

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992695 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.05.15

(22) Дата подачи заявки  
2018.05.11

(51) Int. Cl. C07D 207/16 (2006.01)  
C07D 207/06 (2006.01)  
C07B 57/00 (2006.01)  
C07C 51/02 (2006.01)  
C07C 233/05 (2006.01)  
C07C 233/57 (2006.01)  
C07F 5/02 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (3R,4S)-3-АЦЕТАМИДО-4-АЛЛИЛ-N-(ТРЕТ-БУТИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-КАРБОКСАМИДА

(31) 62/505,282

(32) 2017.05.12

(33) US

(86) PCT/US2018/032407

(87) WO 2018/209290 2018.11.15

(71) Заявитель:

КАЛИТЕРА БАЙОСАЙНСИЗ, ИНК.  
(US)

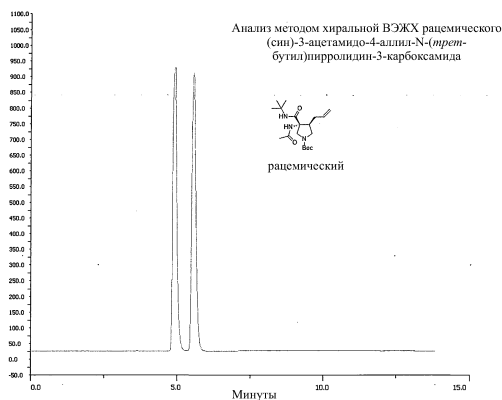
(72) Изобретатель:

Ван Зандт Майкл К., Савой  
Дженнифер Л. (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Описан способ удобного разделения рацемического (3R,4S)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(трет-бутил)пирролидин-3-карбоксамида и (3S,4R)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(трет-бутил)пирролидин-3-карбоксамида с применением селективной кристаллизации с хиральными карбоновыми кислотами.



A1

201992695

201992695

A1

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (3R,4S)-3-АЦЕТАМИДО-4-АЛЛИЛ-N-(ТРЕТ- БУТИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-КАРБОКСАМИДА

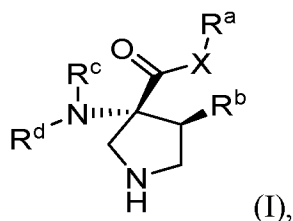
### Предшествующий уровень техники

Высокофункционализированные ингибиторы аргиназы на основе пирролидина были описаны в заявке на патент США № 2017/0121352. Например, в заявке на патент США № 2017/0121352 описан синтез потенциальных ингибиторов аргиназы, таких как (3R,4S)-1-(L-аланил)-3-амино-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота. Эти ингибиторы аргиназы с затрудненными циклами имеют огромный потенциал в качестве новых терапевтических средств для широкого ряда различных заболеваний, таких как рак, астма, кистозный фиброз, реперфузионное повреждение миокарда, серповидноклеточная анемия, эректильная дисфункция и лейшманиоз. Описание роли аргиназы в этих заболеваниях можно найти в многочисленных публикациях, включая статьи и патенты, включая патент США № 9,200,011 (Ring constrained analogs as arginase inhibitors), Trends Pharmacol. Sci. 2015, 36(6): 395-405 ("Arginase: an old enzyme with new tricks") и Clinical and Experimental Immunology 2012, 167: 195-205 ("Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumor-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumor microenvironment").

Несмотря на то, что эти ингибиторы аргиназы с затрудненными циклами имеют огромный потенциал в качестве новых терапевтических средств для различных заболеваний, они содержат несколько хиральных центров, что делает их сложными для получения в промышленных масштабах. Имеется потребность в разработке улучшенных способов получения таких соединений.

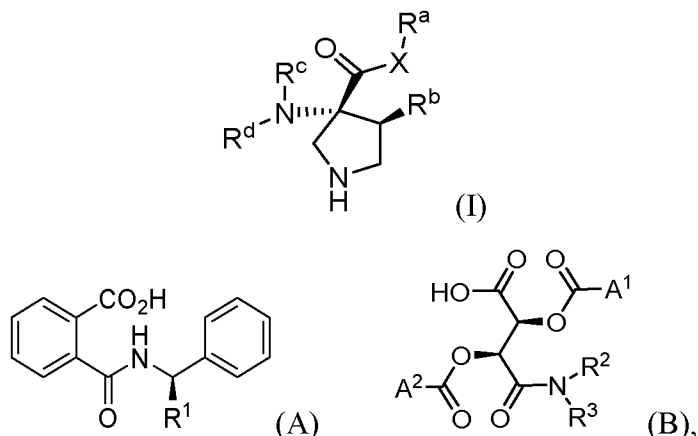
### Краткое описание изобретения

В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описано аминное соединение, имеющее формулу I:



где переменные имеют указанные в настоящем тексте значения. В частных вариантах осуществления настоящего изобретения, данное аминное соединение имеет энантиомерный избыток (ее) больше 75% ее, больше 80% ее, больше 85% ее, больше 90% ее, больше 95% ее, больше 97% ее, больше 98% ее или больше 99% ее.

В другом аспекте, в настоящем изобретении описана соль аминного соединения, имеющего формулу I, и карбоновой кислоты, такой как кислота, имеющая формулу A или формулу B:

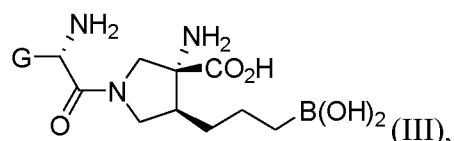


где переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых таких вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны кристаллы таких аминных соединений, кристаллы солей таких аминных соединений и композиции, содержащие такие кристаллы, в особенности композиции и кристаллы, в которых соль обогащена одним диастереомером (т.е. один энантиомер сопряженной кислоты аминного соединения присутствует в избытке относительно второго энантиомера, и сопряженное основание карбоновой кислоты присутствует в виде практически чистого единственного энантиомера (например, с чистотой по меньшей мере 98% ee)).

В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описан способ получения такой соли методом дробной кристаллизации из раствора, например, из раствора, содержащего аминное соединение (или его сопряженную кислоту) и его энантиомер (например, в виде рацемической смеси или с чистотой меньше 98% ee соединения, имеющего формулу I) и практически чистый единственный энантиомер (например, по меньшей мере 98% ee) указанной карбоновой кислоты или ее сопряженного основания. В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описаны способы получения хиральных карбоновых кислот, применяющихся в процессе расщепления, и способы определения энантиомерного избытка расщепленных продуктов с применением хиральной ВЭЖХ.

В настоящем изобретении описан также метод синтеза с применением указанных выше аминных соединений для получения ингибитора аргиназы, имеющего формулу III:



где переменная G имеет указанное в настоящем тексте значение, и где соединение,

имеющее формулу I, представляет собой интермедиат в этом процессе. В частных вариантах осуществления, соединение, имеющее формулу III, имеет значение ее больше 75% ее, больше 80% ее, больше 85% ее, больше 90% ее, больше 95% ее, больше 97% ее, больше 98% ее или больше 99% ее.

### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)-пирролидин-3-карбоксамида, полученного в примере 1.

На фиг. 2 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 8.

На фиг. 3 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 9.

На фиг. 4 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 10.

На фиг. 5 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 11.

На фиг. 6 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 12.

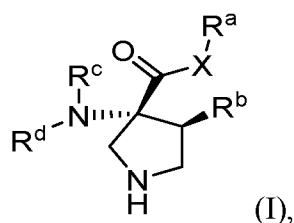
На фиг. 7 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 13.

На фиг. 8 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 14.

На фиг. 9 показаны результаты анализа методом хиральной ВЭЖХ для кристаллического продукта из примера 15.

### Подробное описание изобретения

В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описано аминное соединение, имеющее формулу I:



где:

X представляет собой O, S или NR<sup>e</sup>;

R<sup>a</sup> представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил;

R<sup>b</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)H или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>Z<sup>2</sup>;

$R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H, низший алкил, низший циклоалкил, силил, ацил, ацилокси; или  $R^c$  и  $R^d$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют необязательно замещенное 3-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

$R^e$  представляет собой H или низший алкил, такой как метил;

n равен 1 или 2;

$Z^1$  представляет собой галоген, алкилсульфонат, арилсульфонат или алкилсульфонат необязательно замещенный одним или больше атомами галогена; и

$Z^2$  представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления, указанное аминное соединение, имеющее формулу I, имеет энантиомерный избыток больше 70% ее, 80% ее, 90% ее, 95% ее, 96% ее, 97% ее, 98% ее, 99% ее или 99,5% ее. В других вариантах осуществления, указанное аминное соединение имеет энантиомерный избыток по меньшей мере 90% ее, по меньшей мере 95% ее или даже 98%, 99%, 99,5% ее или больше. В частных вариантах осуществления, энантиомерный избыток для соединения, имеющего формулу I, ограничен любыми из двух предыдущих вариантов осуществления, например, ее находится в диапазоне от 70% до 90%, от 80% до 90%, от 90% до 95%, от 80% до 99,5%, от 90% до 99,5%, от 95% до 99,5% и т.д.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой *трет*-бутил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^b$  представляет собой аллил, 3-фторпропил, 3-хлорпропил, 3-бромпропил, 3-иодпропил, 3-пропан метансульфонат, 3-пропан трифторметансульфонат, 3-пропанбензолсульфонат, 3-пропан паратоллилсульфонат, ацетальдегид, 3-пропионовый альдегид, уксусную кислоту, 3-пропановую кислоту, метилацетат, метил 3-пропанат, этилацетат или этил 3-пропанат. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^b$  представляет собой аллил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^d$  представляет собой силильную, ацильную или ацилоксигруппу. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^d$  представляет собой триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, *трет*-

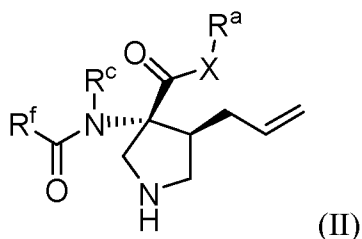
бутилдиметилсилил, формил, ацетил, трифторацетил, пропионил, бутаноил, изобутаноил, *трет*-бутаноил, циклопропаноил, циклобутаноил, бензоил, метилоксикарбонил, этилоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, *трет*-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, аллилоксикарбонил или 9-флуоренилметилоксикарбонил. В некоторых частных вариантах осуществления, R<sup>d</sup> представляет собой ацетил или трифторацетил.

В некоторых вариантах осуществления, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с соединяющим их атомом N, формируют гетероциклическое или гетероарильное кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с соединяющим их атомом N, образуют 2,5-диметилпиррол, 1*H*-пиррол-2,5-дион, пирролидин-2,5-дион или изоиндолин-1,3-дион.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой O или S.

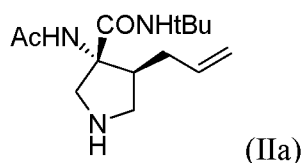
В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой NR<sup>e</sup>. В некоторых частных вариантах осуществления, R<sup>e</sup> представляет собой H.

В некоторых частных вариантах осуществления, аминное соединение представляет собой соединение, имеющее формулу II:



В некоторых вариантах осуществления, указанное аминное соединение, имеющее формулу II, имеет энантиомерный избыток больше 70% ee, 80% ee, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee или 99,5% ee. В других вариантах осуществления, указанное аминное соединение имеет энантиомерный избыток по меньшей мере 90% ee, по меньшей мере 95% ee или даже 98%, 99%, 99,5% ee или больше. В частных вариантах осуществления, энантиомерный избыток соединения, имеющего формулу II, ограничен любыми из двух предыдущих вариантов осуществления, например, ee находится в диапазоне от 70% до 90%, от 80% до 90%, от 90% до 95%, от 80% 99,5%, от 90% до 99,5%, от 95% до 99,5% и т.д.

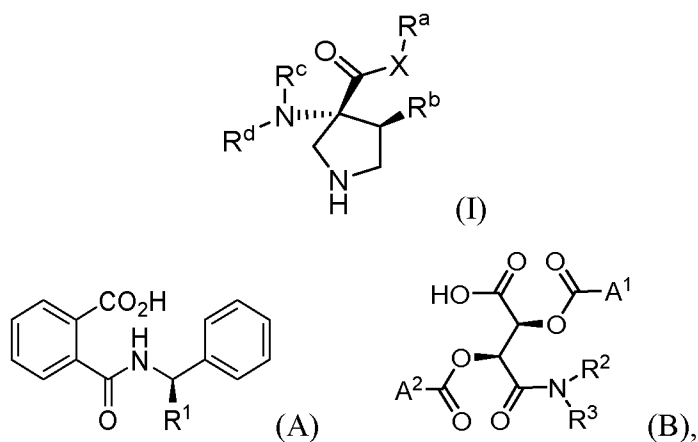
В некоторых частных вариантах осуществления, аминное соединение представляет собой соединение, имеющее формулу IIa:



В некоторых вариантах осуществления, указанное аминное соединение, имеющее

формулу Ia, имеет энантиомерный избыток больше 70% ее, 80% ее, 90% ее, 95% ее, 96% ее, 97% ее, 98% ее, 99% ее или 99,5% ее. В других вариантах осуществления, указанное аминное соединение имеет энантиомерный избыток по меньшей мере 90% ее, по меньшей мере 95% ее или даже 98%, 99%, 99,5% ее или больше. В частных вариантах осуществления, энантиомерный избыток соединения, имеющего формулу Ia, ограничен любыми из двух предыдущих вариантов осуществления, например, ее находится в диапазоне от 70% до 90%, от 80% до 90%, от 90% до 95%, от 80% до 99,5%, от 90% до 99,5%, от 95% до 99,5% и т.д.

В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описана соль аминного соединения, имеющего формулу I, и карбоновой кислоты, имеющей формулу A или B:



где:

X представляет собой O, S или  $\text{NR}^e$ ;

$\text{R}^a$  представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил;

$\text{R}^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Z}^1$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{H}$  или  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Z}^2$ ;

$\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  независимо представляют собой H, низший алкил, низший циклоалкил, силил, ацил, ацилокси; или  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют необязательно замещенное 3-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

$\text{R}^e$  представляет собой H или низший алкил, такой как метил;

n равен 1 или 2;

$\text{Z}^1$  представляет собой галоген, алкилсульфонат, арилсульфонат или алкилсульфонат, необязательно замещенный одним или больше атомами галогена;

$\text{Z}^2$  представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил;

$\text{A}^1$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и необязательно замещен до 4 заместителями  $\text{R}^4$ ;

$\text{A}^2$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и необязательно замещен до 4 заместителями  $\text{R}^5$ ;

$R^1$  представляет собой низший алкил или низший циклоалкил;

$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой H, низший алкил или низший циклоалкил; или  $R^2$  и  $R^3$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют необязательно замещенное 3-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, опционально содержащее 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из S и O; и

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой галоген, гидроксил, нитрогруппу, низший алкил или низший циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления, указанная соль представляет собой главным образом единственный энантиомер индивидуального диастереомера. В некоторых вариантах осуществления, аминное соединение в соли является энантиомерно обогащенным изображенным энантиомером, например имеет больше 70% ee, 80% ee, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee или по меньшей мере 99,5% ee.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой *трет*-бутил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^b$  представляет собой аллил, 3-фторпропил, 3-хлорпропил, 3-бромпропил, 3-иодпропил, 3-пропан метансульфонат, 3-пропан трифторметансульфонат, 3-пропан бензолсульфонат, 3-пропан паратоллилсульфонат, ацетальдегид, 3-пропионовый альдегид, уксусную кислоту, 3-пропановую кислоту, метилацетат, метил 3-пропанат, этилацетат или этил 3-пропанат. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^b$  представляет собой аллил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^d$  представляет собой силильную, ацильную или ацилоксигруппу. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^d$  представляет собой триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, формил, ацетил, трифторацетил, пропионил, бутаноил, изобутаноил, *трет*-бутаноил, циклопропаноил, циклобутаноил, бензоил, метилоксикарбонил, этилоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, *трет*-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, аллилоксикарбонил или 9-флуоренилметилоксикарбонил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^d$  представляет собой ацетил или трифторацетил.

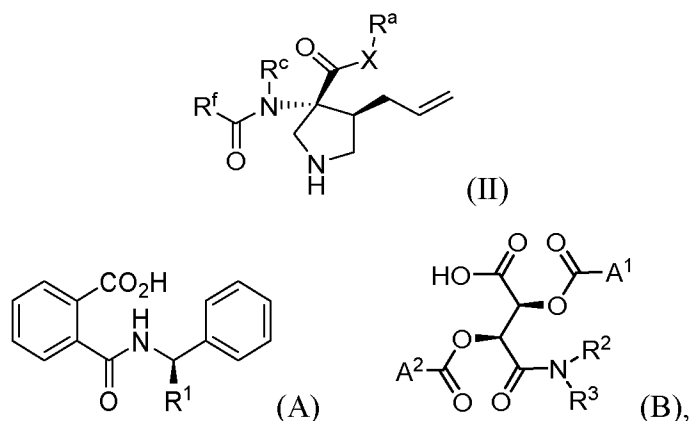


В некоторых вариантах осуществления,  $R^c$  и  $R^d$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют гетероциклическое или гетероарильное кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^c$  и  $R^d$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют 2,5-диметилпиррол, 1*H*-пиррол-2,5-дион, пирролидин-2,5-дион или изоиндолин-1,3-дион.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой O или S.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой  $NR^e$ . В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^e$  представляет собой H.

