

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090346 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.18(22) Дата подачи заявки
2018.07.19(51) Int. Cl. C07D 235/06 (2006.01)
C07C 233/41 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-((1R,2S,5R)-5-(ТРЕТ-БУТИЛАМИНО)-2-((S)-3-(7-ТРЕТ-БУТИЛПИРАЗОЛО[1,5-a][1,3,5]ТРИАЗИН-4-ИЛАМИНО)-2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)ЦИКЛОГЕКСИЛ)АЦЕТАМИДА

(31) 62/534,908

(32) 2017.07.20

(33) US

(86) PCT/US2018/042797

(87) WO 2019/018592 2019.01.24

(88) 2019.02.28

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

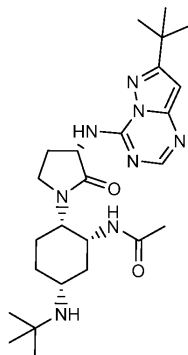
(72) Изобретатель:

Айтар Бурку Селин, Боровика Алина,
Чэн Коллин, Деерберг Джордж,
Домагалски Натан Р., Истгейт
Мартин Д., Фан Ю, Фенстер Майкл
Дэвид Бенгт, Форест Роберт В.,
Гонзалез-Бобес Франциско, Грин
Ребекка А., Хайки Мэттью Р., Копп
Натаниэль Дэвид, Ла Круз Томас Е.,
Лаузер Кэтлин (US), Ли Хонг Геун
(KR), Лихай Дэвид К., Луо Хелен И.,
Разлер Томас М., Саваж Скотт А.,
Сфоггатакис Крис, Соумейллант
Максим С.Д., Заретский Серж, Чжэн
Бин (US), Чжу Е (SG)

(74) Представитель:

Глухарёва А.О., Гизатуллин Ш.Ф.,
Угрюмов В.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится в общем к улучшенному способу получения N-((1R,2S,5R)-5-(трет-бутиламино)-2-((S)-3-(7-трет-бутилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-иламино)-2-оксопирролидин-1-ил)циклогексил)ацетамида



(I),

а также к новым промежуточным соединениям, используемым в способе, которые могут быть пригодны для лечения рака.

A1

202090346

202090346

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-((1R,2S,5R)-5-(ТРЕТ-БУТИЛАМИНО)-2-((S)-3-(7-ТРЕТ-БУТИЛПИРАЗОЛО[1,5-А][1,3,5]ТРИАЗИН-4-ИЛАМИНО)-2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)ЦИКЛОГЕКСИЛ)АЦЕТАМИДА

Ссылка на родственные заявки

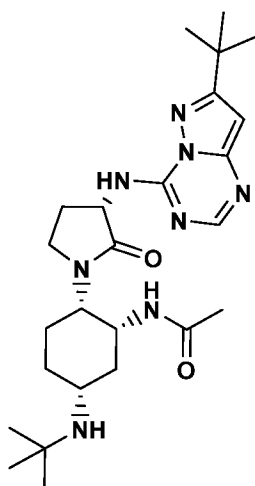
Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США №62/534908, поданной 20 июля 2017 г., раскрытие которой включено в настоящий документ ссылкой во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится, в общем, к улучшенным способам получения N-((1R,2S,5R)-5-(*трет*-бутиламино)-2-((S)-3-(7-*трет*-бутилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)-2-оксопирролидин-1-ил)циклогексил)ацетамида, двойственного модулятора активности хемокинового рецептора.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Раскрывается улучшенный способ получения N-((1R,2S,5R)-5-(*трет*-бутиламино)-2-((S)-3-(7-*трет*-бутилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-иламино)-2-оксопирролидин-1-ил)циклогексил)ацетамида формулы I:

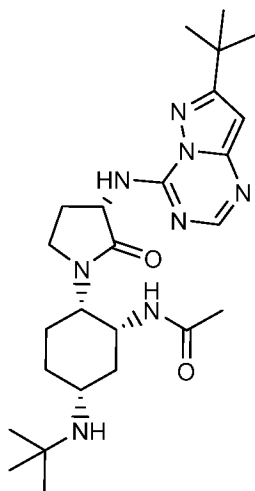


(I).

