

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034357

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.30

(21) Номер заявки
201790364

(22) Дата подачи заявки
2015.07.29

(51) Int. Cl. C07D 215/42 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНА

(31) PCT/NL2014/050556

(32) 2014.08.12

(33) NL

(43) 2017.07.31

(86) PCT/NL2015/050555

(87) WO 2016/024858 2016.02.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЕЗИМА ФАРМА Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Форд Джон, Серден Йоханнес Паулус
Герард, Ледру Амандин (NL)

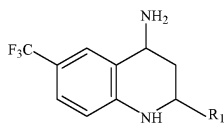
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2007116922
WO-A1-0017164

ANA ESCRIBANO ET AL.: "Design and synthesis of new tetrahydroquinolines derivatives as CETP inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 11, 7 April 2012 (2012-04-07), pages 3671-3675, XP028423341, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.04.042 [retrieved on 2012-04-13] page 3671, right-hand column, last paragraph *Scheme 1*; compounds 13,14,16 -& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ESCRIBANO, ANA ET AL.: "Design and synthesis of new tetrahydroquinolines derivatives as CETP inhibitors", XP002730088, retrieved from STN Database accession no. 2012:630964 abstract

KOUZNETSOV ET AL.: "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 65, no. 14, 4 April 2009 (2009-04-04), pages 2721-2750, XP026001418, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET. 2008.12.059 [retrieved on 2009-03-03] cited in the application *Scheme 19*; page 2729; figure 5 *Scheme 4*; page 2724

(57) Изобретение относится к способу получения синтетических промежуточных соединений формулы I, которые могут быть использованы при получении производных тетрагидрохинолина, обладающих ингибирующим действием против транспортного белка холестерина эфиров (CETP), оказывающих влияние на повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня холестерина ЛПНП, и которые могут быть использованы для лечения и/или предупреждения таких заболеваний, как артериосклеротические заболевания, гиперлипидемия, дислипидемия и т.п.



формула I

B1

034357

034357 B1

Область техники

Изобретение относится к способу получения синтетических промежуточных соединений, которые могут быть использованы при получении производных тетрагидрохинолина, обладающих ингибирующим действием против транспортного белка холестерина эфиров (СЕТР), оказывающих влияние на повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня холестерина ЛПНП, и которые могут быть использованы для лечения и/или предупреждения таких заболеваний как атеросклеротические заболевания, гиперлипидемия, дислипидемия и т.п.

Уровень техники

Перспективные эпидемиологические исследования показали тесную взаимосвязь между уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП) и риском сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [1]. Последующее применение статиновой терапии для снижения таких атерогенных уровней ХсЛПНП привело к заметному снижению связанных с ССЗ осложнений и смертности: снижение ХсЛПНП на каждый 1 ммоль/л приводит к ожидаемому 22% уменьшению событий ССЗ и 10% уменьшению общей смертности [2]. Несмотря на такое впечатляющее преимущество, сохраняется существенное остаточное бремя болезни, которое значительно влияет как на отдельных пациентов, так и на глобальные расходы здравоохранения [3]. Необходимы новые терапевтические средства для дальнейшего снижения остаточного риска ССЗ у пациентов.

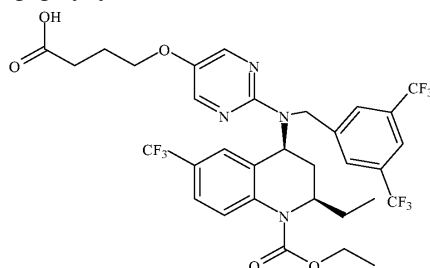
Один из новых подходов, обеспечивающих снижение уровня ХсЛПНП и увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), заключается в ингибировании транспортного белка холестерина эфиров (СЕТР). СЕТР представляет собой белок плазмы, секретируемый, главным образом, печенью и жировой тканью. СЕТР опосредует перенос холестерина эфиров из ЛПВП в частицы, содержащие аполипопротеин В (Апо-В) (главным образом, ЛПНП и липопротеин очень низкой плотности ЛПОНП), в обмене триглицеридов, тем самым снижая содержание холестерина в ЛПВП в пользу его содержания в ЛП(О)НП. Следовательно, ингибирование СЕТР предположительно сохраняет холестерин эфир в ХсЛПВП и снижает содержание холестерина в атерогенной фракции АпоВ.