В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описана соль аминного соединения, имеющего формулу II, и карбоновой кислоты, имеющей формулу A или B:



где:

$A^1$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и необязательно замещен до 4 заместителями  $R^4$ ;

$A^2$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и необязательно замещен до 4 заместителями  $R^5$ ;

X представляет собой O, S или  $NR^e$ ;

$R^a$ ,  $R^c$  и  $R^f$  независимо представляют собой H, низший алкил или низший циклоалкил;

$R^e$  представляет собой H или низший алкил, такой как метил;

$R^1$  представляет собой низший алкил или низший циклоалкил;

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой H, низший алкил или низший циклоалкил; или  $R^2$  и  $R^3$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют необязательно замещенное 3-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, опционально содержащее 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из S и O; и

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой галоген, гидроксил, нитрогруппу, низший алкил или низший циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или

циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой *трет*-бутил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^c$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^b$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления,  $R^f$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^f$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой O или S.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой  $NR^d$ . В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^d$  представляет собой H.

В некоторых частных вариантах осуществления, аминная часть соли представляет собой соединение, имеющее формулу (IIa).

В некоторых вариантах осуществления, соль представляет собой главным образом единственный энантиомер индивидуального диастереомера. В некоторых вариантах осуществления, аминное соединение в соли является энантиомерно обогащенным изображенным энантиомером, например имеющим больше 70% ее, 80% ее, 90% ее, 95% ее, 96% ее, 97% ее, 98% ее, 99% ее или по меньшей мере 99,5% ее. В некоторых вариантах осуществления, карбоновая кислота в соли является энантиомерно обогащенным изображенным энантиомером, таким как вещество, имеющее по меньшей мере 90% ее, по меньшей мере 95% ее или даже 98%, 99% ее или больше.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, такой как тиофенил, фуранил, тиазолил, изотиазолил, индазолил, оксазолил, изоксазил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил или 1,3,5-триазинил.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^2$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления,  $A^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, такой как тиофенил, фуранил, тиазолил, изотиазолил, индазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил или 1,3,5-триазинил.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  и  $A^2$  являются одинаковыми. В

некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  и  $A^2$  являются разными.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  и  $A^2$  оба представляют собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  замещен одним  $R^4$ , например в положении 2-, 3-, 4- или 5 относительно точки присоединения остальной части формулы В.

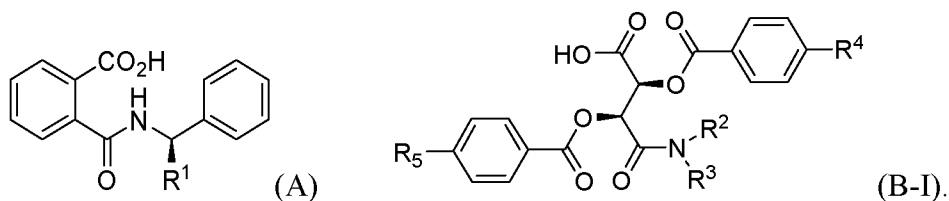
В некоторых вариантах осуществления,  $A^2$  замещен одним  $R^5$ , например в положении 2-, 3-, 4- или 5 относительно точки присоединения остальной части формулы В.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  замещен двумя  $R^4$ , например в положениях 1,2-; 2,3-; 1,3-; 1,4-; 1,5- или 2,4- относительно точки присоединения остальной части формулы В.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^2$  замещен двумя  $R^5$ , например в положениях 1,2-; 2,3-; 1,3-; 1,4-; 1,5- или 2,4- относительно точки присоединения остальной части формулы В.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  и  $A^2$  имеют одинаковые заместители. В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  и  $A^2$  имеют разные заместители.

В некоторых вариантах осуществления, указанная карбоновая кислота имеет формулу А или формулу В-I:



В некоторых вариантах осуществления, указанная карбоновая кислота имеет формулу А. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, указанная карбоновая кислота имеет формулу В. В некоторых частных вариантах осуществления, указанная карбоновая кислота имеет формулу В-I.

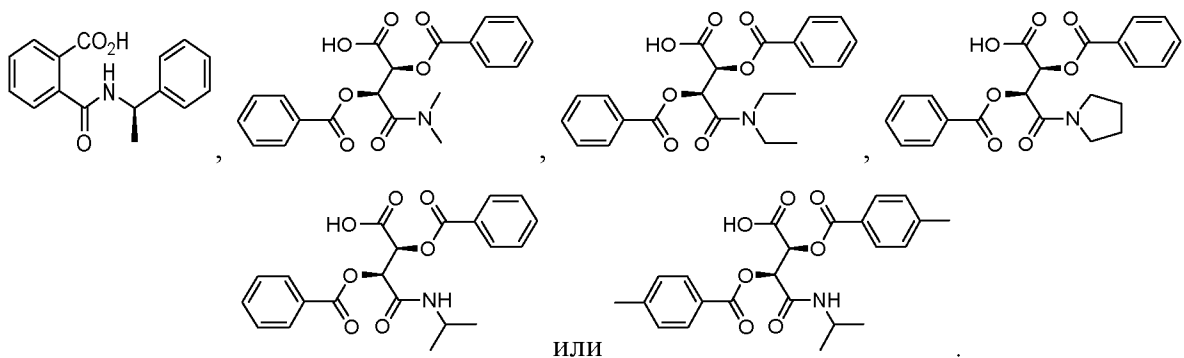
В некоторых вариантах осуществления,  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой H,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил; или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соединяющим их атомом N образуют N-связанное 3-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой метил, этил или

изопропил; или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соединяющим их атомом N образуют пирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой метил. В других вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой галоген, гидроксил или нитрогруппу. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^4$  и  $R^5$  одинаковые.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил. В некоторых частных вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой метил. В других вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой галоген, гидроксил или нитрогруппу.

В некоторых частных вариантах осуществления, указанная карбоновая кислота представляет собой:



В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описан способ получения описанных в настоящем изобретении солей методом дробной кристаллизации из раствора, включающий: приготовление раствора для кристаллизации, содержащего аминное соединение, практически чистый единственный энантиомер указанной карбоновой кислоты и растворитель; и кристаллизацию из этого раствора соли аминного соединения и указанной карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой воду, метанол, этанол, изопропанол, этилацетат или ацетонитрил, или смесь любых из перечисленных. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой изопропанол. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой смесь метанола и этилацетата, например 5-35% метанол/этилацетат, предпочтительно 15-

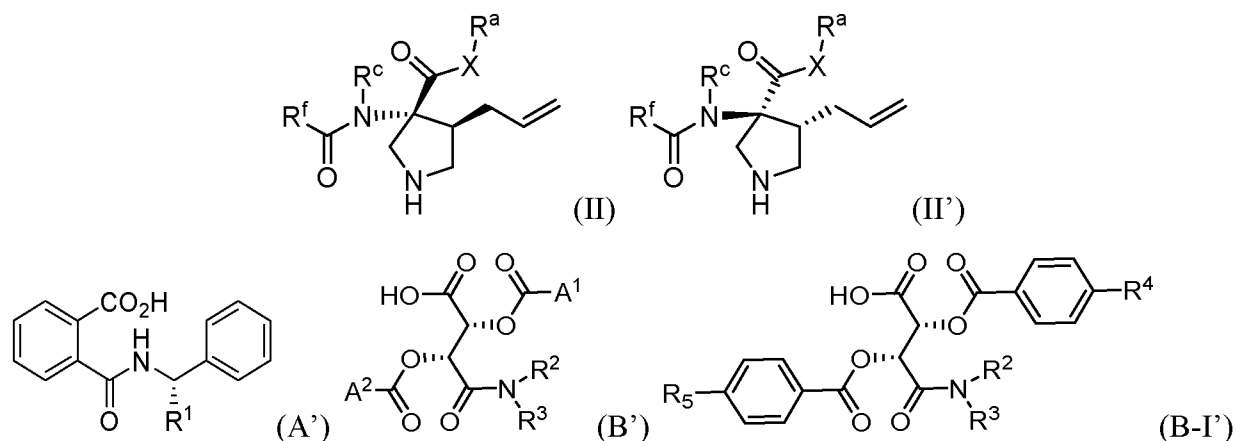
25% метанол/этилацетат. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой смесь метанола и изопропанола, например 5-35% метанол/изопропанол, предпочтительно 5-25% метанол/изопропанол. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой метанол.

В некоторых вариантах осуществления, раствор для кристаллизации содержит аминное соединение и его энантиомер. В некоторых вариантах осуществления, раствор для кристаллизации содержит рацемическую смесь аминного соединения и его энантиомера. В некоторых вариантах осуществления, раствор для кристаллизации содержит избыток одного энантиомера аминного соединения в сравнении с другим его энантиомером. В некоторых таких вариантах осуществления, аминное соединение в растворе для кристаллизации имеет энантиомерную чистоту меньше 5% ее, меньше 10% ее, меньше 15% ее, меньше 20% ее, меньше 25% ее, меньше 30% ее, меньше 40% ее, меньше 50% ее, меньше 60% ее, меньше 70% ее, меньше 80% ее, меньше 90% ее, меньше 95% ее, по меньшей мере 96% ее, по меньшей мере 97% ее, по меньшей мере 98% ее, по меньшей мере 99% ее, или по меньшей мере 99,5% ее. В некоторых вариантах осуществления, энантиомер аминного соединения обогащен одним энантиомером. В некоторых таких вариантах осуществления, энантиомер аминного соединения в растворе для кристаллизации имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере 5% ее, по меньшей мере 10% ее, по меньшей мере 15% ее, по меньшей мере 20% ее, по меньшей мере 25% ее, по меньшей мере 30% ее, по меньшей мере 40% ее, по меньшей мере 50% ее, по меньшей мере 60% ее, по меньшей мере 70% ее, по меньшей мере 80% ее, по меньшей мере 90% ее, по меньшей мере 95% ее, по меньшей мере 96% ее, по меньшей мере 97% ее, по меньшей мере 98% ее, по меньшей мере 99% ее, или по меньшей мере 99,5% ее.

В некоторых вариантах осуществления, соль аминного соединения с карбоновой кислотой, которая является результатом стадии кристаллизации, представляет собой практически чистый единственный энантиомер индивидуального диастереомера. В некоторых вариантах осуществления, соль имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере 5% ее, по меньшей мере 10% ее, по меньшей мере 15% ее, по меньшей мере 20% ее, по меньшей мере 25% ее, по меньшей мере 30% ее, по меньшей мере 40% ее, по меньшей мере 50% ее, по меньшей мере 60% ее, по меньшей мере 70% ее, по меньшей мере 80% ее, по меньшей мере 90% ее, по меньшей мере 95% ее, по меньшей мере 96% ее, по меньшей мере 97% ее, по меньшей мере 98% ее, по меньшей мере 99% ее, или по меньшей мере 99,5% ее.

В некоторых вариантах осуществления, перед кристаллизацией целевого аминного соединения сначала кристаллизуют нецелевой энантиомер с применением энантиомера

указанных карбоновых кислот. Вследствие проведения стадии пре-кристаллизации, раствор для кристаллизации формируется в виде супернатанта, и он, таким образом, обогащен целевым аминным соединением относительно исходного раствора. Так, в некоторых вариантах осуществления, приготовление раствора для кристаллизации включает приготовление раствора-прекурсора, содержащего аминное соединение, второй, нецелевой, энантиомер аминного соединения, и второй энантиомер указанной карбоновой кислоты. То есть раствор-прекурсор содержит энантиомерные амины, имеющие формулы II и II', и карбоновую кислоту, имеющую одну из формул A', B' или B-I' (т.е. карбоновая кислота представляет собой энантиомер, противоположный формуле A, B или B-I):



Переменные в формулах II, II', A' и B' могут быть выбраны как описано выше для формул II, A и B. В этих вариантах осуществления, второй энантиомер указанной карбоновой кислоты (т.е. энантиомер, изображенный на формуле A', B' или B-I') выбран для кристаллизации с нецелевым энантиомером аминного соединения (т.е. энантиомером, изображенным на формуле II'). Затем соль второго энантиомера аминного соединения со вторым энантиомером указанной карбоновой кислоты кристаллизуется из раствора-прекурсора, формируя тем самым раствор для кристаллизации в качестве супернатанта. Не является необходимым, чтобы карбоновая кислота, применяемая на стадии пре-кристаллизации (т.е. энантиомер, изображенный на формуле A', B' или B-I'), представляла собой противоположный энантиомер карбоновой кислоты, применяемой на стадии кристаллизации (т.е. энантиомер, изображенный на формуле A, B или B-I). В некоторых вариантах осуществления, карбоновая кислота, применяемая на стадии пре-кристаллизации, представляет собой противоположный энантиомер карбоновой кислоты, применяемой на стадии кристаллизации. В некоторых вариантах осуществления, карбоновая кислота, применяемая на стадии пре-кристаллизации, не является стереоизомером карбоновой кислоты, применяемой на стадии кристаллизации.

Кристаллизация нецелевого энантиомера описанным выше образом приводит к получению раствора для кристаллизации, в котором целевое аминное соединение имеет

энантиомерную чистоту по меньшей мере 5% ее, по меньшей мере 10% ее, по меньшей мере 15% ее, по меньшей мере 20% ее, по меньшей мере 25% ее, по меньшей мере 30% ее, по меньшей мере 40% ее, по меньшей мере 50% ее, по меньшей мере 60% ее, по меньшей мере 70% ее, по меньшей мере 80% ее, по меньшей мере 90% ее, по меньшей мере 95% ее, по меньшей мере 96% ее, по меньшей мере 97% ее, по меньшей мере 98% ее, по меньшей мере 99% ее или по меньшей мере 99,5% ее. Целевую соль можно затем кристаллизовать из этого раствора для кристаллизации, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описан способ разделения смеси (3R,4S)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида **IIa** и (3S,4R)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида **IIb** на практически чистые единственные энантиомеры с применением селективной кристаллизации с хиральными карбоновыми кислотами, имеющими формулу А или В. Такие карбоновые кислоты коммерчески доступны или могут быть получены в одну или две синтетические стадии из фталевого ангидрида и диацелированной винной кислоты или ее ангидрида, например такой как (+)-2,3-дibenзоил-D-винная кислота, (-)-2,3-дibenзоил-L-винная кислота, (+)-O,O'-ди-*p*-толуоил-D-винная кислота или (-)-O,O'-ди-*p*-толуоил-L-винная кислота.

В типичной методике, аминное соединение, такое как (3R,4S)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамид **IIa** и его энантиомер (3S,4R)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамид **IIb**, растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей и объединяют со вторым раствором, содержащим практически чистый единственный энантиомер выбранной карбоновой кислоты, имеющей формулу А или формулу В. Аминное соединение **IIa** может присутствовать в виде рацемической смеси с его энантиомером **IIb**, оно может быть обогащено энантиомером **IIa** или оно может быть обогащено энантиомером **IIb**. В некоторых вариантах осуществления, обогащение энантиомером **IIa** составляет 5% ее, 10% ее, 15% ее, 20% ее, 25% ее, 30% ее, 40% ее, 50% ее, 60% ее, 70% ее, 80% ее, 90% ее или даже 95% ее или больше. В некоторых вариантах осуществления, обогащение энантиомером **IIb** составляет 5% ее, 10% ее, 15% ее, 20% ее, 25% ее, 30% ее, 40% ее, 50% ее, 60% ее, 70% ее, 80% ее, 90% ее или даже 95% ее или больше. Растворители, применяемые в отдельности или в комбинации в виде смесей растворителей, включают (но не ограничены только ими) воду, метанол, этанол, изопропиловый спирт, ацетонитрил и этилацетат. В некоторых случаях может потребоваться нагревание одного или обоих растворов для полного растворения амина или карбоновой кислоты. После объединения растворов полученный в итоге раствор оставляют стоять до тех пор, пока соль,

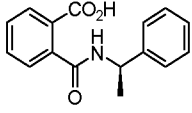
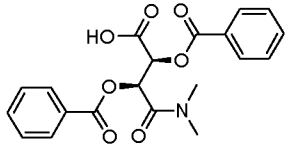
образованная хиральной карбоновой кислотой и по большей части одним из энантиомеров амина, не сформирует осадок, т.е. наблюдается селективная кристаллизация.

Время, необходимое для этого процесса кристаллизации, варьируется в зависимости от конкретной карбоновой кислоты, растворителей, концентрации и температуры. В некоторых случаях, осадок начинает образовываться в течение нескольких минут, в других это может занять несколько часов или даже дней. В целом, более медленный процесс обеспечивает более высокую энантиомерную селективность. Так, в некоторых случаях условия кристаллизации, которые обеспечивают более медленный процесс, являются предпочтительными. Они включают более полярные растворители, менее концентрированные растворы и более высокие температуры или меньшую скорость охлаждения.

Поскольку в описанных в настоящем изобретении способах применяются хиральные карбоновые кислоты, являющиеся легкодоступными (коммерчески доступны или могут быть синтезированы в несколько стадий) в обеих энантиомерных формах, любой энантиомер амина можно легко получить, применяя подходящий энантиомер карбоновой кислоты.

