии с процедурой патента США № 5416211). С помощью бн. хлористо-водородной кислоты (48,5 мл) рН раствора установили равным 4,4. Отфильтровали твердые частицы и промыли 30 мл смеси воды и 3А спирта при соотношении компонентов в смеси 1:1. Твердые частицы сушили в вакууме при 50°C. Извлекли 10,84 г названного соединения.

Аналитические данные:

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 10,66 (шир. синглет, 1H), 10,33 (шир. синглет, 1H), 7,83 (дуплет, 2H), 7,30 (дуплет, 2H), 6,31 (синглет, 1H), 6,17 (шир. синглет, 2H), 2,97 (мультиплет, 2H), 2,85 (мультиплет, 2H).

¹³C-ЯМР (d₆-DMCO) δ 167,6, 159,5, 152,4, 151,4, 147,9, 129,4, 128,6, 128,4, 117,7, 113,6, 98,8, 36,4, 28,0.

Пример 6. Соль п-толуолсульфокислоты и диэтилового эфира N-(4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил)-L-глутамовой кислоты.

50 мл колбу с механической мешалкой, термометром и держателем для азота загрузили 1,93 г (скорректировали для анализа) 4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил)этил]бензойной кислоты (2,5 г, концентрация 77%) и 13,5 мл диметилформамида. Суспензию перемешали в течение 15 мин и добавили 1,94 г N-метилморфолина (2,9 экв.). Смесь охладил до 5°C применением водяной бани со льдом и сразу же добавили хлордиметокситриазин (1,46 г, 1,28 экв.). Смесь перемешали в течение 40 минут и сразу же добавили диэтиловый эфир L-глутамовой кислоты (1,99 г, 1,28 экв.). Обеспечили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Реакцию контролировали посредством ВЭЖХ (с обращенной фазой, буферный раствор ацетонитрила с градиентом от 20 до 46% и 0,5% уксусной кислоты) и завершили в течение 1 часа при 23°C. Реакционную смесь перенесли в 250 мл колбу Эрленмейера, содержащую 36 мл деионизированной воды и 18 мл метиленхлорида. Реакционную колбу промыли 18 мл метиленхлорида, который добавили в колбу Эрленмейера. Смесь перемешали в течение 15 мин и слою разделили. Метиленхлоридный слой концентрировали с применением роторного испарителя при пониженном давлении в бане с температурой 45°C, при этом из 46 г получили 13 г. Концентрат разбавили 55 мл 3А спирта и опять концентрировали до 10 г для удаления метиленхлорида. Концентрат разбавили 3А спиртом до общего объема 60 мл, и полученный раствор нагрели до температуры 70-75°C. В течение 30-90 мин добавили п-толуолсульфокислоту (3,16 г, 2,57 экв.), растворенную в 55 мл 3А спирта. Полученную суспензию в течение 1 ч нагрели в колбе с обратным холодильником. Суспензию охладил до комнатной температуры и фильтровали с применением 7 см воронки Бюхнера. Фильтровальный осадок промыли 25 мл этанола и сушили всю ночь в вакууме при температуре 50°C, при этом получили 3,66 г названного соединения с концентрацией 95%.

Аналитические данные:

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 11,59 (шир. синглет, 1H), 11,40 (синглет), 8,66 (дуплет, 1H), 7,88 (шир. синглет, 1H), 7,79 (дуплет, 2H), 7,58 (дуплет, 2H), 7,29 (дуплет, 2H), 7,16 (дуплет, 2H), 6,52 (синглет, 1H), 4,42 (мультиплет, 1H), 4,09 (кв., 2H), 4,03 (кв., 2H), 2,94 (мультиплет, 2H), 2,89 (мультиплет, 2H), 2,43 (мультиплет, 2H), 2,28 (синглет, 3H), 2,08 (мультиплет, 1H), 2,02 (мультиплет, 1H), 1,17 (триплет, 3H), 1,14 (триплет, 3H).

¹³C ЯМР (d₆-DMCO) δ 172,3, 171,9, 166,7, 157,2, 150,6, 145,8, 144,4, 138,6, 138,3, 131,3, 128,4, 128,3, 127,5, 125,6, 119,2, 115,4, 99,1, 60,6, 60,0, 52,0, 35,8, 30,2, 27,2, 25,8, 20,8, 14,1, 14,1.