Соединение I, кристаллические формы соединения I, композиции, содержащие соединение I, и альтернативный способ получения соединения I раскрыты в патенте США №8383812, который выдан патентовладельцу настоящего документа и включен в настоящий документ ссылкой во всей своей полноте. Соединение I может применяться в комбинации с некоторыми противораковыми средствами для лечения различных типов рака.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

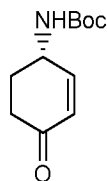
В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения I формулы:



(I),

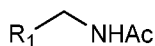
предусматривающий стадии

a) реакции соединения 1 формулы



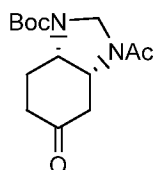
Соединение 1,

с соединением 2 общей формулы



Соединение 2,

где R_1 представляет собой уходящую группу, такую как галоген, OAc и пр., и кислотой, такой как минеральная или органическая кислота, такая как MSA, CSA, ESA, или кислота Льюиса, такая как LiX, BF_3 -этерат, в подходящем растворителе, таком как DCM, DCE, $CHCl_3$, CCl_4 , диэтиловый эфир, THF, метил-трет-бутиловый эфир или другие эфирные растворители, с получением соединения 3 формулы

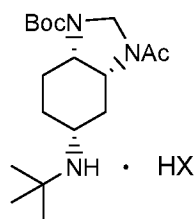


Соединение 3,

b) реакции соединения 3 в реакции восстановительного аминирования с первичным или вторичным амином (HNR_2R_3), где

R_2 и R_3 представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил;

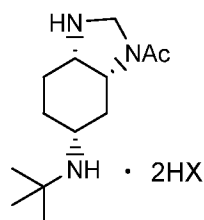
опосредованной кислотой Льюиса, такой как $Ti(Oi-Pr)_4$, за которой следует реакция с подходящим донором гидрида, таким как $NaBH_4$, или комбинацией катализатора, такого как Pt/Al или Pd/C , и газообразного водорода с получением соединения 4 формулы



Соединение 4,

где соединение 4 может существовать в виде свободного основания или аммонийной соли, где X представляет собой неорганический противоион, такой как галоген, сульфат, или органический противоион, такой как тартрат или цитрат;

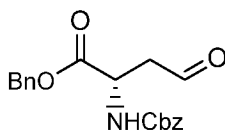
с) затем реакции соли соединения 4 с i -PrOH/ H_2SO_4 или свободного основания сначала с $NaOH$, а затем с подходящей смесью кислоты/растворителя, такой как MSA/DCM в отношении 1:21,4 или H_2SO_4/IPA в отношении 1:588, с получением соединения 5 формулы



Соединение 5,

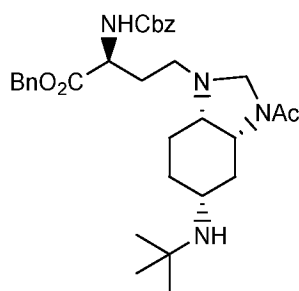
где соединение 5 может существовать в виде свободного основания или аммонийной соли, где X представляет собой неорганический противоион, такой как галоген, сульфат, или органический противоион, такой как тартрат или цитрат;

d) реакции соединения 5 или его соли в восстановительном аминировании в соответствующем растворителе и используя источник гидрида, такой как триацетоксиборгидрид, с соединением 6 формулы



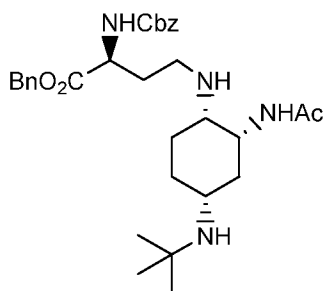
Соединение 6,

с получением соединения 7 формулы,



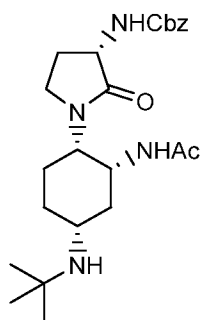
Соединение 7,

е) которое затем приводят в реакцию с кислотой, такой как TFA, в присутствии NH_2OH или его соли и подходящего растворителя с получением соединения 8 формулы