В некоторых случаях можно получить более высокий выход и/или энантиомерный избыток при применении двух последовательных кристаллизаций – первая с одним энантиомером карбоновой кислоты для удаления значительной части нецелевого амина (нежелательный энантиомер) в виде выпавшей в осадок соли, затем вторая кристаллизация со вторым энантиомером карбоновой кислоты для получения целевого амина в виде выпавшей в осадок соли.

Хотя согласно описанному способу можно применять многие карбоновые кислоты, имеющие формулу А и формулу В, некоторые частные варианты карбоновых кислот включают изображенные ниже в Таблице 1 кислоты с их химическими названиями, пронумерованные как **3-8**.

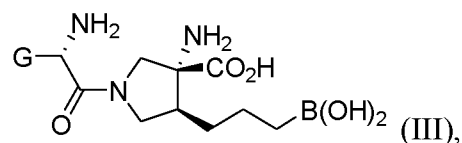
| Соединение | Структура                                                                           | Название                                                              |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 3          |  | (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойная кислота                       |
| 4          |  | (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диметиламино)-4-оксобутановая кислота |



|   |  |                                                                                       |
|---|--|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |  | (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диэтиламино)-4-оксобутановая кислота                  |
| 6 |  | (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутановая кислота              |
| 7 |  | (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(изопропиламино)-4-оксобутановая кислота               |
| 8 |  | (3S,4S)-5-(изопропиламино)-3,4-бис((4-метилбензоил)окси)-2,5-диоксопентановая кислота |

Исходные вещества и реагенты, применяющиеся для получения соединений по настоящему изобретению, доступны от коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) или Fisher Scientific (Hampton, NH), или могут быть получены способами, известными квалифицированным специалистам в данной области, по методикам, описанным в таких источниках, как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), и March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4<sup>th</sup> Edition). Приведенные в настоящем тексте схемы являются исключительно иллюстративными для некоторых способов, которыми можно синтезировать соединения по настоящему изобретению, и возможны различные модификации этих схем, которые могут предложить квалифицированные специалисты в данной области. Исходные вещества, интермедиаты и конечные продукты реакции можно выделить и очистить, применяя общеизвестные методы, включая (но не ограничиваясь только ими) фильтрование, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и т.п.

В настоящем изобретении описан также способ синтеза ингибитора аргиназы, имеющего формулу III:



где G в ингибиторе аргиназы III представляет собой боковую цепь аминокислоты, такую как атом водорода (глицин), метил (аланин), изопропил (валин), *втор*-бутил (изолейцин) -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (лейцин), бензил (фенилаланин), п-гидроксibenзил (тирозин), -CH<sub>2</sub>OH

(серин),  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  (треонин),  $-\text{CH}_2$ -3-индолил (триптофан),  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  (аспарагиновая кислота),

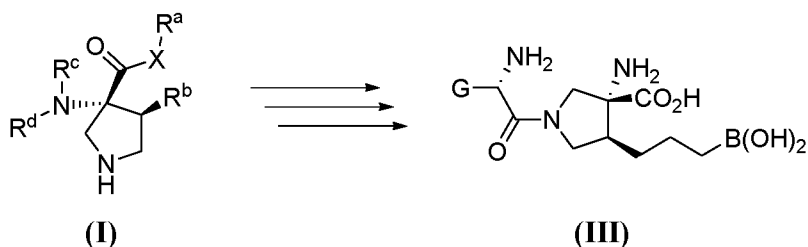
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  (глутаминовая кислота),  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  (аспарагин),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  (глутамин),  $-\text{CH}_2\text{SH}$  (цистеин),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  (метионин),  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  (лизин),  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  (аргинин) или  $-\text{CH}_2$ -3-имидазолил (гистидин).

В частных вариантах осуществления, G представляет собой метил. В других частных вариантах осуществления, G представляет собой атом водорода. В других частных вариантах осуществления, G представляет собой  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

В частных вариантах осуществления, соединение, имеющее формулу III, полученное описанным в настоящем изобретении способом, имеет энантиомерный избыток больше 80%, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee или даже больше 99,5% ee.

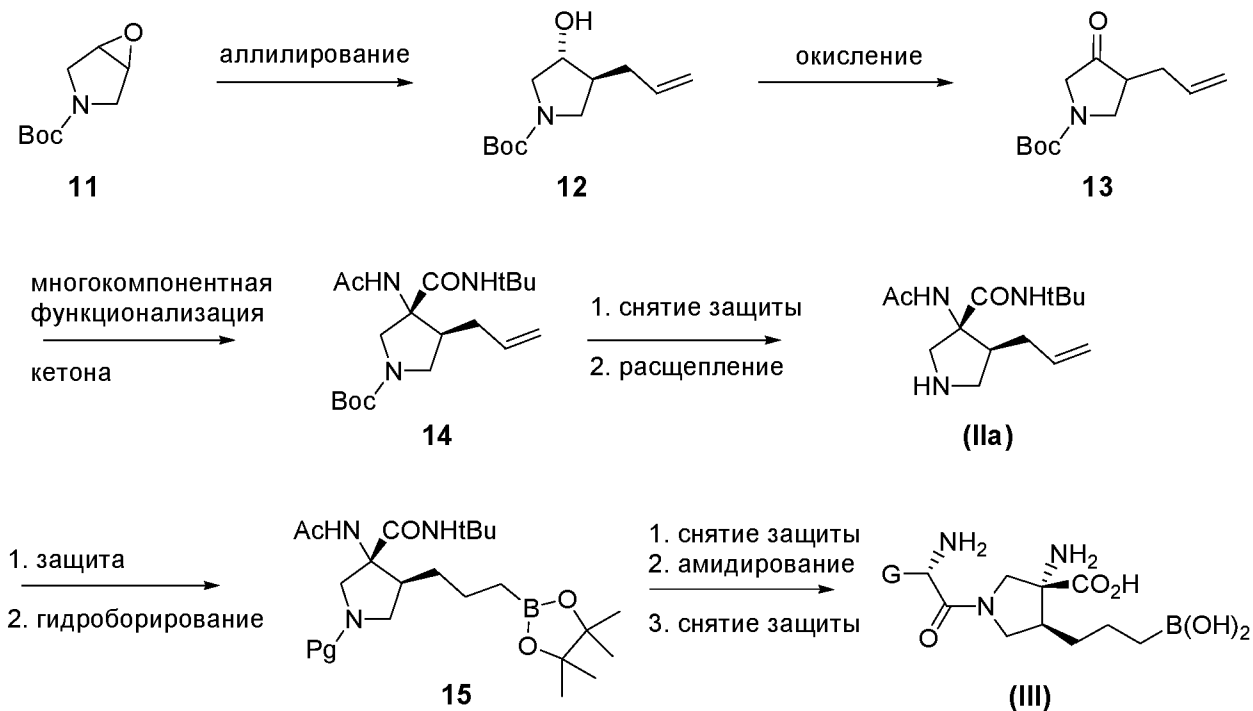
Согласно настоящему изобретению, ингибитор аргиназы, имеющий общую формулу III, можно получить, используя в качестве интермедиата соединение, имеющее формулу I, формулу II или формулу IIa. Общая схема синтеза соединения, имеющего формулу III, из соединения, имеющего формулу I, изображена на Схеме А. На Схеме А несколько стрелок означают несколько стадий синтеза, которые будут более подробно описаны ниже.

Схема А



В некоторых аспектах, ингибиторы аргиназы, имеющие общую формулу III, можно получить как проиллюстрировано и описано ниже на общей Схеме В.

## Схема В



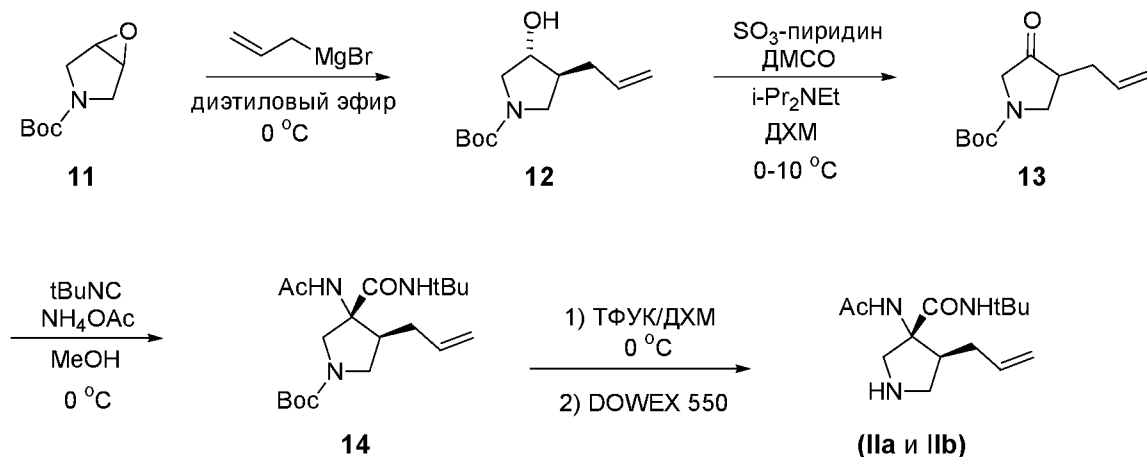
Эпоксид 11 можно получить из коммерческих источников или получить эпоксидированием *трет*-бутил 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата, например по реакции с водным N-бромсукцинимидом или мета-хлорпероксибензойной кислотой. Аллилирование эпоксидов 11 с образованием рацемического спирта 12 можно проводить с использованием подходящего металаллильного нуклеофила, такого как аллиллитиевый реагент, аллилмагниевый реагент, аллилцинковый реагент, аллилмедный реагент или реагенты, включающие смеси этих металлов. Раскрытие эпоксидного кольца может также происходить при содействии кислот Льюиса и переходных металлов. Растворители могут включать любые из растворителей, подходящих для нуклеофильного присоединения, такие как (но не ограничиваясь только ими) диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран и т.п. Рацемический спирт 12 можно затем окислить до кетона 13 известными квалифицированным специалистам в данной области методами окисления вторичных спиртов, такими как (но не ограничиваясь только ими) окисление по Сверну, окисление по Париху-Дорингу, окисление по методу Кори-Кима, окисление с применением гипервалентного иода и т.п. Кетон 13 можно затем превратить в ходе многокомпонентной реакции в производное рацемической аминокислоты 14. Такие многокомпонентные реакции могут включать (но не ограничены только ими) реакцию Уги, реакцию Штрекера и их вариации. Вариации растворителя, последовательности добавления и применяемых добавок также могут иметь место в этих реакциях, например реакцию Уги можно проводить в ряде растворителей, таких как (но не ограничиваясь

только ими) трифторэтанол, метанол, вода, ацетонитрил, дихлорметан, тетрагидрофуран и их смеси, и применяя такие добавки, как гидроксид аммония. С рацемического производного аминокислоты 14 можно затем снимать защиту в мягких условиях (например, удаление Вос-группы с помощью ТФУК, HCl или кислоты Льюиса), добавлять гидроксидную смолу DOWEX-550 или суспендировать в подходящем растворителе (например, в метил-*трет*-бутиловом эфире) и фильтровать, получая рацемический амин (энантиомер IIa и энантиомер IIb). Рацемический амин (IIa и IIb) можно затем расщеплять согласно способам по настоящему изобретению, получая хиральный амин IIa. В некоторых аспектах, нейтрализацией полученной соли, например с использованием основания, такого как бикарбонат натрия, карбонат натрия, бикарбонат калия, метоксид натрия и т.д., можно высвободить свободный амин из соли, что позволяет выделить хиральный амин IIa. Постановкой защиты на хиральный амин IIa и последующим гидроборированием можно получать пинаколборат 15. В соединении 15 Pg представляет собой описанную выше защитную группу. В других аспектах, перед гидроборированием можно провести нейтрализацию и постановку защиты в одну стадию, используя водный раствор бикарбоната натрия и ди-*трет*-бутил дикарбонат. Защищенный хиральный амин можно запускать в дальнейшие стадии энантиомерного обогащения, например суспендирования в теплой смеси этилацетата и н-гептана и фильтрования после охлаждения. Гидроборирование можно проводить по известным методикам, хорошо знакомым квалифицированным специалистам в данной области, например с использованием пинаколборана или бис(пинаколато)диборона в присутствии подходящего иридиевого или родиевого катализатора. Последующее селективное снятие защиты/амидирование и затем полное снятие защитных групп дает ингибитор аргиназы, имеющий формулу III.

В некоторых аспектах, соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием способов, проиллюстрированных ниже на Схемах C и D и подробнее описанных в разделе Примеры. Рацемический *трет*-бутил-транс-3-аллил-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (IIa и IIb) получают из коммерчески доступного эпоксида 11 в четыре стадии, как описано на Схеме C. Добавление аллилмагнийбромида в диэтиловом эфире при 0°C дает рацемический спирт 12, который после окисления комплексом триоксида серы с пиридином и ДМСО дает соответствующий кетон 13. Дальнейшая реакция с ацетатом аммония и *трет*-бутилизотиоцианидом в метаноле при 0°C дает рацемическое производное аминокислоты 14 в виде смеси син- и антиизомеров, которые разделяют кристаллизацией. Снятие *трет*-бутилкарбаматной группы (Вос-группы) с применением трифторуксусной кислоты в дихлорметане, с дальнейшей

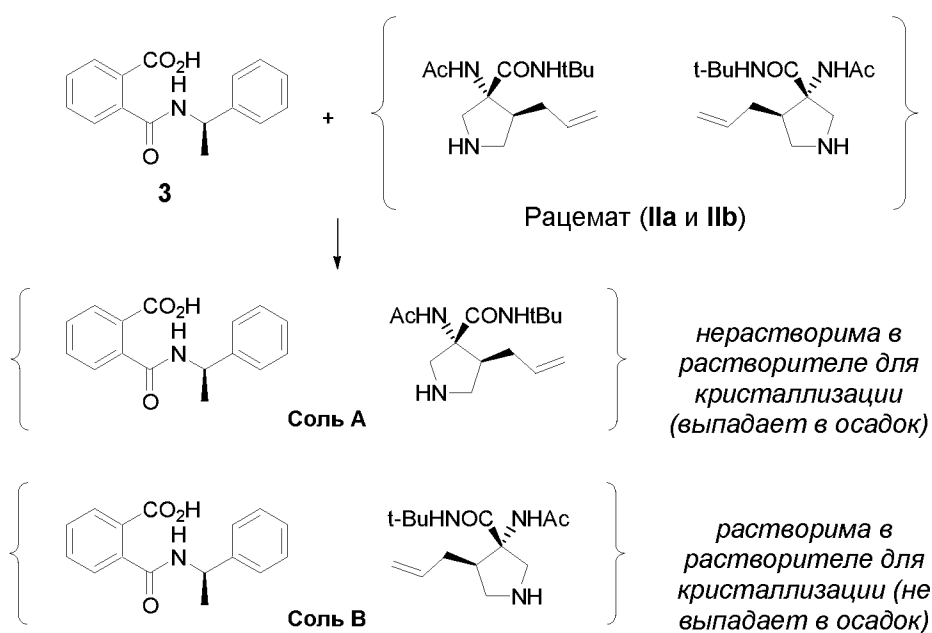
обработкой гидроксидной смолой DOWEX-550, дает рацемический амин (IIa и IIb) в виде свободного основания.

### Схема С



Способ расщепления рацемического амина (IIa и IIb) на его практически чистые отдельные энантиомеры с применением хиральной карбоновой кислоты по настоящему изобретению проиллюстрирован на Схеме D. В этом примере рацемический (син)-3-ацетидамо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамид (IIa и IIb) и (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойную кислоту 3 растворяют в метаноле (15%) и этилацетате (85%) при нагревании. После того как раствор становится прозрачным, его оставляют охлаждаться, и медленно образуется осадок. Осадок, который представляет собой соль, образованную из кислоты 3 и амина IIa, отделяют фильтрованием. Эту соль можно перевести в свободное основание, применяя стандартные методы, или использовать напрямую в следующей стадии синтеза.

### Схема D



Описанные в настоящем тексте способы могут быть реализованы на практике квалифицированными специалистами в области органического синтеза с использованием подробных экспериментальных методик, приведенных в настоящем тексте. Следует понимать, что процесс селективной кристаллизации зависит от многих факторов, включая выбор растворителя(-ей), температуру, концентрацию и количество хиральной карбоновой кислоты. Конкретный подбор этих переменных будет определять результат кристаллизации, и его можно модифицировать в зависимости от желаемого результата (выход, энантиомерный избыток, концентрация, время, стоимость). Например, более разбавленный раствор для кристаллизации обычно ведет к более медленной кристаллизации, часто улучшая энантиоселективность, но с более низким общим выходом; в то время как более концентрированный раствор часто ускоряет процесс кристаллизации, обеспечивая более высокий выход, но с несколько более низким энантиомерным избытком. Затравочные кристаллы целевого продукта часто облегчают проведение процесса кристаллизации.

#### Определения

Термин “ацил” общеизвестен в данной области и означает группу, имеющую общую формулу углеводородC(O)-, предпочтительно алкилC(O)-.

Термин “ациламино” общеизвестен в данной области и означает аминогруппу, замещенную ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой углеводородC(O)NH-.

Термин “ацилокси” общеизвестен в данной области и означает группу, имеющую общую формулу углеводородC(O)O-, предпочтительно алкилC(O)O-.