Пример 7. N-[4-[2-(2-Амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил] бензоил]-L-глутамовая кислота.

В 50 мл колбу Эрленмейера к 1,00 г соли п-толуол-сульфокислоты и диэтилового эфира N-[4-[2-(амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-L-глутамовой кислоты добавили 1н. водный раствор гидроксида натрия (6,7 мл) и полученную смесь перемешали до тех пор, пока растворились все твердые частицы (примерно в течение 20 минут). Раствор стал светло-зеленым. Дополнительно добавили 6-7 мл деионизированной воды и с помощью разбавленной хлористо-водородной кислоты установили рН, равный 2,8-3,1. Полученную суспензию нагрели примерно до 70°C, при этом получили более крупные частицы твердого продукта. Для получения названного вещества твердый продукт фильтровали.

Пример 8. Динатриевая соль N-(4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил)этил]бензоил)-L-глутамовой кислоты.

N-(4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензол)-L-глутамовую кислоту из примера 7 растворили в 3,8 мл воды и 2,2 мл 1н. гидроксида натрия. С применением разбавленной хлористо-водородной кислоты и 1н. гидроксида натрия pH смеси установили равным 7,5-8,5. Раствор нагрели до 70°C и добавили 40 мл 3А спирта. Раствор охладили до комнатной температуры, во время охлаждения суспензия загустела. Твердые частицы фильтровали и промыли смесью этанола и воды при соотношении компонентов смеси 4:1. Твердые частицы сушили в вакуумной печи при 50°C. Извлекли 640 мг названного соединения в виде твердого вещества.

Аналитические данные:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7,67 (дуплет, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (дуплет, J = 7, 8 Гц, 2H), 6,30 (синглет, 1H), 4,09 (мультиплет, 1H), 2,88 (мультиплет, 2H), 2,83 (мультиплет, 2H), 2,05-1,71 (мультиплет, 4H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 179,9, 176,9, 167,1, 160,8, 152,9, 151,7, 146,7, 132,6, 129,4, 127,9, 118,7, 115,2, 99,5, 56,1, 36,8, 35,3, 30,1, 28,4.

Пример 9. Натриевая соль 1-гидрокси-4-(L-N-[1,3-дикарбоэтоксипропил]бенз-4-амид)бутансульфонокислоты.

Соединили вместе L-N-[1,3-(дикарбоэтоксипропил)-4-иодбензамид (10,00 г, 23,1 ммоль), хлорид лития (2,937 г, 69,3 ммоль), ацетат лития (2,592 г, 25,4 ммоль), тетрабутиламмонийхлорид (3,412 г, 11,55 ммоль) и диметилформамид (57,7 мл). Смесь основательно продули азотом. Добавили 3-бутен-1-ол (1,998 г, 27,7 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,130 г, 0,577 ммоль). Смесь нагрели до 60°C под атмосферой азота в течение 24 ч. В этот момент ВЭЖХ (с обращенной фазой, буферный раствор 60% ацетонитрил: 2,5% уксусная кислота) указала на завершение реакции. Реакционную смесь разделили между этилацетатом (58 мл) и водой (58 мл). Слои разделили. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (58 мл на экстракцию). Органические слои соединили и промыли рассолом (30 мл). Полученный органический слой концентрировали до 25 мл. Добавили этилацетат (15 мл), воду (3,25 мл) и бисульфит натрия (0,636 г, 6,11 ммоль). Смесь перемешали при 25°C в течение 16 ч. Добавили ацетон (75 мл). Осадок продукта собрали фильтрацией и сушили в вакуумной печи, при этом получили 1,59 г названного соединения. Выход: 48,6%.

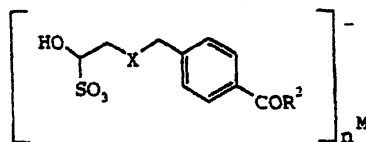
Пример 10. Диэтиловый эфир N-(4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил)этил]бензоил)-L-глутамовой кислоты.