Несмотря на наличие данных, подтверждающих потенциал ингибирования СЕТР для снижения сердечно-сосудистых осложнений, клиническая разработка ингибиторов СЕТР является непростой. Первое соединение, вышедшее на III фазу клинических испытаний, представляло собой торцетрапиб, который, несмотря на подтвержденную эффективность, был исключен из разработки по соображениям безопасности, включая неожиданное увеличение сердечно-сосудистых событий и летальных исходов при применении в комбинации с аторвастатином, по сравнению с применением только аторвастатина [4].

Другой ингибитор СЕТР, далцетрапиб, который вышел на IIb фазу клинических испытаний, оказался слабым ингибитором, который увеличивает уровень ХсЛПВП на 30-40% с минимальным влиянием на концентрации ХсЛПНП, но не демонстрирует побочных эффектов, характерных для торцетрапиба [11-13]. Недавно разработка далцетрапиба была также прекращена вследствие безрезультатности в испытаниях на III фазе, проводимых с указанным соединением.

В настоящее время клинические испытания III фазы проходят еще два ингибитора СЕТР, анацетрапиб и эвацетрапиб. Однако недостаток применения указанных ингибиторов СЕТР заключается в том, что вследствие относительно высокой дозы, которую необходимо применять для достижения ингибирования СЕТР, могут возникать более разнообразные и сильные побочные эффекты. Это может оказывать отрицательное влияние на физическое самочувствие пациента, а также на соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

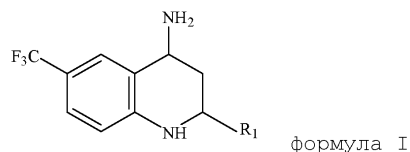
Авторы настоящего изобретения успешно преодолели вышеупомянутые недостатки, обеспечив эффективный и хорошо переносимый ингибитор СЕТР и его фармацевтическую композицию. Указанный ингибитор СЕТР представляет собой производное тетрагидрохинолина, упоминаемое как Соединение А, и имеет следующую структурную формулу:



В клинических испытаниях было показано, что Соединение А (или его соль) является эффективным ингибитором СЕТР. По сравнению с другими известными ингибиторами СЕТР, необходима лишь относительно низкая доза Соединения А для достижения почти полного ингибирования СЕТР. В целом, было доказано, что ежедневное введение дозы, составляющей лишь 2,5 мг Соединения А, является достаточным для достижения почти полного ингибирования СЕТР. Такие дозы являются существенно более низкими, по сравнению с дозами, используемыми для других ингибиторов СЕТР. Кроме того, в клинических испытаниях было показано также, что Соединение А хорошо переносится, и что оно не вызывает тяже-

лых побочных эффектов.

Для получения производных тетрагидрохинолина, таких как Соединение А, использовали промежуточные соединения формулы I

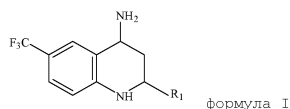


Несмотря на то, что такие типы промежуточных соединений весьма широко используют при получении производных тетрагидрохинолина, таких как Соединение А, известные способы получения таких типов промежуточных соединений, такие как описанью в WO2007/116922, обеспечивают относительно низкий общий выход. Кроме того, необходимо использовать относительно дорогостоящие исходные материалы и катализаторы, такие как (R) -3-аминовалериановая кислота и палладий, соответственно. Кроме того, в известных способах производства возникают проблемы, обусловленные коррозией производственного оборудования под действием остаточного фтора.

Таким образом, существует потребность в эффективном и экономичном способе получения промежуточных соединений формулы I, которые могут быть использованы в дальнейшем получении производных тетрагидрохинолина, обладающих свойствами ингибирования СЕТР, таких как Соединение А.