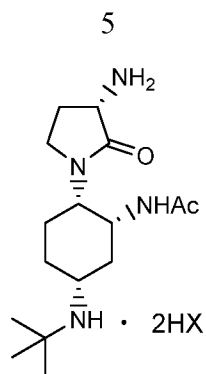
Соединение 8,

ф) которое затем приводят в реакцию с кислотой, такой как TFA, основанием и нагревают до $45-70^\circ\text{C}$ в соответствующем растворителе, таком как толуол, изопропилацетат, н-гептан, NMP, DMF, диэтиловый эфир, THF, метил-трет-бутиловый эфир или другие эфирные растворители или смеси растворителей, с получением соединения 9 формулы



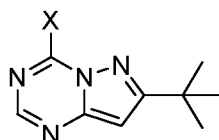
Соединение 9,

г) затем удаления защитной группы при помощи подходящего способа, такого как гидрирование с Pd/C, при котором ее можно выделять в виде свободного основания или моно- или бис-соли, образованной реакцией с кислотой, такой как HCl или HBr, где X представляет собой галоген, с получением соединения 10 формулы



Соединение 10,

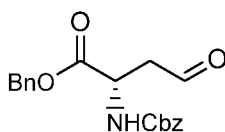
h) которое затем приводят в реакцию с соединением 11a формулы



соединение 11a,

где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, азот или OR, где R представляет собой алкил, арил, подходящий фосфо- или сульфатный сложный эфир, с получением соединения I, которое кристаллизуется из подходящей смеси растворителей, такой как 2-МеТНФ/н-гептан или другой эфир/углеводороды.

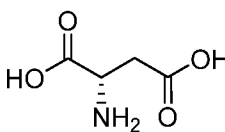
Во втором аспекте обеспечивается способ получения соединения 6 формулы:



Соединение 6,

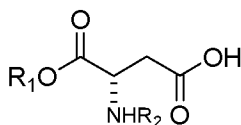
который предусматривает

a) реакцию аспарагиновой кислоты формулы



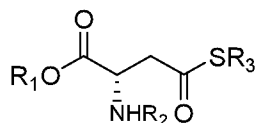
Соединение 12,

с подходящим реагентом для защиты карбоновокислотной группы в виде сложного эфира (R_1) и аминогруппы в виде амида (R_2), такого как карбамат, сульфамид, фосфорамид и пр., с получением соединения 13 формулы



Соединение 13,

b) которое активируют подходящим реагентом, таким как DCC, Piv₂O, PivCl, TCFH или (COCl)₂, а затем тиолирующим реагентом, таким как додекантиол или другие тиолы (R₃), с получением соединения 14 формулы

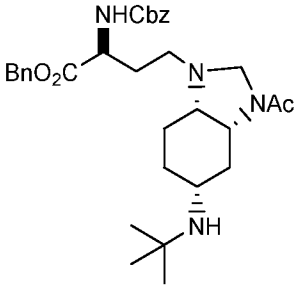
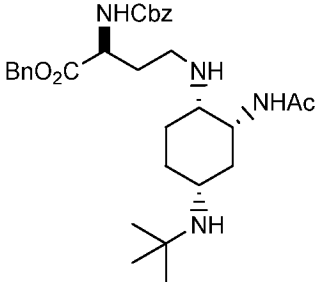
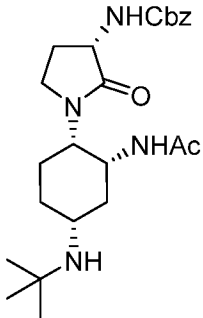
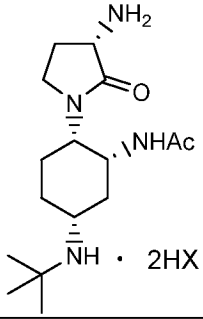
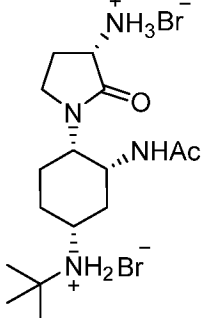
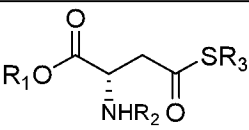


Соединение 14,

с) а затем реакцию соединения 14 с подходящим восстанавливающим средством, таким как Et₃SiH, в присутствии катализатора, такого как Pd/C или Pd/Al, с получением соединения 6.