В 25 мл круглодонной колбе при перемешивании магнитной мешалкой соединили натриевую соль 1-гидрокси-4-(L-N-[1,3-дикарбоэтоксипропил]бенз-4-амид)бутансульфонокислоты (0,922 г, 2,0 ммоль), ацетонитрил (5 мл) и триметилсилилхлорид (0,72 мл). Смесь в течение 5 мин продули азотом и затем в течение 1 ч нагрели до 60°C. Температуру установили равной 40°C и добавили бром (98 мкл, 1,9 ммоль). ¹H-ЯМР ясно показал превращение в α-бромидное промежуточное соединение. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и промыли 1% водным раствором бисульфита натрия (2,5 мл). Органическую фазу отогнали, получив при этом масло. Добавили 2,4-диамино-6-гидрокси-пиримидин (300 мг, 2,4 ммоль), ацетат натрия (500 мг), воду (5 мл) и ацетонитрил (5 мл). Смесь нагрели при 40°C в течение 6 ч. Верхнюю органическую фазу собрали и концентрировали до получения масла (450 мг). ¹H-ЯМР и ВЭЖХ (с обращенной фазой, буферный раствор ацетонитрила с градиентом от 20 до 46% и 0,5% уксусной кислоты) подтвердили, что масло преимущественно представляло названное соединение.

Настоящее изобретение описано подробно, включая его предпочтительные варианты. Однако следует понимать, что специалисты в данной области при прочтении настоящего описания могут осуществить различные модификации и/или усовершенствования, которые входят в область и объем изобретения, который изложен в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IV



IV

где М является катионом металла;

n равно 1 или 2;

R² является NHCH(CO₂R³)CH₂CH₂CO₂R³ или OR³;

R³ независимо в каждом случае является карбоксизащитной группой и

X является связью или C₁-C₄-алкдиолом.

2. Соединение по п.1, где X является связью, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

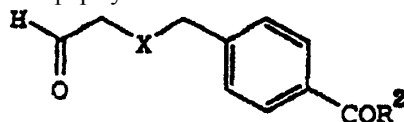
3. Соединение по п.2, где X является $-\text{CH}_2-$.

4. Соединение по п.1, где M является катионом щелочного металла, n равно 1 и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

5. Соединение по п.4, где щелочным металлом является натрий.

6. Соединение по п.1, где M является натрием, n равно 1, X является $-\text{CH}_2-$ и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

7. Способ получения соединения формулы III

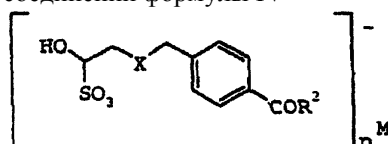


III

где R^2 является $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 ;

R^3 независимо в каждом случае является карбоксизащитной группой и X является связью или C_1 - C_4 -алкдилом,

включающий взаимодействие соединений формулы IV



IV

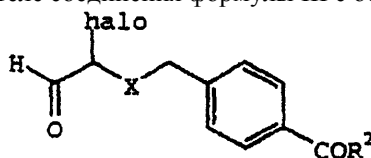
где X и R^2 являются такими, как они определены выше для формулы III;

M является катионом металла и n равно 1 или 2;

с триалкилсилилгалогенидом в растворителе,

где способ дополнительно включает

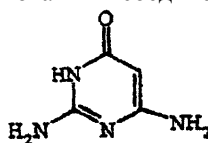
а) галогенирование в растворителе соединения формулы III с образованием соединения формулы V



V;

где R^2 и X являются такими, как они определены выше для формулы III, и галоген является хлоридом, бромидом или иодидом,

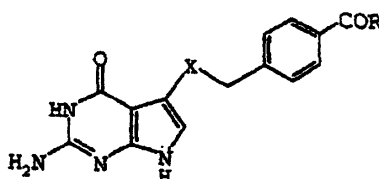
б) добавление к продукту стадии а) основания и соединения формулы VI



VI;

с) необязательное удаление карбоксизащитной группы из продукта стадии б) и

д) необязательное превращение в соль продукта стадии б) или стадии с) с образованием соединения формулы VII



VII

где R является $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{R}^1)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ или OR^1 и R^1 независимо в каждом случае является водородом или карбоксизащитной группой,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

8. Способ по п.7, где соединение формулы IV является соединением, в котором X является связью, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

9. Способ по п.8, где X является $-\text{CH}_2-$.