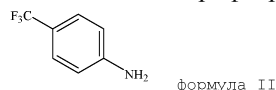
Сущность изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы I или его соли:

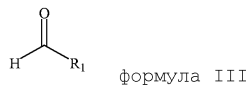


включающий стадии, в которых:

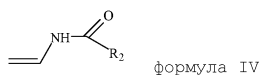
(а) одновременно приводят в контакт 4-аминобензотрифторид формулы II



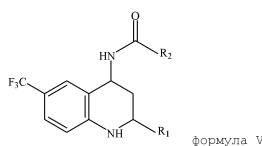
с альдегидом формулы III



и с соединением формулы IV



в присутствии растворителя и одного или более катализаторов с получением соединения формулы V

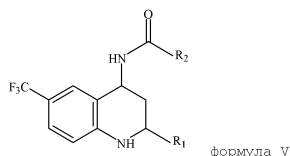


(b) гидролизуют соединение формулы V с получением соединения формулы (I); где перед стадией (b) соединение формулы V выделяют из реакционной смеси, полученной на стадии (а);

R₁ представляет собой CH₂CH₃, и R₂ представляет собой H; и катализатор, используемый на стадии а), представляет собой кислоту, включающей кислоту Бренстеда или кислоту Льюиса.

Способ по настоящему изобретению обеспечивает возможность эффективного получения промежуточных соединений формулы I из относительно недорогих исходных материалов, с меньшим количеством побочных продуктов и с хорошим выходом. Как упомянуто выше, указанные соединения могут быть использованы в дальнейшем получении производных тетрагидрохинолина, таких как Соединение А.

В способе по настоящему изобретению используют так называемую трехкомпонентную реакцию Поварова. Главной стадией указанного способа является образование так называемого продукта Поварова в соответствии с формулой V:



Указанное промежуточное соединение может быть получено из относительно недорогих исходных

материалов и может быть эффективно гидролизовано с получением соединения формулы I.

Определения

Термин "фармацевтически приемлемый" в данном документе имеет обычное значение и относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями млекопитающих, особенно людей, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы/риска.

Термин "соль" в данном контексте имеет обычное значение и включает соли присоединения кислот и оснований.

Термин "лечение" в данном контексте имеет обычное значение и относится к терапевтическому, паллиативному и профилактическому лечению.

Термин "сердечно-сосудистое заболевание" имеет обычное значение и включает артериосклероз, болезнь периферических сосудов, гиперлипидемию, смешанную дислипидемию, бета-липопротеинемию, гипо-альфа-липопротеинемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, семейную гиперхолестеринемию, стенокардию, ишемию, сердечную ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, реперфузионное повреждение, рестеноз после ангиопластики, гипертензию, церебральный инфаркт и церебральный инсульт.

Термин "галоген", "атом галогена" или "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин "алкил" или "алкильная группа" в данном контексте имеет обычное значение и относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 10 атомов углерода, и к циклической насыщенной углеводородной цепи, содержащей от 3 до 10 атомов углерода.

Термин "C₁-C₃ алкил" в данном контексте имеет обычное значение и относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 3 атомов углерода. Примеры таких алкильных групп представляют собой метил, этил, пропил и изопропил.

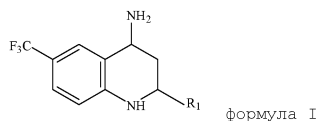
Подробное описание сущности изобретения

Способ получения производных тетрагидрохинолина описан в WO 2007/116922. Несмотря на то, что производные тетрагидрохинолина, такие как Соединение А, могут быть получены указанным выше способом, такой способ обеспечивает низкий выход и высокий уровень нежелательных побочных продуктов. Кроме того, в указанном способе используют дорогостоящие исходные материалы, такие как (R)-3-аминовалериановая кислота. Было обнаружено, что, в частности, получение соединений формулы I (таких как DIAM в упомянутом выше способе) является трудоемким и дорогостоящим.

Для преодоления указанных проблем авторами настоящего изобретения разработан улучшенный способ получения соединений формулы I. Было неожиданно обнаружено, что с помощью так называемой трехкомпонентной реакции Поварова могут быть получены соединения формулы I.

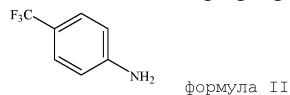
Реакция Поварова представляет собой 3-компонентную реакцию, в которой цис-2-алкил-4-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин получают в ходе одной стереоселективной стадии из анилина, альдегида и енамина (Tetrahedron 2009, 65, 2721). Применение указанной реакции описано в литературе, однако ее применение для получения фармацевтически активных ингредиентов было ограничено по соображениям стабильности при хранении и чистоты продукта.