Термин “алкокси” означает алкильную группу, предпочтительно низшую алкильную группу, имеющую присоединенный к ней атом кислорода. Репрезентативные алкоксигруппы включают метокси-, трифторметокси-, этокси-, пропокси-, *трет*-бутоксигруппу и т.п.

Термин “алкоксиалкил” означает алкильную группу, замещенную алкоксигруппой, которая имеет общую формулу алкил-O-алкил.

Термин “алкенил” при использовании в настоящем тексте означает алифатическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, и включает как “незамещенные алкенилы”, так и “замещенные алкенилы”, последние из которых означают алкенильные фрагменты, имеющие заместители, замещающие атом водорода у одного или больше атомов углерода в алкенильной группе. Такие заместители могут находиться у одного или больше атомов углерода, которые входят или не входят в одну или больше двойные связи. Кроме того, такие заместители включают все, описанные для

алкильных групп, как описано ниже, за исключением случаев, противоречащих стабильности получаемого соединения. Например, охватывается замещение алкенильных групп одной или больше алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

“Алкильная” группа или “алкан” представляет собой линейный или разветвленный неароматический углеводород, являющийся полностью насыщенным. В типичном случае линейные или разветвленные алкильные группы содержат от 1 до примерно 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до примерно 10, более предпочтительно от 1 до примерно 6, если не указано иное. Примеры линейных и разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> линейные или разветвленные алкильные группы называют также “низшими алкильными” группами.

Кроме того, термин “алкил” (или “низший алкил”) при использовании в настоящей спецификации, примерах и Формуле изобретения, включает как «незамещенные алкилы», так и «замещенные алкилы», последние из которых представляют собой алкильные фрагменты, имеющие заместители, замещающие атом водорода у одного или больше атомов углерода в углеводородном скелете. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген (например, фтор), гидроксил, алкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, азидогруппу, сульфгидрильную группу, алкилтиогруппу, гетероцикл, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. В частных вариантах осуществления, заместители в замещенных алкилах выбраны из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, галогена, цианогруппы или гидроксила. В других вариантах осуществления, заместители в замещенных алкилах выбраны из фтора, цианогруппы или гидроксила. Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что фрагменты, являющиеся заместителями в углеводородной цепи, сами могут при необходимости иметь заместители. Например, заместители в замещенном алкиле могут включать замещенные и незамещенные формы азидогрупп, иминогрупп, а также простых эфиров, алкилтиогрупп, -CF<sub>3</sub>, -CN и т.п. Примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкоксигруппами, алкилтиогруппами, группами -CF<sub>3</sub>, -CN и т.п.

Термин “C<sub>x-y</sub>” при использовании в связке с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает, что включены группы, содержащие от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин “C<sub>x-y</sub> алкил” означает замещенные или незамещенные насыщенные углеводородные группы, включая линейные алкильные и разветвленные алкильные группы, содержащие от x до y атомов углерода в

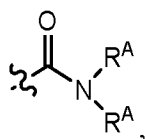
цепи, включая галогеналкильные группы. Частные случаи галогеналкильных групп включают трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил и пентафторэтил.  $C_0$  алкил означает атом водорода, когда группа находится в терминальном положении, и связь – когда группа внутри молекулы. Термины “ $C_{2-y}$  алкенил” и “ $C_{2-y}$  алкинил” означают замещенные или незамещенные ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможностям замещения описанным выше алкилам, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин “алкиламино” при использовании в настоящем тексте означает аминогруппу, замещенную по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин “алкилтио” при использовании в настоящем тексте означает тиольную группу, замещенную алкильной группой, и может отвечать общей формуле алкилS-.

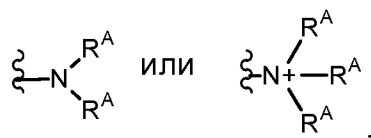
Термин “алкинил” при использовании в настоящем тексте означает алифатическую группу, содержащую по меньшей мере одну тройную связь, и охватывает как “незамещенные алкинилы”, так и “замещенные алкинилы”, последние из которых представляют собой алкинильные фрагменты, имеющие заместители, заменяющие атомы водорода у одного или больше атомов углерода алкинильной группы. Такие заместители могут находиться у одного или больше атомов углерода, которые входят или не входят в одну или больше тройных связей. Кроме того, такие заместители включают все описанные выше для алкильных групп заместители, за исключением тех случаев, которые нарушают устойчивость получаемых соединений. Например, охватывается замещение алкинильных групп одной или больше алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин “амид” при использовании в настоящем тексте означает группу



где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом водорода или углеводородную группу, или два  $R^A$  объединены с атомом N, к которому они присоединены, формируя гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольце.

Термины “амин” и “амино” общеприняты в данной области и обозначают как незамещенные, так и замещенные амины, и их соли, например, фрагмент, который может быть представлен следующим образом:





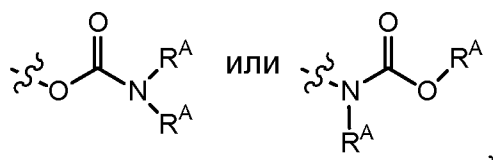
где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом водорода или углеводородную группу, или два  $R^A$  объединены с атомом N, к которому они присоединены, формируя гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольце.

Термин “аминоалкил” при использовании в настоящем тексте означает алкильную группу, замещенную аминогруппой.

Термин “аралкил” при использовании в настоящем тексте означает алкильную группу, замещенную арильной группой.

Термин “арил” при использовании в настоящем тексте включает замещенные или незамещенные моноциклические ароматические группы, в которых каждый атом в кольце представляет собой атом углерода. Предпочтительно, кольцо представляет собой 6- или 10-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин “арил” включает также полициклические системы, содержащие два или больше колец, в которых два или больше атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термин “карбамат” общеизвестен в данной области и означает группу



где каждый  $R^A$  независимо представляет собой атом водорода или углеводородную группу, такую как алкильная группа, или оба  $R^A$  вместе с находящимся между ними атомом(-ами) формируют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольце.

Термины “карбоцикл” и “карбоциклический” при использовании в настоящем тексте означают насыщенное или ненасыщенное кольцо, в котором каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Термин «карбоцикл» включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают и циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода насыщенные, и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. “Карбоцикл” включает 3-8-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо в бициклическом карбоцикле может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или больше атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» означает бициклический карбоцикл, в котором каждое

кольцо имеет два общих атома с другим кольцом. Каждое кольцо в конденсированном карбоцикле может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления, ароматическое кольцо, например фенил, может быть сконденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, цикlopентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, при условии соблюдения допустимой валентности, включена в определение карбоцикла. Примеры “карбоциклов” включают цикlopентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. “Карбоциклы” могут иметь заместители в любом одном или больше положениях, способных нести атом водорода.

“Циклоалкильная” группа представляет собой циклический углеводород, являющийся полностью насыщенным. “Циклоалкил” включает моноциклические и бициклические кольца. В типичном случае, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 10 атомов углерода, чаще от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или больше атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» означает бициклический циклоалкил, в котором каждое кольцо имеет два общих атома с другим кольцом. Второе кольцо в конденсированном бициклическом циклоалкиле может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. “Циклоалкенильная” группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или больше двойных связей.

Термин “карбоциклилалкил” при использовании в настоящем тексте означает алкильную группу, замещенную карбоциклической группой.

Термин “карбонат” общеизвестен в данной области и означает группу  $-\text{OCO}_2\text{-R}^A$ , где  $\text{R}^A$  представляет собой углеводородную группу.

Термин “карбокси” при использовании в настоящем тексте означает группу, представленную формулой  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

Термин “сложный эфир” при использовании в настоящем тексте означает группу  $-\text{C(O)OR}^A$ , где  $\text{R}^A$  представляет собой углеводородную группу.

Термин “простой эфир” при использовании в настоящем тексте означает

углеводородную группу, соединенную через атом кислорода с другой углеводородной группой. Соответственно, простозфирный заместитель в углеводородной группе может представлять собой углеводород-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают (но не ограничиваются только ими) гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают “алкоксиалкильные” группы, имеющую общую формулу алкил-О-алкил.

Термины “галоген” при использовании в настоящем тексте означает атом галогена и включает хлор, фтор, бром и иод.

Термины “гетаралкил” и “гетероаралкил” при использовании в настоящем тексте означает алкильную группу, замещенную гетарильной группой.

Термин “гетероалкил” при использовании в настоящем тексте означает насыщенную или ненасыщенную цепь из атомов углерода и по меньшей мере одним гетероатомом, где никаких два гетероатома не являются соседними.

Термины “гетероарил” и “гетарил” включают замещенные или незамещенные ароматические моноциклические структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно 1-4 гетероатома, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины “гетероарил” и “гетарил” включают также полициклические кольцевые системы, имеющие два или больше циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклы могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин, и т.п.

Термин “гетероатом” при использовании в настоящем тексте означает атом любого элемента, кроме углерода и водорода. Частными примерами гетероатомов являются азот, кислород и сера.

Термины “гетероциклил”, “гетероцикл” и “гетероциклический” означают замещенные или незамещенные неароматические кольцевые структуры, предпочтительно 3-10-членные кольца, более предпочтительно 3-7-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно 1-4 гетероатома, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины “гетероциклил” и “гетероциклический” включают также полициклические кольцевые системы, имеющие два или больше циклических колец, в которых два или больше атомов углерода являются

общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Термин “гетероциклилалкил” при использовании в настоящем тексте означает алкильную группу, замещенную гетероциклильной группой.

Термин “углеводород” при использовании в настоящем тексте означает группу, которая связана через атом углерода, который не содержит =O или =S заместителя, и в типичном случае содержит по меньшей мере одну углерод-водородную связь и главным образом углеродный скелет, который может необязательно включать гетероатомы. Так, такие группы, как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил считаются углеводородными по цели своей разработки, но такие заместители, как ацетил (который содержит =O заместитель у связывающего атома углерода) и этокси (которая присоединена через атом кислорода, не углерода) – не могут. Углеводородные группы включают, но не ограничиваются только ими: арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин “гидроксиалкил” при использовании в настоящем тексте означает алкильную группу, замещенную гидроксигруппой.

Термин “низший” при использовании в связке с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил, алкокси или циклоалкил, означает группы, у которых в заместителе десять или меньше неводородных атомов, предпочтительно шесть или меньше. “Низший алкил”, например, означает алкильную группу, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно шесть или меньше. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем тексте ацильные, ацилокси-, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкокси-заместители представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, в отдельности или в комбинации с другими заместителями, например в гидроксиалкиле и аралкиле (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины “полициклил”, “полицикл” и “полициклический” относятся к двум или больше кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или больше атомов являются общими для двух соседних колец, например когда кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец в полицикле может быть замещенным или незамещенным. В

некоторых вариантах осуществления, каждое кольцо в полицикле содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин “силлил” означает кремний-содержащий фрагмент, к которому присоединены три углеводородных заместителя.

Термин “замещенные” означает фрагменты, имеющие заместители, заменяющие атом водорода на одном или больше атомах углерода в его скелете. Следует понимать, что термины «замещение» или «замещенный» подразумевают условие, что замещение происходит в рамках допустимой валентности атома, у которого происходит замещение, и у самого заместителя, и что замещение в результате дает устойчивое соединение, например которое не претерпевает спонтанного превращения, такого как перегруппировка, отщепление и т.п. При использовании в настоящем тексте, термин “замещенный” включает все допустимые заместители для органических соединений. В широком аспекте, допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых заместителей может быть один или больше, они могут быть одинаковыми или разными для разных органических соединений. В контексте настоящего изобретения, гетероатомы, такие как атомы азота, могут иметь водородные заместители и/или любые описанные в настоящем тексте допустимые для органических соединений заместители, которые не нарушают валентность гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем тексте, например, галоген, гидроксил, алкокси, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. В частных вариантах осуществления, заместители в замещенных алкилах выбраны из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, галогена, цианогруппы или гидроксила. В других вариантах осуществления, заместители в замещенных алкилах выбраны из фтора, цианогруппы или гидроксила. Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что заместители сами тоже могут быть замещенными, при необходимости. Если специально не указано «незамещенные», то указанные в настоящем тексте фрагменты включают их замещенные варианты. Например, указание «арильной» группы или фрагмента по умолчанию включает и замещенные, и незамещенные варианты.

Термин “сульфат” общеизвестен в данной области и означает группу -OSO<sub>3</sub>H или ее фармацевтически приемлемую соль.

Термин “сульфонамид” общеизвестен в данной области и означает группу, имеющую общую формулу



где каждый  $\text{R}^{\text{A}}$  независимо представляет собой атом водорода или углеводород, такой как алкил, или оба  $\text{R}^{\text{A}}$  вместе с находящимся между ними атомом(-ами) формируют гетероцикл, содержащий в кольце 4-8 атомов.

Термин “сульфоксид” общеизвестен в данной области и означает группу  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{\text{A}}$ , где  $\text{R}^{\text{A}}$  представляет собой углеводородный радикал.

Термин “сульфонат” общеизвестен в данной области и означает группу  $\text{SO}_3\text{H}$  или ее фармацевтически приемлемую соль.

Термин “сульфон” общеизвестен в данной области и означает группу  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{A}}$ , где  $\text{R}^{\text{A}}$  представляет собой углеводородный радикал.

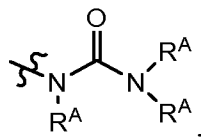
Термин “тиоалкил” при использовании в настоящем тексте означает алкильную группу, замещенную тиольной группой.

Термин “сложный тиоэфир” при использовании в настоящем тексте означает группу

$-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A}}$  или  $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ , где  $\text{R}^{\text{A}}$  представляет собой углеводородный радикал.

Термин “простой тиоэфир” при использовании в настоящем тексте эквивалентен термину «простой эфир», но атом кислорода заменен на атом серы.

Термин “мочевина” общеизвестен в данной области и отвечает общей формуле



где каждый  $\text{R}^{\text{A}}$  независимо представляет собой атом водорода или углеводород, такой как алкил, или любой из  $\text{R}^{\text{A}}$  вместе с другим и с находящимся между ними атомом(-ами) формируют гетероцикл, содержащий в кольце 4-8 атомов

Термин “защитная группа” (“Pg”) означает группу атомов, которая при присоединении к реакционно-способной группе в молекуле маскирует, уменьшает или устраняет реакционную способность этой функциональной группы. В типичном случае защитную группу можно при желании селективно удалить во время синтеза. Примеры защитных групп можно найти в книгах Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные азот-защитные группы (Pg) включают (но не ограничиваются только ими) формил, ацетил, трифторацетил, бензил, метоксиметил (“MOM”), бензилоксикарбонил (“CBZ”), *tert*-бутоксикарбонил (“Boc”), триметилсилил (“TMS”), 2-триметилсилил-этансульфонил (“2-

TES”), триэтилсилил (“TES”), триизопропилсилил (“TIPS”), *трет*-бутилдиметилсилилтритил (“TBDMS”) и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (“Fmoc”), нитровератрилоксикарбонил (“NVOC”) и т.п. Репрезентативные гидроксил-защитные группы включают (но не ограничиваются только ими) группы, в которых кислород либо ацилирован (этерифицирован), либо алкилирован, например бензиловые и тритиловые простые эфиры, а также алкиловые простые эфиры, тетрагидропиранильные эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, TMS или TIPS группы), эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

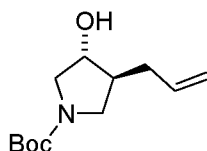
Термин “практически чистый единственный энантиомер” означает соединение, которое имеет энантиомерный избыток больше 90%, например больше 95% ee, больше 96% ee, больше 97% ee, больше 98% ee или больше 99% ee.

### ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение описано выше в общем, и оно будет более понятно вкупе с приведенными ниже примерами, которые включены исключительно в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, и никоим образом не ограничивают его.

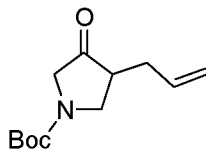
В приведенных ниже примерах энантиомерный избыток определяется после того, как амин в виде свободного основания, (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамид, из закристиллизовавшейся соли дериватизуют *трет*-бутилкарбаматной или Вос-группой. Полученный продукт анализируют методом хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak IB 5 мкм (4.6 мм x 250 мм). Конкретные детали получения Вос-производного и ВЭЖХ-анализа приведены ниже в примерах 16 и 17, соответственно.

Пример 1. (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамид (IIa и IIb)

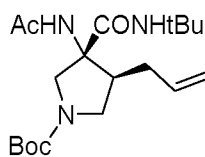


*Стадия 1: синтез рацемического трет-бутил-транс-3-аллил-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата:* Аллилмагнибромид (1,037 мл, 713 ммоль, 0.69 М раствор в диэтиловом эфире) охлаждали до 0°C и осторожно добавляли *трет*-бутил 6-окса-3-азабицикло[3.1.0] гексан-3-карбоксилат (11, 60 г, 323.9 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (324 мл, 1 М). После окончания добавления реакцию смесь перемешивали 15 минут, медленно гасили насыщенным водным раствором хлорида

аммония (500 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 400 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали. Очистка методом флэш-хроматографии (20-40% этилацетат в гептане) дала *трет*-бутил-*транс*-3-аллил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (12, 64.33 г, 87% выход) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  5.80 (1H, м), 5.06 (2H, м), 4.07 (1H, м), 3.57 (2H, м), 3.22 (1H, м), 3.08 (1H, м), 2.26-2.10 (2H, м) и 1.45 (9H, с).