В третьем аспекте настоящего изобретения обеспечиваются новые промежуточные соединения, показанные в таблице ниже:

№ соединения	Структура
3	
4	
4a	
5	
5a	

№ соединения	Структура
7	
8	
9	
10	
10a	
14	

№ соединения	Структура
14a	

которые используют в способе настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором уходящая группа на стадии а) первого аспекта представляет собой галоген или уходящую группу ОАс.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором кислота на стадии а) первого аспекта представляет собой минеральную или органическую кислоту.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором кислота на стадии а) первого аспекта представляет собой MSA, CSA или ESA.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором кислота на стадии а) первого аспекта представляет собой кислоту Льюиса.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором кислота Льюиса представляет собой LiX, где X представляет собой галоген, или BF₃-этерат.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором растворитель на стадии а) первого аспекта представляет собой DCM, DCE, CHCl₃ или CCl₄ или их смесь.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором соединение 4 первого аспекта представляет собой свободное основание.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором соединение 4 первого аспекта представляет собой аммонийную соль.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором смесь кислоты/растворителя на стадии с) первого аспекта представляет собой MSA/DCM в отношении 1:21,4.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором кислота на стадии е) первого аспекта представляет собой TFA, а растворитель представляет собой толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором соединение 8 первого аспекта реагирует с кислотой или основанием.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором соединение 8 нагревают в растворителе/смеси растворителей, где растворители

представляют собой толуол, изопропилацетат, н-гептан, NMP, DMF, диэтиловый эфир, THF, метил-трет-бутиловый эфир или другие эфирные растворители.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором при восстановительном аминировании на стадии b) первого аспекта используют Pd/C и MeOH, а при восстановительном аминировании на стадии d) используют триацетоксиборгидрид натрия.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором соль HBr и соединения 10 образуется на стадии g).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором на стадии h) первого аспекта соединение 11 активируется 1-метилимидазолом и дифенилфосфорилхлоридом с получением соединения 11a.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения на стадии a) второго аспекта R₁ представляет собой C₁-C₆алкил или бензил; а R₂ представляет собой C₁-C₆алкил, -C(O)O-C₁-C₆алкил, -C(O)O-бензил, -SO₂NH-C₁-C₆алкил, -SO₂NH-бензил, -P(O)-N-C₁-C₆алкил, -P(O)-N-бензил, -N-C₁-C₆алкил или N-бензил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения на стадии b) второго аспекта R₃ представляет собой водород, C₁-C₁₂алкил или бензил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором активирующий реагент на стадии b) второго аспекта представляет собой DCC, Piv₂O, PivCl или (COCl)₂.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором активирующий реагент на стадии b) второго аспекта представляет собой додекантиол или другие тиолы (R₃).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрыт способ, в котором восстанавливающее средство на стадии c) второго аспекта представляет собой Pd/C, а восстанавливающее средство представляет собой Et₃SiH.

Другой аспект настоящего изобретения обеспечивает соединение I, полученное способами, описанными в настоящем документе.

Последний аспект настоящего изобретения обеспечивает способ лечения рака, предусматривающий введение млекопитающим, предпочтительно человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения I в комбинации с другим противораковым средством, предпочтительно ниволумабом, причем соединение I получают при помощи стадий нового способа настоящего изобретения.