Таким образом, первый аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы I или его соли:



включающий стадии, в которых:

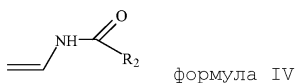
(а) одновременно приводят в контакт 4-аминобензотрифторид формулы II



с альдегидом формулы III

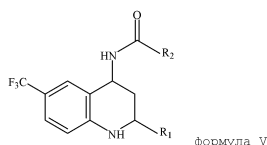


и с соединением формулы IV



в присутствии растворителя и одного или более катализаторов с получением соединения формулы

V



(b) гидролизуют соединение формулы V с получением соединения формулы (I); где перед стадией (b) соединение формулы V выделяют из реакционной смеси, полученной на стадии (a);

R₁ представляет собой CH₂CH₃, и R₂ представляет собой H; и катализатор, используемый на стадии a), представляет собой кислоту, включающей кислоту Бренстеда или кислоту Льюиса.

Способ по настоящему изобретению обеспечивает возможность эффективного получения соединений формулы I из относительно недорогих исходных материалов и с хорошим выходом, без многих нежелательных побочных продуктов.

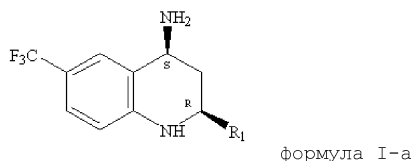
Для получения Соединения А в способе по настоящему изобретению предпочтительно использовать соединения, в которых R₁ представляет собой CH₂CH₃, и R₂ представляет собой H. В таком случае альдегид формулы III представляет собой пропионовый альдегид, и соединение формулы IV представляет собой N-винилформамид.

После осуществления стадии a) и b) предложенного способа получают главное промежуточное соединение формулы I, которое может быть использовано в дальнейшем получении производных тетрагидрохинолина, таких как Соединение А.

Поскольку соединения формулы I являются хиральными, может потребоваться по меньшей мере частичное разделение или очистка различных энантиомеров соединения формулы I. Такое разделение или очистка хорошо известны в данной области техники, и специалистам в данной области техники доступны несколько способов для осуществления такого разделения или очистки.

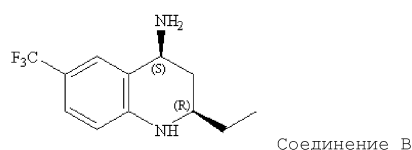
Одним из предпочтительных способов по меньшей мере частичного разделения или очистки различных энантиомеров является применение хиральных расщепляющих реагентов, таких как L-винная кислота или ее производные, такие как ди-п-толуил-L-винная кислота.

Для получения производных тетрагидрохинолина, имеющих свойства ингибирования СЕТР, таких как Соединение А, чаще всего необходимо использовать 2R,4S энантиомеры соединений формулы I. Следовательно, на дополнительной стадии c) способа по настоящему изобретению предпочтительно отделяют 2R,4S-энантиомер формулы I-a



от других стереоизомеров.

В отношении получения Соединения А, предпочтительно отделять от других стереоизомеров Соединение В (также указанное в WO2007/116922 как (2R,4S)-2-этил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-иламин):



Предпочтительно, отделение или очистку соединений формулы I проводят так, что соединение формулы I-a или Соединение В получают с чистотой, т.е. с энантиомерным избытком (э.и.) по меньшей мере 99%, предпочтительно с э.и. по меньшей мере 99,6%, более предпочтительно с э.и. по меньшей мере 99,7%.

После получения указанных соединений они могут быть превращены в производные тетрагидрохинолина, имеющие свойства ингибирования СЕТР, такие как Соединение А, таким же способом, как описан в WO2007/116922.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения стехиометрия в реакции между альдегидным соединением формулы III, амидным соединением формулы IV и 4-аминобензотрифторидом формулы II варьируется в пределах 0,5-5(·)1(·):0,5-1, соответственно.

Выход соединений формулы I также может зависеть от растворителя, используемого на стадии a). Предпочтительно, используемый растворитель представляет собой дихлорметан, ацетонитрил, этилацетат, толуол или их смесь. Если R₁ представляет собой CH₂CH₃, и R₂ представляет собой H, то реакцию на стадии a) предпочтительно проводят в дихлорметане, ацетонитриле или в смеси толуола и дихлорметана.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения катализатор, используемый на стадии a) настоящего изобретения, представляет собой кислоту, предпочтительно кислоту Бренстеда или кислоту Льюиса.