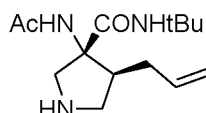
*Стадия 2: синтез рацемического трет-Бутил-3-аллил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата:* В атмосфере сухого азота, в ледяной раствор *трет*-бутил-*транс*-3-аллил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (12, 60 г, 264 ммоль) и диизопропилэтиламина (132.2 мл, 799.8 ммоль) в дихлорметане (750 мл, 0.35 М) прикапывали раствор комплекса триоксида серы с пиридином (94.95 г, 596.6 ммоль) в безводном ДМСО (750 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси удерживалась ниже 10°C. После окончания добавления смесь перемешивали при 3°C в течение 15 минут, гасили водой (380 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл, затем 2 x 300 мл). Объединенный органический раствор промывали дважды водой (200 мл), один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали. Полученное неочищенное масло перегоняли при 105°C (0.4 мм рт.ст.), получая рацемический *трет*-бутил 3-аллил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат (13, 58 г, 83% выход) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta_{\text{H}}$ : 5.74 (1H, м), 5.09 (2H, м), 4.02 (1H, м), 3.88 (1H, д,  $J$  = 19.4 Гц), 3.68 (1H, д,  $J$  = 19.4 Гц), 3.31 (1H, дд,  $J$  = 9.4, 8.3 Гц), 2.65 (1H, м), 2.54 (1H, м), 2.18 (1H, м) и 1.45 (9H, с).



*Стадия 3: синтез рацемического (син) трет-бутил-3-ацетамидо-4-аллил-3-(трет-бутилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата:* В атмосфере сухого азота раствор кетона (13, 79.3 г, 352 ммоль) и ацетата аммония (135.7 г, 1,759 ммоль) в метаноле (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли *трет*-бутил изоцианид (80.2 мл, 704 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Полученную суспензию упаривали, разбавляли смесью 1:2 этилацетата и воды (300 мл). После перемешивания в течение 1 часа, осадок отфильтровывали и промывали водой (100 мл) и ледяным эфиром (2 x 50 мл), затем сушили на воздухе. Сырой продукт, который главным образом

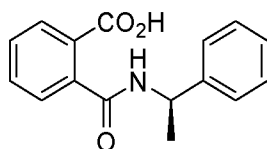


представляет собой *син*-изомер (примерно 10:1), разбавляли этилацетатом (400 мл), изопропиловым спиртом (400 мл) и этанолом (2 мл), затем нагревали до 70°C. После перемешивания в течение ещё 12 часов, раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры при продолжающемся перемешивании на ночь, фильтровали и промывали ледяным эфиром (2 x 50 мл), затем сушили в печи при 60°C в течение ночи, получая рацемический (син) *трет*-бутил-3-ацетамидо-4-аллил-3-(*трет*-бутилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (14, 82.1 г, 63% выход) в виде белого порошка.



*Стадия 4: синтез рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(трет-бутил)пирролидин-3-карбоксамида:* Раствор рацемического (син)-*трет*-бутил-3-ацетамидо-4-аллил-3-(*трет*-бутилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (14, 20.0 г, 54.4 ммоль) в дихлорметане (400 мл) охлаждали до 0°C и добавляли трифторуксусную кислоту (80 мл, 19.8 ммоль) по каплям через капельную воронку. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали до тех пор, пока исходное вещество не перестало обнаруживаться методом ТСХ (около 1 часа). Раствор упаривали, снова растворяли в толуоле (50 мл) и упаривали (3x) для гарантии удаления избытка трифторуксусной кислоты. Оставшееся белое твердое вещество растворяли в метаноле (300 мл) и добавляли смолу DOWEX 550A-OH (примерно 120 грамм, промытая водой и метанолом). После перемешивания раствора со смолой (pH 8.5) в течение 2 часов, смесь фильтровали и упаривали, снова растворяли в дихлорметане и упаривали, получая рацемический (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамид (IIa и IIb, 14.4 г, 99%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>4</sub> MeOH) δ 5.82-5.71 (м, 1H), 5.10-5.01 (м, 2H), 3.76 (д, J=11.9 Гц, 1H), 3.16 (дд, J=11.3, 7.6 Гц, 1H), 2.97 (д, J=11.9 Гц, 1H), 2.70 (дд, J=11.3, 7.1 Гц, 1H), 2.40-2.35 (м, 1H), 2.32-2.24 (м, 1H), 1.98 (с, 3H), 1.92-1.84 (м, 1H), 1.33 (с, 9H). На фиг. 1 изображена хроматограмма (IIa и IIb), полученная методом хиральной ВЭЖХ.

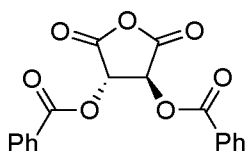
Пример 2. Получение (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойной кислоты (3)



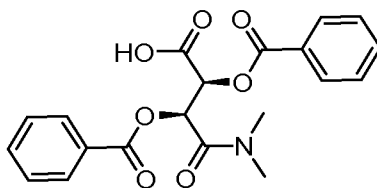
*Синтез (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойной кислоты (3).* Суспензию фталевого ангидрида (50 г, 337.6 ммоль) в EtOAc (200 мл) и ТГФ (200 мл) охлаждали до 5-10°C при перемешивании и осторожно добавляли (R)-(+)-1-фенилэтиламин (47.37 мл,

371,3 ммоль). После окончания добавления реакционная смесь становилась прозрачной, ледяную баню убирали и раствор перемешивали 15 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали 2н. раствором HCl, насыщенным водным раствором хлорида натрия и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из МТБЭ и гексана, получая (R)-2-((1-фенилэтил) карбамоил)бензойную кислоту (3, 64.6 г, 71%) в виде белого порошка. ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8.67 (д,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.72 (дд,  $J=7.6$ , 1.3 Гц, 1H), 7.53 (тд,  $J=7.6$ , 1.4 Гц, 1H), 7.45 (тд,  $J=7.6$ , 1.4 Гц, 1H), 7.38-7.35 (м, 3H), 7.27 (т,  $J=7.6$  Гц, 2H), 7.20-7.09 (м, 1H), 5.09-5.02 (м, 1H), 1.37 (д,  $J=7.0$  Гц, 3H).

Пример 3. Получение (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диметиламино)-4-оксобутановой кислоты (4)



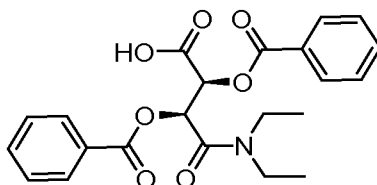
*Стадия 1: синтез (3S,4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил дибензоата.* Суспензию (+)-2,3-дибензоил-D-винной кислоты (300 г, 358.3 ммоль) в уксусном ангидриде (600 мл) нагревали до 85°C при перемешивании. Через 2 часа раствор охлаждали в ледяной бане, и полученную суспензию фильтровали, промывали смесью 1:1 гексан/диэтиловый эфир (500 мл) и сушили в вакууме, получая (3S,4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил дибензоата (239 г, 84% выход) в виде белого кристаллического вещества. ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08-8.06 (м, 4H) 7.67-7.63 (м, 2H) 7.51-7.47 (м, 4H) 5.98 (с, 2H).



*Стадия 2: синтез (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диметиламино)-4-оксобутановой кислоты.* Раствор (3S,4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил дибензоата (90 г, 264.5 ммоль) в этилацетате (150 мл) охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 2М раствор диметиламина в ТГФ (158.7 мл, 317.4 ммоль). После окончания добавления ледяную баню убирали, и раствор перемешивали еще 2 часа, затем последовательно промывали 2н. раствором HCl, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт перекристаллизовывали из МТБЭ и гексана, получая (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диметиламино)-4-оксобутановую

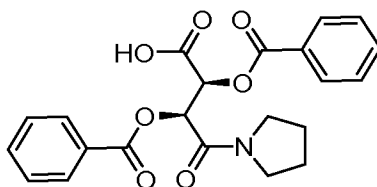
кислоту (4, 81 г, 79% выход) в виде белого порошка. ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-8.00 (м, 4Н), 7.56-7.52 (м, 2Н), 7.42-7.37 (м, 4Н), 6.22 (д,  $J=6,0$  Гц, 1Н), 5.95 (д,  $J=6,0$  Гц, 1Н), 3.18 (с, 3Н), 2.97 (с, 3Н).

Пример 4. Получение (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диэтиламино)-4-оксобутановой кислоты (5)



В атмосфере азота суспензию (3S, 4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил дибензоата (1.021 г, 3.0 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) охлаждали в ледяной бане, и добавляли диэтиламин (0.6 мл, 5.8 ммоль). После окончания добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа, продолжали перемешивание 16 часов. В раствор кислую смолу добавляли DOWEX 50W-X8 (3 г, предварительно промывали метанолом), перемешивали несколько минут, фильтровали, и фильтрат упаривали. Полученное масло растворяли в этилацетате (10 мл) и гексане (20 мл) при перемешивании. После перемешивания в течение 15 минут, полученную суспензию охлаждали в ледяной бане 15 минут, фильтровали и промывали смесью 3:1 гексан/этилацетат. Полученное твердое вещество сушили, получая (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диэтиламино)-4-оксобутановую кислоту (5, 896 мг, 72% выход) в виде белого порошка. ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-7.99 (м, 4Н), 7.55-7.50 (м, 2Н), 7.40-7.36 (м, 4Н), 6.19 (д,  $J=5.9$  Гц, 1Н), 5.95 (д,  $J=5.9$  Гц, 1Н), 3.55-3.44 (м, 3Н), 3.27-3.18 (м, 1Н), 1.23 (т,  $J=7.1$  Гц, 3Н), 1.05 (т,  $J=7.1$  Гц, 3Н).

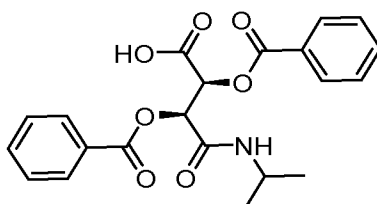
Пример 5. Получение (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутановой кислоты (6)



В атмосфере азота суспензию (3S, 4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил дибензоата (2.04 г, 6.0 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) охлаждали в ледяной бане и добавляли пирролидин (0.96 мл, 11.7 ммоль). После окончания добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа, продолжали перемешивание в течение 16 часов. В раствор добавляли кислую смолу DOWEX 50W-X8 (6 г, предварительно промывали метанолом), перемешивали несколько минут,

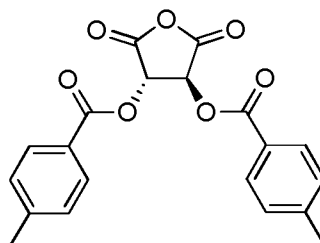
фильтровали, и фильтрат упаривали. Полученное масло растворяли в дихлорметане и загружали на колонку с силикагелем (~100 куб.см) и элюировали последовательно этилацетатом, 10%-ным метанолом в этилацетате и смесью 88:12:2 этилацетат/метанол/уксусная кислота, получая (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутановую кислоту (6, 1.94 г, 79% выход) в виде белой пены. ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.00 (м, 4H), 7.57-7.53 (м, 2H), 7.42-7.38 (м, 4H), 6.06 (дд, J=6.4 Гц, 1H), 5.94 (дд, J=6.3 Гц, 1H), 3.82-3.76 (м, 1H), 3.57-3.51 (м, 2H), 3.46-3.40 (м, 1H), 1.97-1.72 (м, 4H).

Пример 6. Получение (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(изопропиламино)-4-оксобутановой кислоты (7)



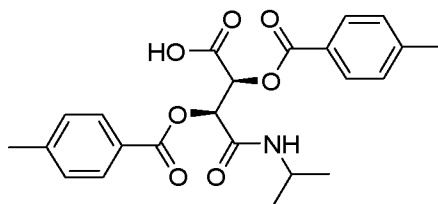
Раствор (3S,4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил дибензоата (88 г, 258.6 ммоль) в этилацетате (132 мл) и ТГФ (132 мл) охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 2-аминопропан (26.6 мл, 310.3 ммоль). После окончания добавления ледяную баню убрали, и раствор перемешивали еще 2 часа, затем последовательно промывали 2н. раствором HCl, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт перекристаллизовывали из МТБЭ и гексана, получая (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(изопропиламино)-4-оксобутановую кислоту (7, 97.4 г, 94% выход) в виде белого порошка. ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.01 (м, 4H), 7.67-7.51 (м, 2H), 7.48-7.40 (м, 4H), 6.02 (д, J=3.4 Гц, 1H), 5.98 (д, J=3.4 Гц, 1H), 4.12-4.04 (м, 1H), 1.09 (д, J=6.6 Гц, 3H), 1.06 (д, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 7. Получение (3S,4S)-5-(изопропиламино)-3,4-бис((4-метилбензоил)окси)-2,5-диоксопентановой кислоты (8)



*Стадия 1: синтез (3S,4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил бис(4-метилбензоата).* Суспензию (+)-2,3-ди-О-толуоил-D-винной кислоты (15.0 г, 38.82 ммоль) в уксусном ангидриде (45 мл) нагревали до 85°C при перемешивании. Через 2 часа раствор охлаждали в ледяной бане, и полученную суспензию фильтровали, промывали

смесью 1:1 гексан/диэтиловый эфир (100 мл) и сушили в вакууме, получая (3S,4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил бис(4-метилбензоат) (10.85 г, 76%) в виде белого кристаллического вещества. ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.95 (д,  $J=8.3$  Гц, 4H), 7.28 (д,  $J=8.3$  Гц, 4H), 5.92 (с, 2H) 2.42 (с, 6H).



*Стадия 2: синтез (3S,4S)-5-(изопропиламино)-3,4-бис((4-метилбензоил)окси)-2,5-диоксопентановой кислоты.* Суспензию (3S,4S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3,4-диил бис(4-метилбензоата) (5.0 г, 13.57 ммоль) в этилацетате (20 мл) и ТГФ (20 мл) охлаждали до 0°C и добавляли 2-аминопропан (1.40 мл, 16.29 ммоль). При добавлении суспензия становилась густой. Ледяную баню убирали и продолжали перемешивание еще 1 час. Добавляли дихлорметан (100 мл), и раствор последовательно промывали 2н. раствором HCl, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт перекристаллизовывали из МТБЭ и гексана, получая (3S,4S)-5-(изопропиламино)-3,4-бис((4-метилбензоил)окси)-2,5-диоксопентановую кислоту (8, 5.62 г, 97%) в виде белого порошка. ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.94-7.90 (м, 4H), 7.25 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.21 (д,  $J=8.0$  Гц, 2H), 5.99 (д,  $J=3.5$  Гц, 1H), 5.95 (д,  $J=3.5$  Гц, 1H), 4.12-4.03 (м, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 1.08 (д,  $J=6.6$  Гц, 3H), 1.06 (д,  $J=6.5$  Гц, 3H).