Способы настоящего изобретения имеют несколько важных преимуществ относительно синтезов соединения I уровня техники. В частности, из-за короткой

последовательности химических стадий, высоких выходов и усовершенствования способа, были значительно улучшены производительность, время цикла и общий выход. Кроме того, способ постоянно обеспечивает соединение I высокого качества для применения в качестве фармацевтического АФИ.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Примеры

Настоящее изобретение будет теперь дополнительно описано при помощи следующего рабочего примера(ов), который является предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения. Все температуры представлены в градусах Цельсия (°C), если иное не указано. Эти примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими, и следует понимать, что могут быть другие варианты осуществления, которые попадают в сущность и объем настоящего изобретения, которое определено формулой изобретения, приложенной к нему.

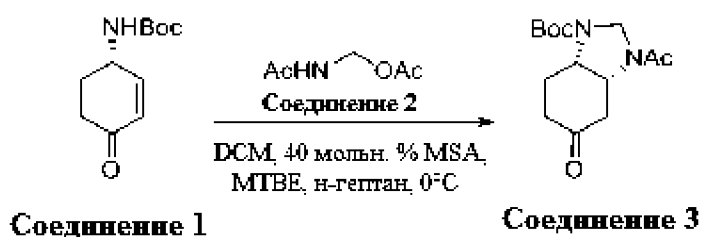
Для простоты ссылки следующие сокращения могут быть использованы в настоящем документе.

Сокращения	Название
CH ₃ CN, MeCN	ацетонитрил
водн.	водный
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
Bu	бутил
Cbz	бензилкарбамат
конц.	концентрированный
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEA	диэтаноламин
DMAP	4-N,N-димпетиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
экв.	эквиваленты
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ N	триэтиламин
Et ₃ SiH	триэтилсилан
ч	час(ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография

Сокращения	Название
H ₂ SO ₄	серная кислота
IPAc	изопропилацетат
<i>i</i> -PrOH	изопропанол
Kf, kf	Карл Фишер
kLa	коэффициент массопереноса
LAH	алюмогидрид лития
Me	метил
MeOH	метанол
MSA	метансульфоная кислота
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
NH ₂ OH	гидроксиламин
NMI	1-метилимидазол
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pt/Al	платина на оксиде алюминия
Pd/Al ₂ O ₃	палладий на оксиде алюминия
Pd/C	палладий на угле
Ph	фенил
RAP	процент относительной площади
к.т./КТ	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
STAB	триацетоксиборгидрид натрия
<i>t</i> -Bu	третичный бутил
<i>t</i> -BuOH	третичный бутанол
TCFH	гексафторфосфат тетраметилхлорформамидиния
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Ti(OPr) ₄	изопропоксид титана(IV)
Z-ASP-OBZL	β-бензиловый сложный эфир N-Cbz-L-аспарагиновой кислоты

Пример 1

Получение соединения 3



25 г соединения 1, эквиваленты рассчитаны в пересчете на соединение 1.

Стадия 1: Реакция

В 250 мл реактор Chemglass загружали соединение 1 (25,0 г), соединение 2 (24,8 г, 1,6 экв.) и DCM (47,4 мл). Реакционную смесь перемешивали, пока все твердые вещества

не растворялись, а затем охлаждали до 0°C. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор MSA (3,07 мл, 0,40 экв.) в DCM (11,8 мл) с такой скоростью, что внутренняя температура реакционной смеси не повышалась выше 2°C (~30 минут). Реакционный поток затем состаривали при ~0°C в течение 21-24 часов.

Стадия 2: Обработка

Реакцию гасили при помощи добавления водн. NaOAc (0,5 M, 125 мл) с последующей дополнительной загрузкой DCM (175 мл). Двухфазную смесь перемешивали, и фазы разделялись. Обогащенную продуктом органическую фазу промывали водой (150 мл), а затем 10% (масс./масс.) Na₂HPO₄(водн.) (~150 мл, пока pH водного слоя не становился >7). Слойм позволяли осесть, а затем разделяли.

Стадия 3: Сушка

Обогащенный продуктом органический поток подвергали дистилляции до минимального объема, а затем последующей дистилляции с постоянным объемом путем порционного добавления MTBE (~100 мл порции, температура рубашки 80°C), пока величина мольных отношений дистиллята не становилась ~200:1 MTBE/DCM, а остаточную воду измеряли как <0,1 масс. %. Поток продукта затем концентрировали до конечного объема ~130 мл (~31 масс. % соединения 3 в MTBE).