В еще более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения реакцию между альдегидным соединением формулы III, соединением формулы IV и 4-аминобензотрифторидом формулы II проводят в присутствии кислотного катализатора 4-толуолсульфоновой кислоты. Существует несколько режимов добавления, которые могут успешно обеспечивать получение требуемого продукта. Режим одновременного добавления является предпочтительным для предотвращения образования трудно удаляемых связанных с продуктом примесей.

Предпочтительно на стадии а) способа согласно настоящему изобретению смесь 4-аминобензотрифторида формулы II и катализатора одновременно добавляют к объединенной смеси соединения формулы IV и альдегида формулы III.

В альтернативном варианте альдегид формулы III, соединение формулы IV и 4-аминобензотрифторид формулы II сначала смешивают в растворителе согласно настоящему изобретению, а затем приводят указанные соединения в контакт с катализатором.

В альтернативном варианте альдегид формулы III и 4-аминобензотрифторид формулы II сначала растворяют в растворителе согласно настоящему изобретению, затем приводят их в контакт с соединением формулы IV и катализатором согласно настоящему изобретению.

Для дополнительного улучшения выхода и чистоты соединений формулы I, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что предпочтительно выделять соединение формулы V (т.е. продукт Поварова), образованное на стадии (а), из реакционной смеси перед проведением последующей стадии (b).

Предпочтительно, соединение формулы V выделяют до стадии (b) с помощью осаждения и/или фильтрации. Осаждение соединения формулы V из продукта реакции может быть осуществлено посредством добавления неполярного растворителя к указанной реакционной смеси. Предпочтительные неполярные растворители представляют собой гептан, циклогексан или их смесь.

При необходимости очистку осуществляют посредством двухстадийного осаждения с соединением формулы V. Для этого соединение формулы V предпочтительно осаждают на первой стадии с помощью гептана или циклогексана, или их смеси, а затем проводят перекристаллизацию с ацетоном, изопропанолом, этилацетатом или метил-трет-бутиловым эфиром на второй стадии осаждения. Для дополнительного увеличения чистоты соединения формулы V может быть проведено дополнительное осаждение и/или перекристаллизация.

На стадии b) способа по настоящему изобретению соединение формулы V гидролизуют с получением соединения формулы I. Предпочтительно, гидролиз проводят нагреванием смеси, содержащей соединение V, в течение 1-3 часов при температуре 45-80°C в присутствии водного раствора кислоты, предпочтительно хлористо-водородной кислоты.

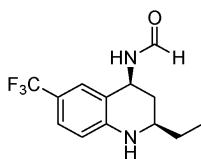
В предпочтительном варианте реализации способа по настоящему изобретению соединение формулы V гидролизуют в присутствии спирта, предпочтительно этанола, и водного раствора кислоты.

Соединение формулы I-а и, в частности, Соединение В предпочтительно используют далее при получении производных тетрагидрохинолина, имеющих свойства ингибирования СЕТР, таких как Соединение А, с применением такого же способа, как описанный в WO2007/116922.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

Примеры

Пример 1. Получение рацемического цис-N-(2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)формамида (продукта Поварова)



Пример 1а. 3-Компонентная реакция Поварова, катализируемая 3 мол.% толуолсульфоновой кислоты (TsOH), с применением одновременного добавления (масштаб 50 г).

В реактор А добавляли пропионовый альдегид (90 г, 5 экв.) и ацетонитрил (50 мл), в реактор В добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (1,77 г, 3% мол.), 4-трифторметиланилин (50 г, 1 экв.) и ацетонитрил (100 мл), и в реактор С добавляли N-винилформамид (26,5 г, 1,2 экв.) и ацетонитрил (100 мл, 2 об.).

Содержимое реактора В и реактора С одновременно добавляли в реактор А в течение ~4 ч, поддерживая температуру содержимого реактора А 20-30°C. После добавления реакционную смесь в реакторе А перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 3 часов. Осадок отфильтровывали и промывали холодным ацетонитрилом (100 мл). Затем твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение 16 ч с получением 31 г продукта Поварова (выход 37%).

Пример 1b. 3-Компонентная реакция Поварова, катализируемая 2% мол. п-толуолсульфоновой кислоты (TsOH), проведенная в дихлорметане в течение ночи (масштаб 100 г).