Пример 8. селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойной кислотой (3)

Раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (150 мг, 0.5 ммоль), (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойной кислоты (83мг, 0.55 экв.) и уксусной кислоты (17 мг, 0.5 экв.) в 25% метанол/этилацетат (18 мл) нагревали до получения прозрачного раствора. После того как раствор охладился до комнатной температуры, из раствора медленно кристаллизовалась соль. Примерно через 48 часов полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным раствором 25% метанол/этилацетат и сушили, получая обогащенную соль (34% выход, 99.7% ee). На Фиг. 2 показан анализ соли из Примера 8 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 9: селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойной кислотой (3)

Раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (75 мг, 0.28 ммоль) и (R)-2-((1-фенилэтил)карбамоил)бензойной кислоты (76 мг, 0.28 экв.) в 15% метанол/этилацетат (4 мл) нагревали до получения прозрачного раствора. После того как раствор охладился до комнатной температуры, из раствора медленно кристаллизовалась соль. Примерно через 24 часа полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным раствором 15% метанол/этилацетат и сушили, получая обогащенную соль (66% выход, 84.8% ee). На Фиг. 3 показан анализ соли из Примера 9 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 10: селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диметиламино)-4-оксобутановой кислотой (4)

Раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (1.65 г, 6.17 ммоль) в метаноле (9 мл) добавляли второй раствор (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диметиламино)-4-оксобутановой кислоты (2.37 г, 6.17 ммоль) в теплом изопропанол (41 мл). После того как растворы объединяли и охлаждали до комнатной температуры, из раствора медленно кристаллизовалась соль (48-72 час). Полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным раствором 33% метанол/изопропанол и сушили, получая обогащенную соль (77% выход, 99.5% ee). На Фиг. 4 показан анализ соли из Примера 10 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 11: селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диэтиламино)-4-оксобутановой кислотой (5)

Раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (75 мг, 0.28 ммоль) и (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(диэтиламино)-4-оксобутановой кислоты (116 мг, 0.28 ммоль) в этилацетате (3 мл) нагревали до получения прозрачного раствора. После того как раствор охладился до комнатной температуры, из раствора медленно кристаллизовалась соль. Примерно через 24 часа полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным этилацетатом и сушили, получая обогащенную соль (84% выход, 45% ee). На Фиг. 5 показан анализ соли из Примера 11 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 12: селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутановой кислотой (6)

Раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (75 мг, 0.28 ммоль) и (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-оксо-4-(пирролидин-1-

ил)бутановой кислоты (115 мг, 0.28 ммоль) в 15% метанол/этилацетат (4 мл) нагревали до получения прозрачного раствора. После того как раствор охладился до комнатной температуры, из раствора медленно кристаллизовалась соль. Примерно через 24 часа полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным раствором 15% метанол/этилацетат и сушили, получая обогащенную соль (73% выход, 95.4% ee). На Фиг. 6 показан анализ соли из Примера 12 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 13: селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(изопропиламино)-4-оксобутановой кислотой (7)

В раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (1.65 г, 6.17 ммоль) в изопропанол (20 мл) добавляли второй раствор (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(изопропиламино)-4-оксобутановой кислоты (2.46 г, 6.17 ммоль) в теплом растворе 55% метанол/изопропанол (30 мл). После того как растворы объединяли и охлаждали до комнатной температуры, целевая соль медленно кристаллизовалась из раствора. Примерно через 48 часов полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным раствором 33% метанол/изопропанол и сушили, получая обогащенную соль (77% выход, 99.7% ee). На Фиг. 7 показан анализ соли из Примера 13 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 14: селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(изопропиламино)-4-оксобутановой кислотой (7)

В перемешиваемый раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (0.83 г, 3.10 ммоль) в изопропанол (10 мл) добавляли второй раствор (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)-4-(изопропиламино)-4-оксобутановой кислоты (1.24 г, 3.10 ммоль) в теплом растворе 55% метанол/изопропанол (15 мл). При продолжающемся перемешивании растворы объединяли и охлаждали до комнатной температуры. Примерно через 24 часа полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным раствором 33% метанол/изопропанол и сушили, получая обогащенную соль (81% выход, 97.8% ee). На Фиг. 8 показан анализ соли из Примера 14 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 15: селективная кристаллизация рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (IIa и IIb) с (3S,4S)-5-(изопропиламино)-3,4-бис((4-метилбензоил)окси)-2,5-диоксопентановой кислотой (8)

Раствор рацемического (син)-3-ацетамидо-4-аллил-N-(*трет*-бутил)пирролидин-3-карбоксамида (75 мг, 0.28 ммоль) и (3S,4S)-5-(изопропиламино)-3,4-бис((4-

метилбензоил)окси)-2,5-диоксопентановой кислоты (120 мг, 0.28 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) нагревали до получения прозрачного раствора. После того как раствор охладился до комнатной температуры, целевая соль медленно кристаллизовалась из раствора. Примерно через 24 часа полученное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали ледяным ацетонитрилом и сушили, получая обогащенную соль (46% выход, 96.4% ee). На Фиг. 9 показан анализ соли из Примера 15 методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 16: Общий метод получения хирального (син) *трет*-бутил-3-ацетамидо-4-аллил-3-(*трет*-бутилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата из образцов с селективной кристаллизации (примеры 8-15)

В раствор селективно кристаллизованной соли (100 мг) в этилацетате (1 мл) и насыщенном водном растворе  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл) добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (1.5 экв.). После перемешивания в течение 16-24 часов, органический слой отделяли, фильтровали через тонкий слой силикагеля, элюируя смесью 30% этилацетат/гексан, затем 100% этилацетатом и упаривали, получая (син) *трет*-бутил-3-ацетамидо-4-аллил-3-(*трет*-бутилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества, которое анализировали методом хиральной ВЭЖХ.

Пример 17: Определение энантиомерного избытка (син) *трет*-бутил-3-ацетамидо-4-аллил-3-(*трет*-бутилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (IIa) методом хиральной ВЭЖХ.

Образцы анализировали методом ВЭЖХ с использованием прибора Gilson 215 Liquid Handler, оснащенного детектором PrepELS II, колонкой Daicel Corporation Chiralpak IB 5мкм (4.6мм x 250 мм), со смесью 10% этанол/гексан, изократический режим в течение 12 минут, скорость потока 1 мл/мин.

### **Включение в текст посредством ссылки**

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем тексте, включены в текст в полном объеме посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально в отдельности включены посредством ссылки. В случае конфликта преобладающей является настоящая заявка, включая все данные в ней определения.

### **Эквиваленты**

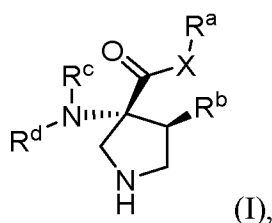
Несмотря на то, что были обсуждены частные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенная выше спецификация является иллюстративной и неограничивающей. Множество вариаций вариантов осуществления будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области при прочтении настоящей спецификации и следующей далее Формулы изобретения. Полный объем заявленного



изобретения определен в Формуле изобретения, вместе с полным объемом эквивалентов, и в спецификации, вместе с такими вариациями.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аминное соединение формулы I:



где:

X представляет собой O, S, или NR<sup>e</sup>;

R<sup>a</sup> представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил;

R<sup>b</sup> представляет собой –CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z<sup>1</sup>, –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)H или –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>Z<sup>2</sup>;

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой H, низший алкил, низший циклоалкил, силил, ацил, ацилокси; или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с соединяющим их атомом N, формируют необязательно замещенное 3-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

R<sup>e</sup> представляет собой H или низший алкил;

n равен 1 или 2;

Z<sup>1</sup> представляет собой галоген, алкилсульфонат, арилсульфонат или алкилсульфонат, необязательно замещенный одним или больше галогенами;

Z<sup>2</sup> представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил; и

где аминное соединение имеет энантиомерный избыток больше 75% ee.

2. Аминное соединение по п. 1, где R<sup>a</sup> представляет собой *трет*-бутил.

3. Аминное соединение по любому из пп. 1 или 2, где R<sup>b</sup> представляет собой –CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>.

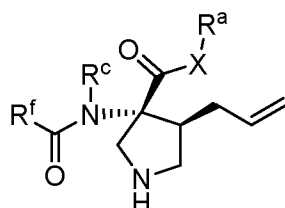
4. Аминное соединение по любому из пп. 1-3, где R<sup>c</sup> представляет собой H.

5. Аминное соединение по любому из пп. 1-4, где R<sup>d</sup> представляет собой ацетил или трифторацетил.

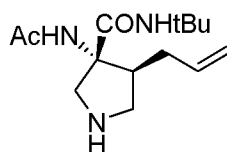
6. Аминное соединение по любому из пп. 1-5, где X представляет собой NH.

7. Аминное соединение по любому из пп. 1-5, где X представляет собой O.

8. Аминное соединение по любому из пп. 1-7, где аминное соединение представляет собой:



9. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение представляет собой:



10. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение имеет энантиомерный избыток больше 80% ee.

11. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение имеет энантиомерный избыток больше 90% ee.

12. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение имеет энантиомерный избыток больше 95% ee.

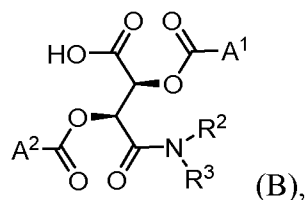
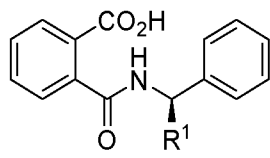
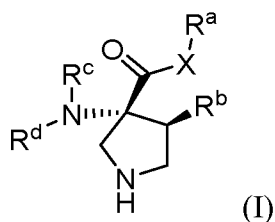
13. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение имеет энантиомерный избыток больше 97% ee.

14. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение имеет энантиомерный избыток больше 99% ee.

15. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение имеет энантиомерный избыток от 80% до 99,5% ee.

16. Аминное соединение по любому из пп. 1-8, где аминное соединение имеет энантиомерный избыток от 90% до 99,5% ee.

17. Соль аминного соединения формулы I и карбоновой кислоты формулы A или B:



где:

X представляет собой O, S или NR<sup>e</sup>;

R<sup>a</sup> представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил;

R<sup>b</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>Z<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)H или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>Z<sup>2</sup>;

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой H, низший алкил, низший циклоалкил, силил, ацил, ацилокси; или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с соединяющим их атомом N, формируют

необязательно замещенное 3-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

$R^e$  представляет собой H или низший алкил;

$n$  равен 1 или 2;

$Z^1$  представляет собой галоген, алкилсульфонат, арилсульфонат или алкилсульфонат, необязательно замещенный одним или больше галогенами;

$Z^2$  представляет собой H, низший алкил или низший циклоалкил;

$A^1$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и необязательно замещен до 4 заместителями  $R^4$ ;

$A^2$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и необязательно замещен до 4 заместителями  $R^5$ ;

$R^1$  представляет собой низший алкил или низший циклоалкил;

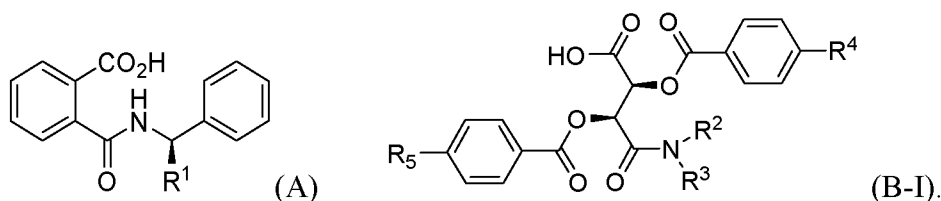
$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой H, низший алкил или низший циклоалкил; или  $R^2$  и  $R^3$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют необязательно замещенное 3-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из S или O; и

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой галоген, гидроксил, нитрогруппу, низший алкил или низший циклоалкил.

18. Соль по п. 17, где  $A^1$  и  $A^2$  представляют собой фенил.

19. Соль по п. 17 или 18, где  $A^1$  замещен одним  $R^4$ , и  $A^2$  замещен одним  $R^5$ .

20. Соль по любому из пп. 17-19, где карбоновая кислота имеет формулу A или B-I:



21. Соль по любому из пп. 17-20, где аминное соединение в соли имеет энантиомерный избыток по меньшей мере 75% ee.

22. Соль по п. 21, где карбоновая кислота в соли представляет собой практически чистый единственный энантиомер.

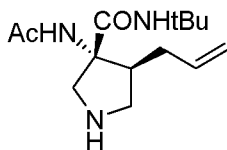
23. Соль по любому из пп. 17-22, где  $R^a$  представляет собой *трет*-бутил.

24. Соль по любому из пп. 17-23, где  $R^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ .

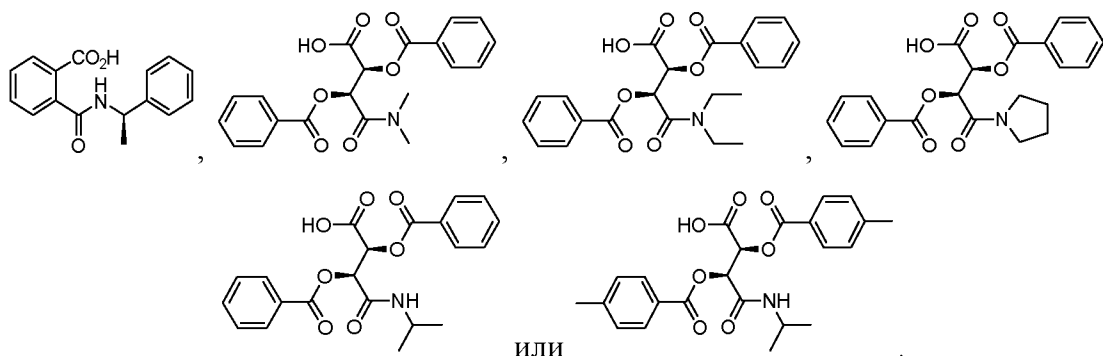
25. Соль по любому из пп. 17-24, где  $R^c$  представляет собой H.

26. Соль по любому из пп. 17-25, где  $R^d$  представляет собой ацетил или трифторацетил.

27. Соль по любому из пп. 17-26, где X представляет собой NH.
28. Соль по любому из пп. 17-26, где X представляет собой O.
29. Соль по любому из пп. 17-26, где аминное соединение представляет собой:



30. Соль по любому из пп. 17-29, где карбоновая кислота имеет формулу А.
31. Соль по любому из пп. 17-30, где  $R^1$  представляет собой метил.
32. Соль по любому из пп. 17-29, где карбоновая кислота имеет формулу В.
33. Соль по любому из пп. 17-29, где карбоновая кислота имеет формулу В-I.
34. Соль по любому из пп. 17-29, 32 и 33, где  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой метил, этил или изопропил; или  $R^2$  и  $R^3$ , вместе с соединяющим их атомом N, формируют пирролидинил.
35. Соль по любому из пп. 17-29 и 32-34, где  $R^4$  представляет собой метил.
36. Соль по любому из пп. 17-29 и 32-35, где  $R^5$  представляет собой метил.
37. Соль по любому из пп. 17-29, где карбоновая кислота представляет собой :



38. Способ получения соли по любому из пп. 17-37 методом дробной кристаллизации, включающий:

приготовление раствора для кристаллизации, содержащего аминное соединение, практически чистый единственный энантиомер указанной карбоновой кислоты и растворитель; и

кристаллизацию из приготовленного раствора для кристаллизации соли аминного соединения и указанной карбоновой кислоты.

39. Способ по п. 38, где растворитель представляет собой воду, метанол, этанол, изопропанол, этилацетат или ацетонитрил, или смесь любых из перечисленных растворителей.

40. Способ по любому из пп. 38-39, где аминное соединение в соли, кристаллизующейся из раствора для кристаллизации, является энантимерно обогащенным в сравнении с аминным соединением, находящимся в растворе для кристаллизации перед кристаллизацией.

41. Способ по любому из пп. 37-39, где аминное соединение в растворе для кристаллизации является рацемическим.

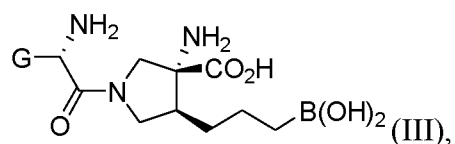
42. Способ по любому из пп. 37-39, где аминное соединение в растворе для кристаллизации является энантимерно обогащенным.

43. Способ по любому из пп. 37-41, где приготовление раствора для кристаллизации включает:

приготовление раствора-прекурсора, содержащего аминное соединение, второй энантиомер аминного соединения и второй энантиомер указанной карбоновой кислоты

кристаллизацию из раствора-прекурсора соли второго энантиомера аминного соединения со вторым энантиомером указанной карбоновой кислоты, с формированием раствора для кристаллизации в качестве супернатанта.

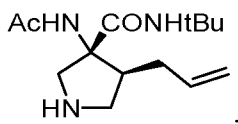
44. Способ получения ингибитора аргиназы формулы III:



где G представляет собой H, метил, изопропил, *втор*-бутил,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , бензил, *p*-гидроксibenзил,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ -3-индолил,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ , или  $-\text{CH}_2$ -3-имидазолил;

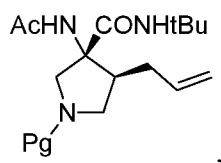
включающий:

(a) получение соединения формулы IIa:



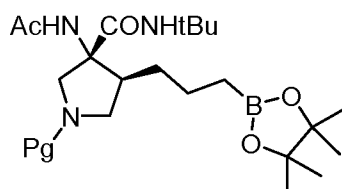
где энантимерный избыток соединения формулы II составляет больше 80% ee;

(b) введение защитной группы во вторичную аминогруппу соединения формулы IIa, с получением следующего соединения:

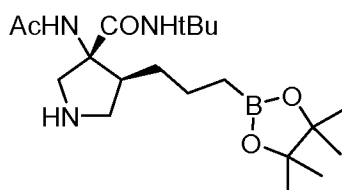


где защитная группа (Pg) представляет собой формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, триметилсилил, 2-триметилсилил-этансульфонил, метоксиметил, триэтилсилил, триизопропилсилил, *трет*-бутилдиметилсилилтритил, тритил, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил или нитро-вератрилоксикарбонил;

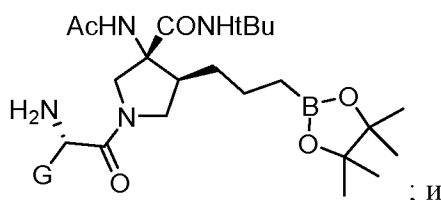
- (с) введение соединения, полученного на стадии (b), в реакцию гидроборирования с получением следующего соединения:



- (d) удаление защитной группы из соединения, полученного на стадии (с), с получением следующего соединения:



- (e) введение вторичного амина, аминного соединения, полученного на стадии (d), в реакцию амидирования с получением следующего соединения



- (f) применение к соединению, полученному на стадии (e), условий, достаточных для формирования соединения формулы III;

где соединение, имеющее формулу III, получаемое на стадии (e), имеет энантиомерный избыток больше 80% ee.

45. Способ по п. 44, где G представляет собой H.

46. Способ по п. 44, где G представляет собой метил.

47. Способ по п. 44, где G представляет собой -CH<sub>2</sub>OH.

48. Способ по любому из пп. 44-47, где соединение формулы III, полученное на стадии (e), имеет энантиомерный избыток больше 90% ee.