Стадия 4: Кристаллизация

Обогащенный по продукту поток охлаждали до 50°C и н-гептан (50,5 мл) медленно добавляли в течение 10-минутного периода (~25 масс. % раствор соединения 3 в ~35% н-гептане/MTBE (об./об.)). Твердое соединение 3 (0,63 г, эквивалентно ~2 масс. % соединения 3, присутствующему в технологическом потоке) затем добавляли и смесь состаривали при ~50°C в течение ~30 минут. Затем суспензию охлаждали до ~22°C в течение 3-часового периода, состаривали при 22°C в течение 3 часов, затем охлаждали до ~0°C в течение 3-часового периода и состаривали при этой температуре, пока < 6 масс. % массы соединения 3, изначально присутствующего, не оставалось в супернатанте.

Стадия 5: Выделение

Суспензия представляла собой суспензию на фильтре при 0°C, и ее промывали дважды при помощи 50:50 н-гептана/MTBE (об./об.) (~75-100 мл).

Стадия 6: Сушка

Выделенное соединение 3 сушили при комнатной температуре под полным вакуумом. Выделяли 27,70 г соединения 3 (выход 82,9%, >99% LCAP при λ_{205} нм, 100% мощность) в виде белого твердого вещества.

Анализ при помощи ВЭЖХ:

Соединение 3: 98,9 АР (активного фармацевтического средства) (8,46 мин);

Градиент = начало % В = 0

конец % В = 100

Время градиента = 10 минут

Расход = 1 мл/минуту

Длина волны 1 = 205

Длина волны 2 = 220

Растворитель А = 0,05% ТФА в MeOH:вода (20:80)

Растворитель В = 0,05% ТФА в MeOH:CH₃CN (20:80)

Колонка: Phenomenex Luna C18(2) 3 мкм 4,6 x 150 мм

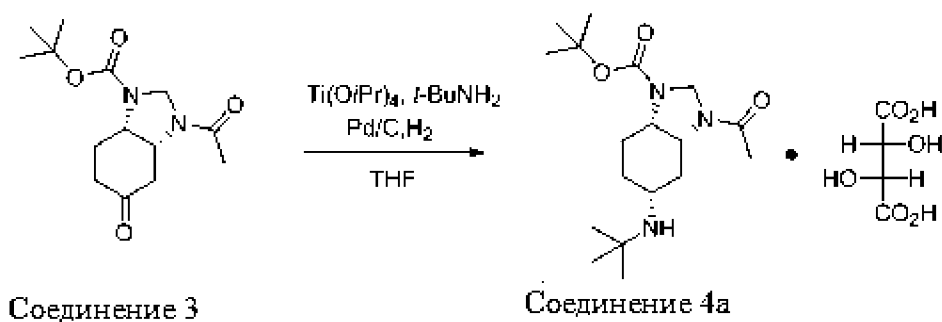
Данные ЯМР представлены как смесь ротамеров:

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 1,45 (s, 38 H), 1,94-2,08 (m, 13 H), 2,08-2,47 (m, 17 H), 2,48-2,61 (m, 1 H), 2,62-2,83 (m, 8 H), 4,25-4,34 (m, 3 H), 4,36 (br. s., 1 H), 4,42-4,56 (m, 2 H), 4,64 (d, J = 6,82 Гц, 3 H), 4,70-4,81 (m, 3 H), 4,93 (br. s., 3 H), 5,19 (br. s., 1 H) частей на миллион.

¹³C-ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 21,30 (s, 1 C), 22,57 (s, 1 C), 28,21 (s, 1 C), 34,76 (s, 1 C), 40,86 (s, 1 C), 42,88 (s, 1 C), 53,45 (s, 1 C), 54,11 (s, 1 C), 54,81 (s, 1 C), 55,40 (s, 1 C), 60,27 (s, 1 C), 61,48 (s, 1 C), 81,10 (s, 1 C), 152,65 (s, 1 C), 153,02 (s, 1 C), 167,54 (s, 1 C), 208,30 (s, 1 C), 209,51 (s, 1 C) частей на миллион.