4-Аминобензотрифторид (100 г, 78 мл, 0,62 моль) растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл) при комнатной тем-

пературе. Добавляли пропионовый альдегид (44,7 мл, 0,62 моль), затем CH_2Cl_2 (200 мл). Прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с получением бледно-желтого раствора имида. Затем реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (300 мл) и охлаждали на льду. К полученному *in situ* раствору имида, как описано выше, одной порцией добавляли N-винилформамид (86,8 мл, 1,24 моль, 2,0 экв.). К реакционной смеси добавляли TsOH (2,36 г, 12,4 ммоль, 2 мол.%) и перемешивали на льду в течение ночи при температуре от 0°C до комнатной температуры. К суспензии добавляли гептан (700 мл). Через 5 мин суспензию фильтровали через стеклянный фильтр с отсосом. Грязновато-белые кристаллы промывали на фильтре гептаном (2×200 мл) с отсосом. Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении при 50°C на ротационном испарителе с получением продукта (99 г, выход 59%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Данные жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХМС) и ^1H -ядерного магнитного резонанса (ЯМР) подтвердили продукт. Затем неочищенное твердое вещество перекристаллизовывали из горячего ацетона. Твердые не растворившиеся вещества удаляли из горячего ацетона фильтрованием. Полученный прозрачный раствор выдерживали при 5°C в течение ночи. Полученную густую суспензию фильтровали через стеклянный фильтр и промывали гептаном (2×200 мл). В результате получали 52,5 г белого твердого вещества (выход 32%). Маточный раствор выпаривали и перекристаллизовывали из изопропанола (ИПС) (\pm 100 мл) с получением 13,5 г белого твердого вещества. Обе партии объединяли с получением 66 г (выход 39%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (с, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,26 (д, J= 7,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,88-5,54 (м, J= 26,6 Гц, 1H), 5,52-5,36 (м, 1H), 4,85-4,67 (м, J= 16,3, 10,8 Гц, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,58-3,31 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 1,80-1,36 (м, 4H), 1,03 (т, 3H).

Пример 2. Получение Соединения В.

Пример 2а. Рацемический 2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин (рац- Соединение В).

Смесь продукта Поварова (20 г, 73,5 ммоль), концентрированной HCl (22,3 мл) и этанола (60 мл) нагревали при 50°C в течение 5 часов. После охлаждения до 30-40°C смесь выпаривали до общего объема 60 мл. Затем смесь охлаждали и добавляли дихлорметан (160 мл), затем подщелачивали с помощью 6M NaOH (60 мл) до pH 12-13. Слои разделяли и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением 17,6 г рацемического Соединения В (выход 95%).

Пример 2б. Рацемический 2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин (рац-Соединение В) (в ацетонитриле с последующим гидролизом серной кислотой).

4-Аминобензотрифторид (6,3 мл, 50,0 ммоль) растворяли в CH_3CN (40 мл) при комнатной температуре. Одной порцией добавляли пропионовый альдегид (4,3 мл, 60 ммоль, 1,2 экв.; хранили при 4°C). Температура повысилась до 25°C. Прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре (на водяной бане для охлаждения) в течение 5 мин с получением бледно-желтого раствора имида. Одной порцией добавляли N-винилформамид (4,4 мл, 63 ммоль, 1,25 экв.; хранили при 4°C) к полученному *in situ* раствору имида, затем добавляли TsOH (160 мг, 0,017 экв.). Температура повысилась до 27°C. Через 5 мин образовался осадок. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. ЯМР показал полное превращение компонентов в продукт Поварова. К смеси добавляли воду (140 мл), затем H_2SO_4 (14 мл) и нагревали смесь при 60°C. Через 0,5 ч ЯМР показал полное превращение продукта Поварова в рацемическое Соединение В. Смесь экстрагировали толуолом (50 мл). Водный слой подщелачивали концентрированным водным раствором. NaOH до pH 10. Щелочной водный слой экстрагировали толуолом (200 мл), и толуольный слой сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением 7,3 г (60%) неочищенного 2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амина (рацемическое Соединение В) в виде коричневого твердого вещества с чистотой 80-90% по ЯМР. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,62 (с, 1H), 7,28 (д, 1H), 6,45 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,48-3,28 (м, J= 2,8 Гц, 1H), 2,27-2,08 (м, 1H), 1,67-1,32 (м, 6H), 1,00 (т, 3H).