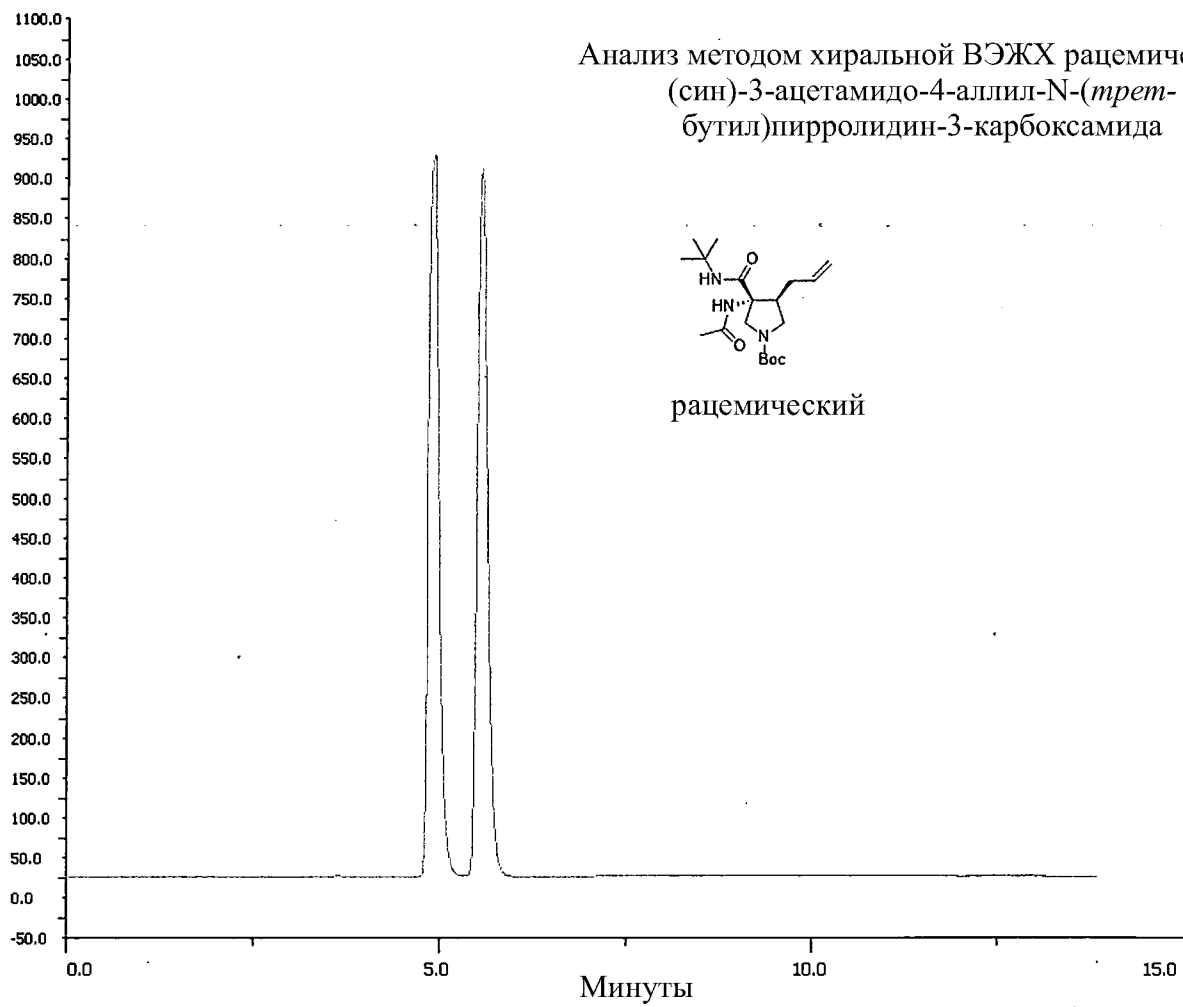
49. Способ по любому из пп. 44-48, где соединение формулы III, полученное на стадии (e), имеет энантиомерный избыток больше 95% ee.

50. Способ по любому из пп. 44-49, где энантиомерный избыток соединения

формулы Ia больше 90% ee.

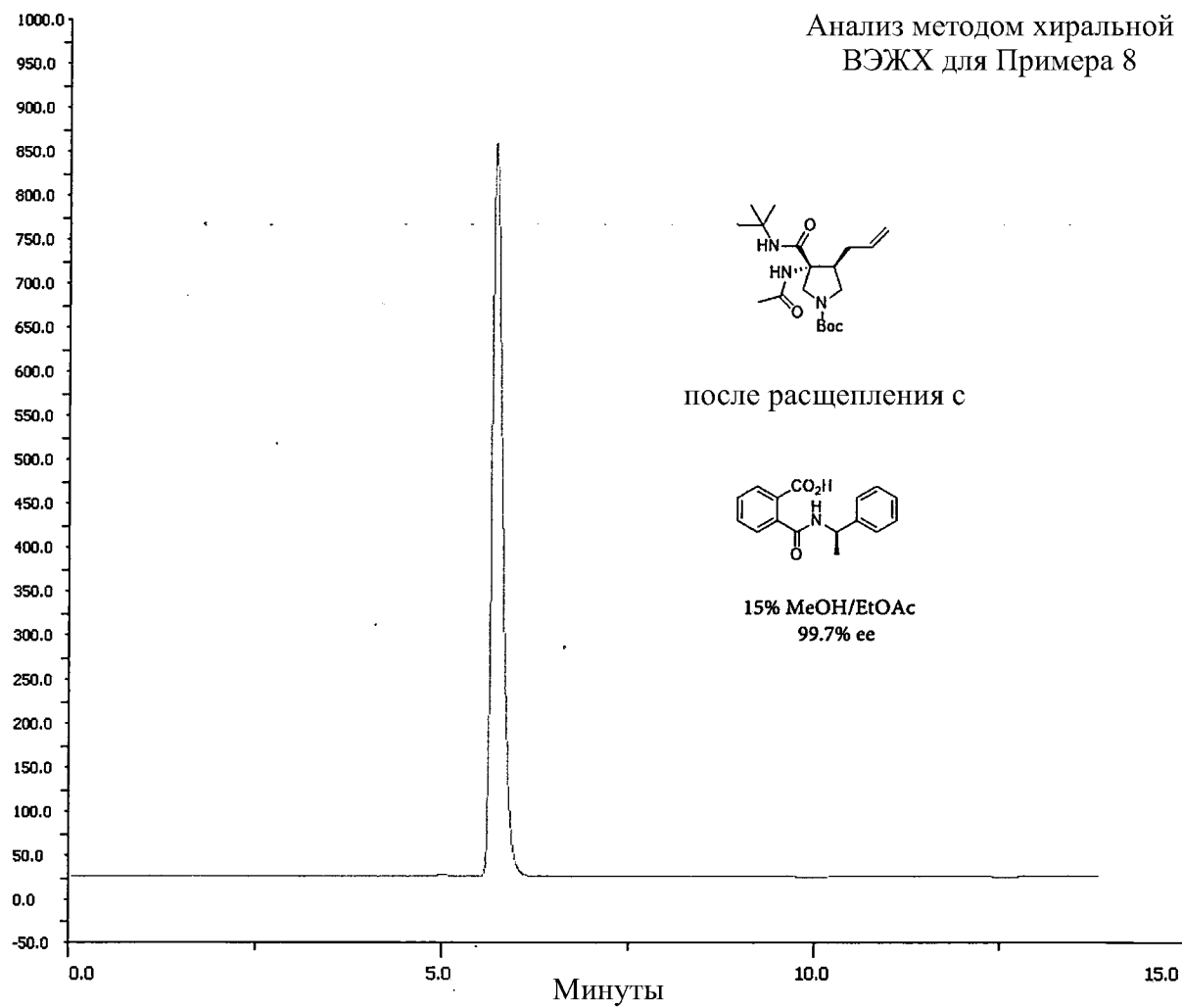
51. Способ по любому из пп. 44-48, где энантиомерный избыток соединения формулы Ia больше 95% ee.



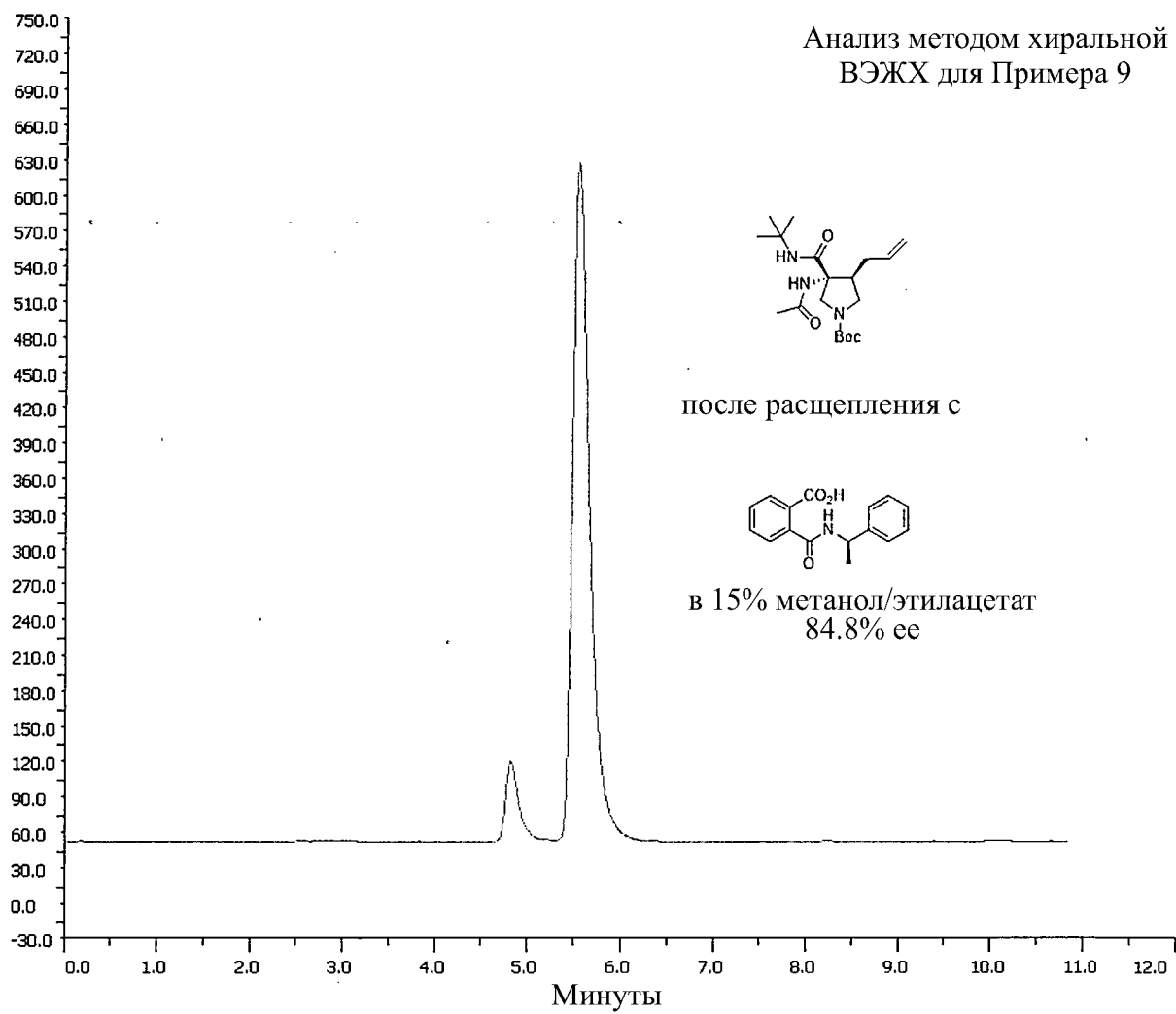


Фиг. 1

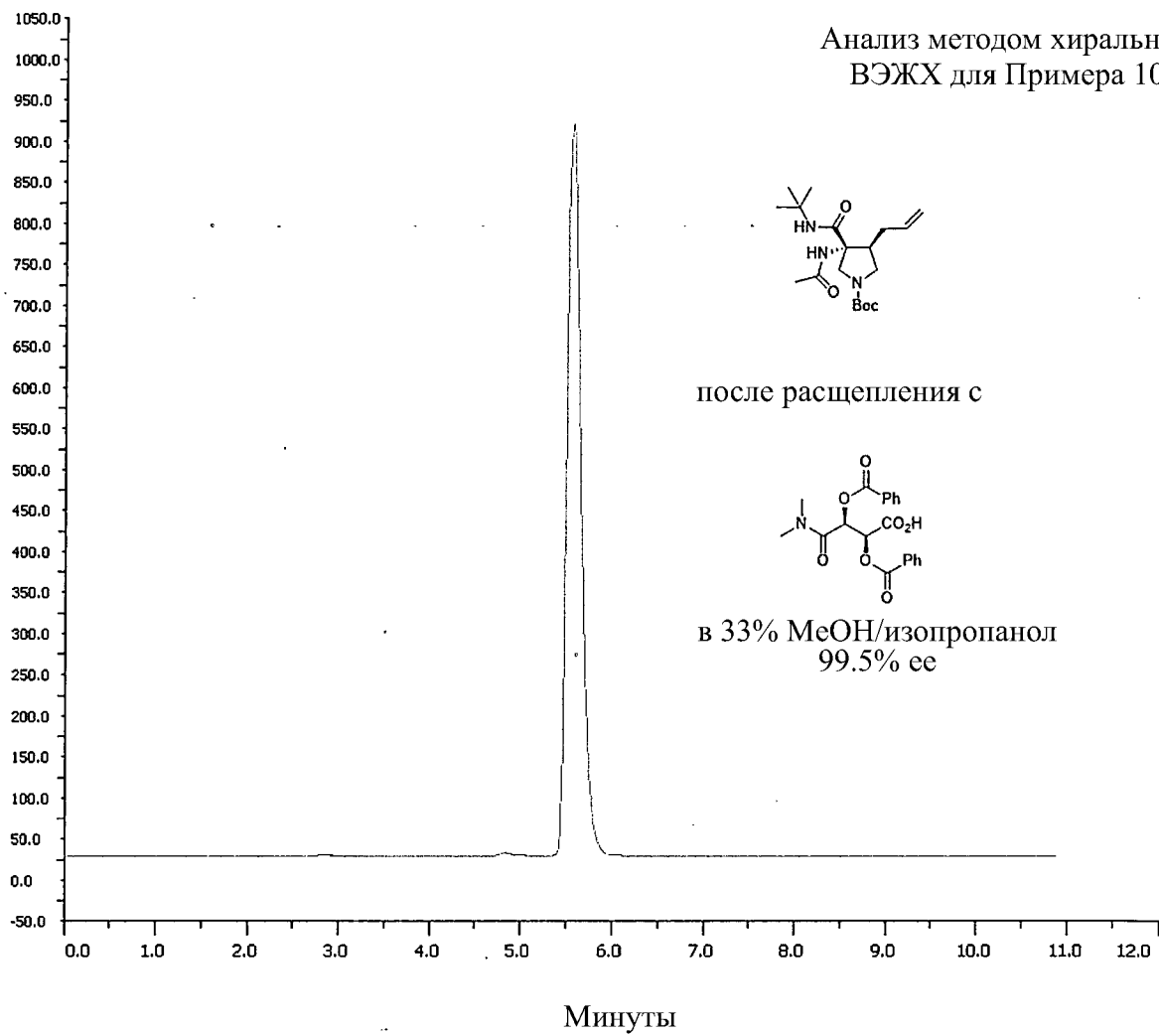
Анализ методом хиральной  
ВЭЖХ для Примера 8