Пример 2

Получение соединения 4a



Все эквиваленты рассчитывали в пересчете на соединение 3 (300,0 г).

Стадия 1: Образование имида

В 4 литровую бутылку (реактор А) добавляли (3*aR*,7*aS*)-трет-бутил-3-ацетил-5-оксооктагидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-карбоксилат (соединение 3, 1,0 экв., 1,06 моль), THF (5 л/кг), тетра(изопропоксид) титана (1,7 экв., 1,81 моль) и 2-метил-2-пропанамин (1,5 экв., 1,59 моль). Полученную смесь состаривали в течение 4-16 часов при 25°C.

Стадия 2: Восстановительное аминирование

В 5 л реактор Buchi (реактор В) добавляли Pd/C (54% влажный; 5 масс. %, 13,5 ммоль) и MeOH (0,67 л/кг). Смесь фильтровали и промывали при помощи THF (0,5 л/кг x 3), затем переносили назад в реактор В. Смесь иминов из реактора А затем добавляли в реактор В. Реактор А промывали при помощи THF (0,67 л/кг) и смывки добавляли в реактор В. Реактор В продували три раза азотом, а затем два раза водородом. В реакторе В затем нагнетали давление водородом до 30 фунтов/кв. дюйм и перемешивали при 600 об/минту в течение 2 часов.

Стадия 3: Обработка реакции

Реакционную смесь фильтровали через 0,5 микронный фильтр Cuno. Реактор В затем промывали при помощи THF (0,83 л/кг x 2). Объединенный фильтрат и смывки добавляли в 10 л реактор Chemglass (реактор С), а затем 2-пропанамин (2,0 экв., 2,12 моль) и 5 н NaOH (0,37 экв., 375 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, а затем фильтровали. Реактор и осадок промывали при помощи THF (4 л/кг x 2), затем осадок промывали дополнительным количеством THF (3,3 л/кг). Мутный фильтрат снова фильтровали, затем добавляли в 10 л реактор Chemglass (реактор D), а затем смывки.

Стадия 4: Кристаллизация

Смесь в реакторе D концентрировали под пониженным давлением до 2,7 л/кг, затем растворитель меняли на ацетон посредством дистилляции с постепенной заменой растворителя. В этой операции использовали ацетон (5,4 л/кг) и 5,4 л/кг растворителя удаляли из реактора D. В смесь добавляли ацетон (10,6 л/кг), затем раствор L-виннокаменной кислоты (0,93 экв., 988 ммоль) в MeOH (1 л/кг), а затем дополнительное количество ацетона (5,7 л/кг) при 45°C. Полученную смесь охлаждали до 25°C в течение 2 часов и состаривали в течение 16 часов.

Стадия 5: Выделение

Суспензию в реакторе D отфильтровывали. Реактор промывали ацетоном (2,7 л/кг). Осадок затем промывали этими смывками из реактора, а затем ацетоном (2,3 л/кг). Продукт сушили под вакуумом при 35°C в течение 5 часов. Продукт, соединение 4а, 2,3-дигидроксисукцинат (3a*R*,5*R*,7a*S*)-трет-бутил-3-ацетил-5-(трет-бутиламино)октагидро-1*H*-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата выделяли в виде белого твердого порошка. 462 г, выход 89%.

Альтернативные процедуры

Стадия 2: Альтернативное восстановительное аминирование

Реактор В вакуумировали азотом. Реакционный раствор из реактора А переносили в реактор В. 5% платину на оксиде алюминия (Pt/Al, 0,10 кг, 0,10 кг/кг) загружали в реактор В, а затем промывали тетрагидрофураном из реактора А в реактор В (1,0 л, 0,89 кг, 1,0 л/кг). Реактор В дважды продували азотом при 20-30°C. Смесь перемешивали при 25°C, 0,45-0,55 МПа в течение 16 часов. Реактор В затем вентилировали и продували азотом. Смесь фильтровали в реактор А и тетрагидрофуран (1,0 л, 0,89 кг, 1,0 л/кг) использовали в качестве промывки.