Пример 2с. Энантиомерно чистый (2R,4S)-2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин (Соединение В), полученный расщеплением.

Ди-п-толуоил-L-винной кислоты моногидрат (134,7 г, 0,33 моль, 0,75 экв.) добавляли к раствору неочищенного рацемического Соединения В (108,4 г) в метаноле (1 л, 9 об.) и перемешивали до образования кристаллов. Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником, оставляли остывать до комнатной температуры, а затем охлаждали на льду. Образовались кристаллы, которые собирали фильтрованием и сушили (99,9 г твердого вещества). Полученный материал снова кристаллизовали из метанола (750 мл, 7 об.) и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (200 мл, 2 об.) с получением 81,6 г соли Соединения В с дитолуоилвинной кислотой (В-DTTA) (выход 27%) с э.и. 99,5%.

Пример 2д. Превращение соли Соединения В с ди-п-толуоил-L-винной кислотой в соль метансульфоновой кислоты.

К 10 г соли Соединения В с DTTA (э.и. 94%) добавляли толуол (100 мл) и 2н. NaOH (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего разделяли слои. Водную фазу экстрагировали толуолом (2×100 мл). Затем объединенные толуольные слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. В результате получали коричневое маслянистое вещество, к которому

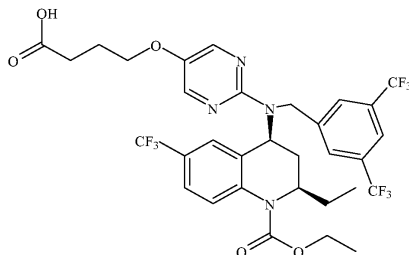
добавляли 3 объема изопропанола. К полученной суспензии по каплям добавляли метансульфоновую кислоту (MsOH) (1 мл). Сначала суспензия стала прозрачной смесью. Через несколько минут начало образовываться твердое вещество. Твердое вещество собирали, промывали МТБЭ (2×) и высушивали. В результате получали 4 г (выход 75% из обогащенной соли Соединения В с ТА) соли Соединения В с MsOH с э.и.. 98,6%.

Добавляли 10 объемов изопропанола (ИПС) (40 мл) и нагревали полученную суспензию с обратным холодильником в течение 5 мин, после чего ее оставляли остывать до комнатной температуры. Образовалось твердое вещество, которое собирали фильтрацией и промывали МТБЭ. В результате получали 2,58 г (выход 48%) соли Соединения В с MsOH с э.и. 99,7%.

Пример 2е. Превращение соли Соединения В с метансульфоновой кислотой в Соединение А.

Для превращения соли Соединения В с метансульфоновой кислотой в Соединение F использовали такой же способ, как описан в WO2007/116922.

Химическое название и формула соединения А



{4-[(2-{{3,5-бис(трифторметил)бензил}-[(2R,4S)-1-(этоксикарбонил)-2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил]амино}пиримидин-5-ил)окси]бутановая кислота}.

Ссылки на публикации:

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302:1993-2000.

2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 13:1670-1681.

3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125:e12-e230.
4. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357:21009-2122.
5. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356:1620-1630.
6. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif J-C, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis. Insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008; 118:2506-2514.
7. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, Grobbee DE, Visseren FL, Stalenhoef AF, Stroes ES, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation*. 2008; 118:2515-2522.
8. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increasing circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol*. 2008; 154:1465-1473.
9. Simic B, Hermann M, Shaw SG et al. Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J*. 2012; 33:1615-1624.
10. Barter PJ, Rye K-A, Beltangady MS et al. Relationship between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib. *J Lipid Res*. 2012; 53:2436-2442.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367:2089-2099.
12. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, et al. Safety and

tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol.* 2009; 104:82-91.

13. Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012; 33:857-65.

14. Krishna R, Bergman AJ, Fallon et al. Multiple-dose pharmacodynamics and pharmacokinetics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84:679-683.

15. Bloomfield D, Carlson GL, Aditi Sapre BS et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J.* 2009; 157:352-360.

16. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJP et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA.* 2011; 306:2099-2109.