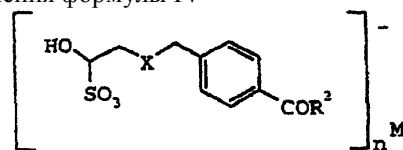
10. Способ по п.7, где соединение формулы IV является соединением, в котором M является катионом щелочного металла, n равно 1 и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

11. Способ по п.10, где щелочным металлом является натрий.

12. Способ по п.7, где растворителем является ацетонитрил, триалкилсилилгалогенидом является триметилсилилхлорид и реакцию осуществляют при температуре между 50 и 70°C.

13. Способ по п.12, где соединение формулы IV является соединением, в котором M является натрием, n равно 1, X является $-\text{CH}_2-$ и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

14. Способ получения соединения формулы IV



IV

где M является катионом металла;

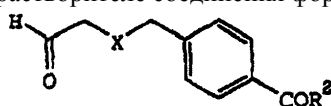
n равно 1 или 2;

R^2 является $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 ;

R^3 независимо в каждом случае является карбоксизащитной группой и

X является связью или C_1 - C_4 -алкдиолом,

включающий взаимодействие в растворителе соединения формулы III



III

где R^2 и X являются такими, как они определены выше для формулы IV,

с соединением формулы $\text{M}(\text{HSO}_3^-)_n$, где M является таким, как он определен выше для формулы IV, и n равно 1 или 2.

15. Способ по п.14, где соединение формулы III является соединением, в котором X является связью, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

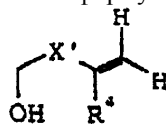
16. Способ по п.15, где X является $-\text{CH}_2-$.

17. Способ по п.16, где соединение формулы $\text{M}(\text{HSO}_3^-)_n$ является соединением, в котором M является катионом щелочного металла и n равно 1, и реакцию осуществляют при температуре между 35 и 50°C.

18. Способ по п.17, где щелочным металлом является натрий.

19. Способ по п.14, где растворителем является смесь этилацетата, 3A-этанола и воды.

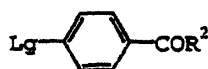
20. Способ по п.14, отличающийся тем, что соединение формулы III получают в растворителе в присутствии палладиевого катализатора и катализатора фазового переноса и необязательно в присутствии хлорида с катионом металла соединения формулы I



I;

где R^4 является водородом или C_1 - C_4 -алкилом и X' является связью или C_1 - C_4 -алкдиолом, при условии, что если X' не является связью, тогда альфа-углерод спирта должен быть группой $-\text{CH}_2-$,

с соединением формулы II



II;

где R^2 является таким, как он определен выше для формулы IV, и Lg является уходящей группой.

21. Способ по п.7, где соединение формулы V является соединением, в котором X является связью, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и R^2 является $\text{NHC}^*\text{H}(\text{CO}_2\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ или OR^3 , где конфигурация атома углерода, обозначенного *, является L-конфигурацией.

22. Способ по п.21, где стадию а) п.7 осуществляют при температуре между 35 и 45°C.

23. Способ по п.21, где соединение формулы VII является соединением, в котором R является $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{R}^1)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$.

24. Способ по п.23, где соединение формулы V является соединением, в котором X является $-\text{CH}_2-$.

25. Способ по п.24, где осуществляют стадию с) п.7 и соединение формулы VII является солью с основанием гидроксидом натрия.

26. Соединение формулы IV по п.1, отличающееся тем, что выбрано из группы, состоящей из
натриевой соли 1-гидрокси-3-(4-карбометоксифенил)пропансульфокислоты;
калиевой соли 1-гидрокси-3-(4-карбоэтоксифенил)пропансульфокислоты;
литиевой соли 1-гидрокси-2,3-диметил-4-(4-карбометоксифенил)бутансульфокислоты;
диметилового эфира N-(4-[(натриевая соль 3-гидрокси-3-сульфокислоты)пропил]бензоил)-L-глутамовой кислоты;
диэтилового эфира N-(4-[(калиевая соль 3-гидрокси-3-сульфокислоты)пропил]бензоил)-L-глутамовой кислоты;
дипропилового эфира N-(4-[(литиевая соль 1,2-диметил-4-гидрокси-4-сульфокислоты)бутил]бензоил)-L-глутамовой кислоты;
по существу такое, как оно было описано выше со ссылкой на любой из примеров.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