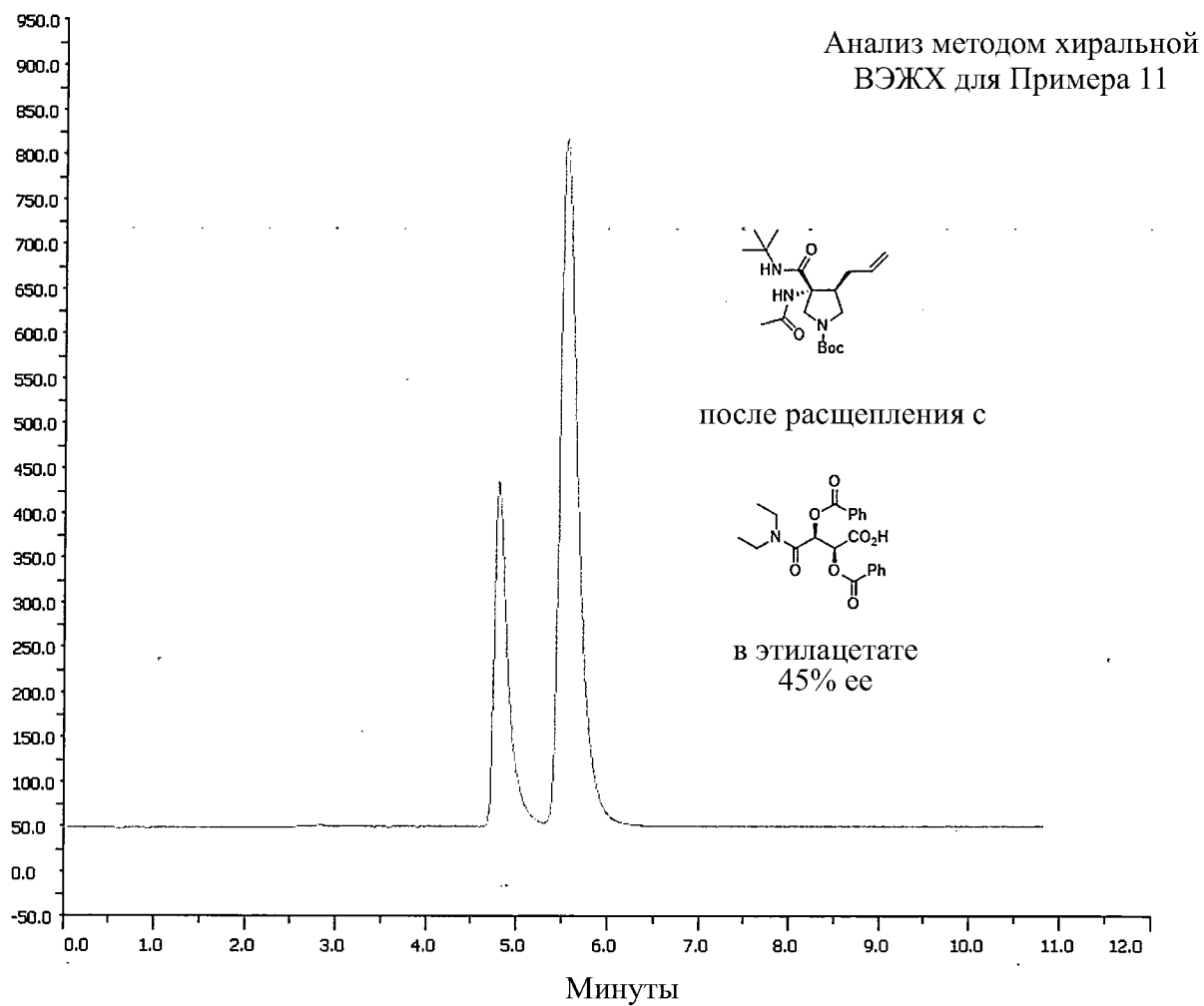
Фиг. 2



Фиг. 3

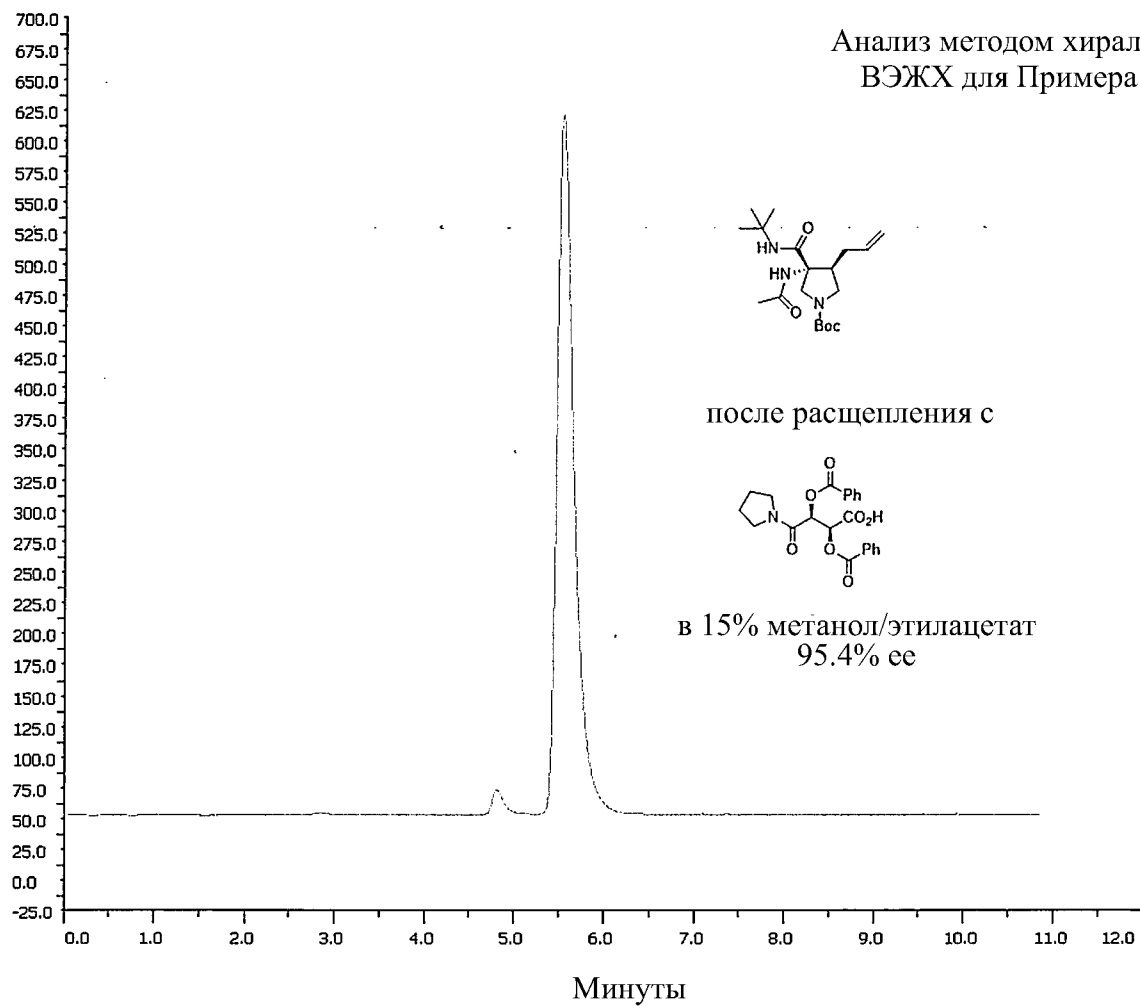


Фиг. 4

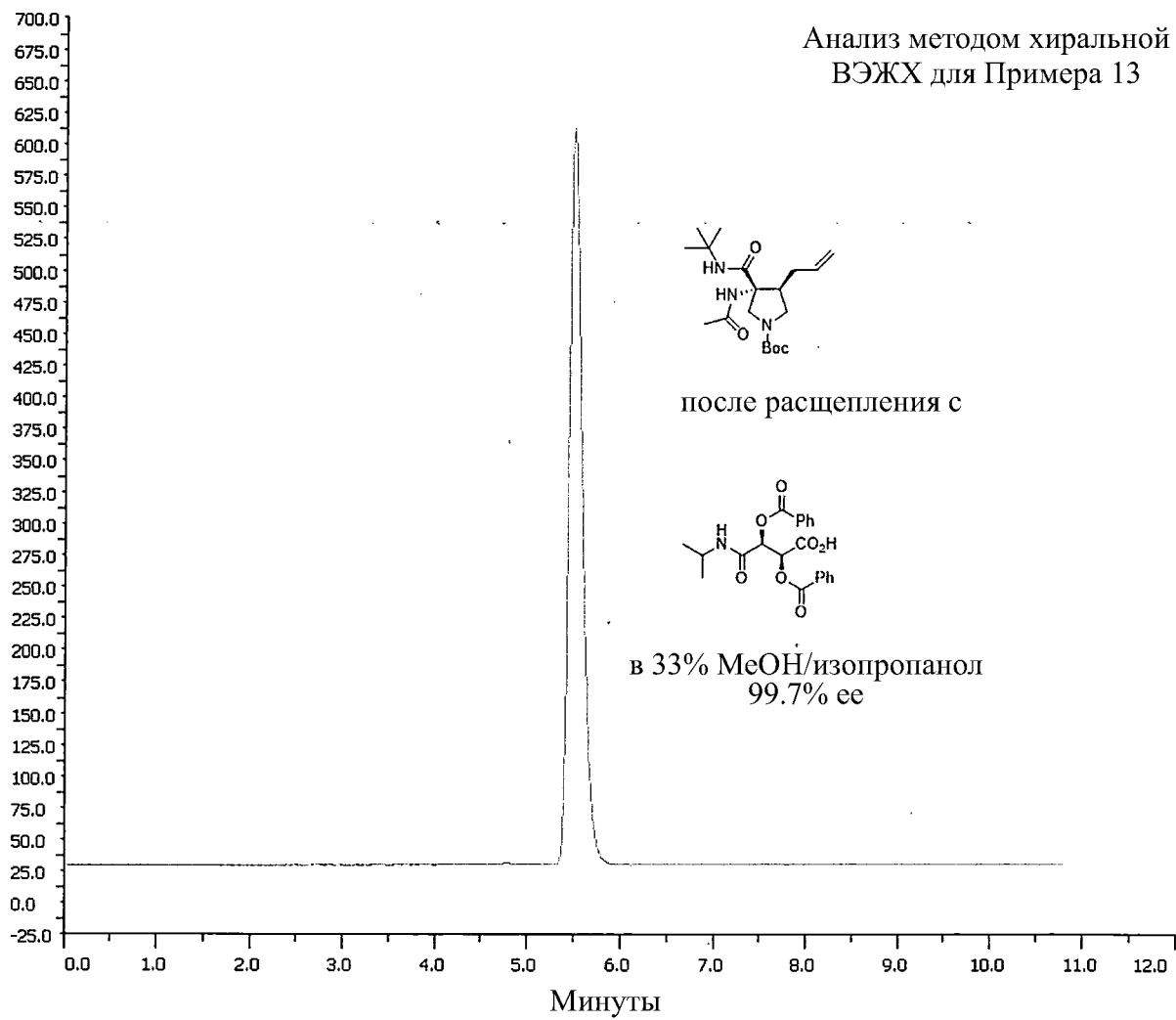


Фиг. 5

Анализ методом хиральной  
ВЭЖХ для Примера 12

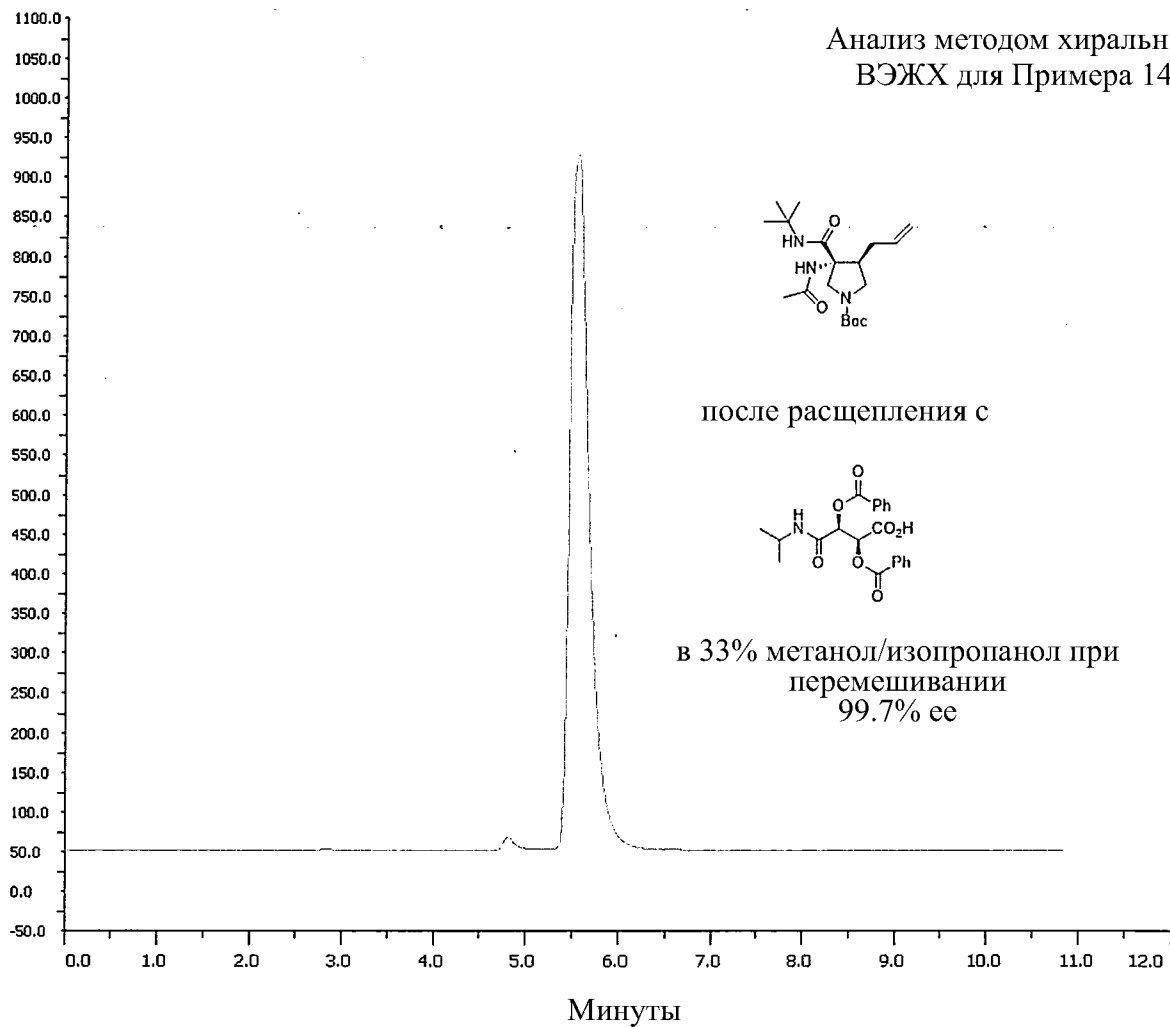


Фиг. 6



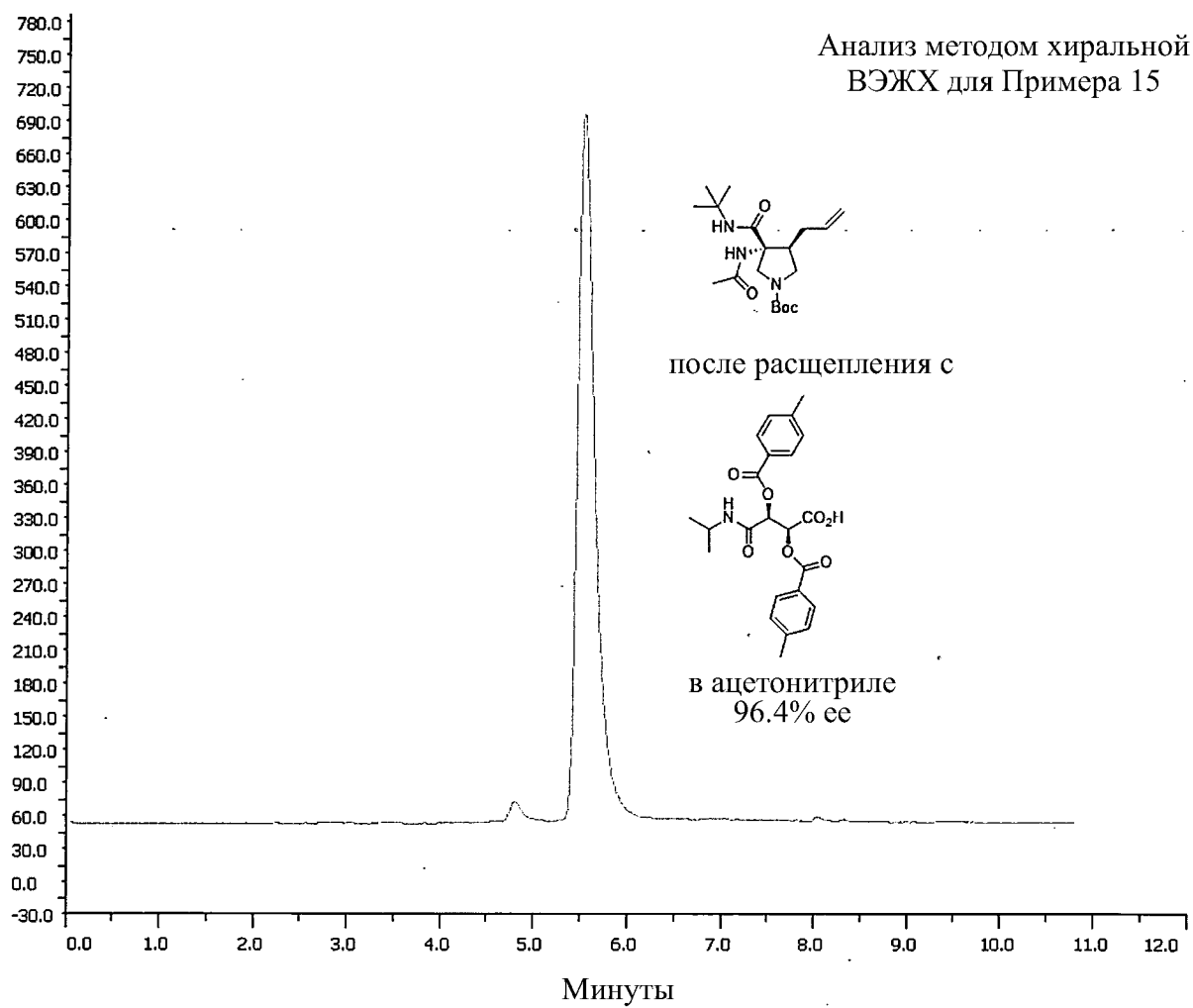
Фиг. 7

Анализ методом хиральной  
ВЭЖХ для Примера 14



Фиг. 8





Фиг. 9