17. *Am. J. Cardiol.*, 2014 Jan 1; 113(1):76-83: Evaluation of Lipids, Drug Concentration, and Safety Parameters Following Cessation of Treatment With the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Anacetrapib in Patients With or at High Risk for Coronary Heart Disease. Antonio M. Gotto Jr. et al.

18. Okamoto M, Sakuragi A, Mori Y, Hamada T, Kubota H, Nakamura Y, Higashijima T, Hayashi N. Tanabe Seiyako Co. Ltd. A process for preparing tetrahydroquinoline derivatives WO 2007/116922 A1.

19. Govindan CK. An improved process for the preparation of benzyl-N-vinyl carbamate. *Org Proc Res Dev.* 2002; 6:74-77.

20. Am Ende DJ, DeVries KM, Clifford PJ, Brenek SJ. A Calorimetric Investigation To Safely Scale-Up a Curtius Rearrangement of Acryloyl Azide *Org Proc Res Dev.* 1998; 2:382-392.

21. Damon DB, Dugger RW, Magnus-Aryitey G, Ruggeri RB, Wester RT, Tu M, Abramov Y. Synthesis of the CETP Inhibitor Torcetrapib: The Resolution Route and Origin of Stereoselectivity in the Iminium Ion Cyclization. *Org Proc Res Dev.* 2006; 10:464-471.

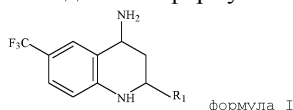
22. Liu H, Dagousset G, Masson G, Retailleau P, Zhu J. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction. *J Am Chem Soc.* 2009; 131:4598-4599.

23. Dagousset G, Zhu J, Masson G. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines. *J Am Chem Soc.* 2011; 133:14804-14813.

24. Huang D, Xu F, Chen T, Wang Y, Lin X. Highly enantioselective three-component Povarov reaction catalyzed by SPINOL-phosphoric acids. *RSC Advances.* 2013; 3:573.

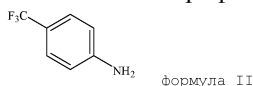
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения рацемического соединения формулы I или его соли:



включающий стадии, в которых:

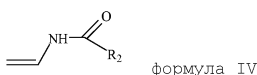
(а) одновременно приводят в контакт 4-аминобензотрифторид формулы II



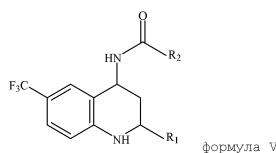
с альдегидом формулы III



и с соединением формулы IV



в присутствии растворителя и одного или более катализаторов с получением соединения формулы V



(b) гидролизуют соединение формулы V с получением соединения формулы (I); где перед стадией (b) соединение формулы V выделяют из реакционной смеси, полученной на стадии (а);

R₁ представляет собой CH₂CH₃ и R₂ представляет собой H; и катализатор, используемый на стадии а), представляет собой кислоту, включающую кислоту Бренстеда или кислоту Льюиса.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что используемый растворитель представляет собой дихлорметан, ацетонитрил, этилацетат, толуол или их смесь.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что катализатор представляет собой 4-толуолсульфоновую кислоту.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы V выделяют из реакционной смеси, полученной на стадии (а), посредством осаждения из реакционной смеси посредством добавления неполярного растворителя к указанной реакционной смеси.

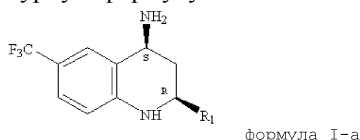
5. Способ по п.4, отличающийся тем, что неполярный растворитель представляет собой гептан, циклогексан или их смесь.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что на стадии (b) соединение формулы V гидролизуют посредством нагревания смеси, содержащей указанное соединение, в течение 1-3 ч при температуре 45-80°C в присутствии спирта и водного раствора кислоты.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что кислота представляет собой хлористо-водородную кислоту.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что спирт представляет собой этанол.

9. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию с), где 2R,4S-энантиомер рацемического соединения формулы I, имеющий структурную формулу I-a



где R₁ представляет собой CH₂CH₃, выделяют из указанного соединения формулы I.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что выделение энантиомера формулы I-a проводят посредством расщепления с помощью хирального расщепляющего агента, такого как L-винная кислота или ее производное, такое как ди-п-толуил-L-винная кислота.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что соединение формулы I-a получают с чистотой по меньшей мере 99% энантиомерного избытка (э.и.).