Стадия 3: Альтернативная обработка реакции

Воду (7,5 л, 7,5 кг, 7,5 л/кг) и трехосновный цитрат аммония (4,39 кг, 5,1 экв.) загружали в реактор С. Реакционный поток из реактора А переносили в реактор С с такой скоростью, что температура не превышала 30°C. Смесь в реакторе С нагревали до 40-50°C и состаривали в течение 1 часа. Смесь в реакторе С охлаждали до 15-25°C и перемешивали в течение 0,5 часа. Перемешивание останавливали и фазам позволяли осесть в течение 1 часа при 15-25°C (целевые 20°C). Фазы разделяли и нижний водный слой из реактора С направляли в отходы.

Партию концентрировали, пока 2-3 л/кг не оставалось относительно (3a*R*,7a*S*)-трет-бутил-3-ацетил-5-оксооктагидро-1*H*-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (соединения 3). Метил-трет-бутиловый эфир загружали (5,0 л, 3,7 кг, 5,0 л/кг) при не более чем 50°C в реактор С. Партию снова концентрировали, пока 2-3 л/кг не оставалось относительно соединения 3. Метил-трет-бутиловый эфир (10,0 л, 7,4 кг, 10,0 л/кг) затем загружали в реактор С.

В реактор А (предварительно промытый) загружали воду (0,94 л, 0,94 кг, 0,94 л/кг)

и хлорид натрия (0,10 кг, 0,10 кг/кг). Температуру массы в реакторе С довели до 15-25°C. Раствор хлорида натрия из реактора А добавляли в массу в реакторе С и перемешивали в течение 0,5 часа. Перемешивание останавливали и фазам позволяли осесть в течение 1 часа при 15-25°C, целевых 20°C. Фазы затем разделяли и нижний водный слой из реактора С направляли в отходы.

Реакционный поток из реактора С фильтровали в чистый и заполненный азотом реактор D. Добавляли метанол (5,0 л, 3,96 кг, 5,0 л/кг) в реактор С, затем переносили в реактор D. Партию в реакторе D концентрировали, пока 2-3 л/кг не оставалось относительно соединения 3.

Стадия 4: Альтернативная кристаллизация

Загружали метанол в реактор D (4,0 л, 3,16 кг, 4,0 л/кг) посредством встроенного фильтра при не более чем 50°C. Определяли количество соединения 4 в растворе. Добавляли метанол (2,0 л, 1,58 кг, 2,0 л/кг) и L-(+)-виннокаменную кислоту (1,15 экв. относительно соединения 4 в растворе) в реактор С при 10-30°C. Раствор L-(+)-виннокаменной кислоты затем переносили в реактор D посредством встроенного фильтра при 20-30°C и раствор в реакторе D нагревали до 48-53°C. МТВЕ (18,0 л, 13,3 кг, 18,0 л/кг) затем загружали в реактор D при 48-53°C с такой скоростью, что температура оставалась выше 48°C. Реакционную смесь состаривали при 48-53°C, пока твердый осадок не наблюдали, затем охлаждали до 20-25°C со скоростью 5-10°C/час, и состаривали в течение 4 часов.

Стадия 5: Альтернативное выделение

Твердые вещества затем отфильтровывали. Метил-трет-бутиловый эфир (2,0 л, 1,48 кг, 2,0 л/кг) загружали в реактор D посредством встроенного фильтра и использовали для промывки осадка продукта. Осадок сушили при заданном значении рубашки 45-50°C, под пониженным давлением с продувкой азотом в течение не менее 10 часов.

Анализ при помощи ВЭЖХ:

Соединение 4a: 99,6 AP (6,8 мин)

Колонка: YMC ProC18 5 мкм 50 X 4,6 мм

Растворитель А: 0,05% TFA в CH₃CN:вода (5:95)

Растворитель В: 0,05% TFA в CH₃CN

Градиент: % В: 0 мин. 0%; 8 мин. 25%; 0 мин. 100%; Время остановки: 12 мин

Расход: 1,0 мл/минуту

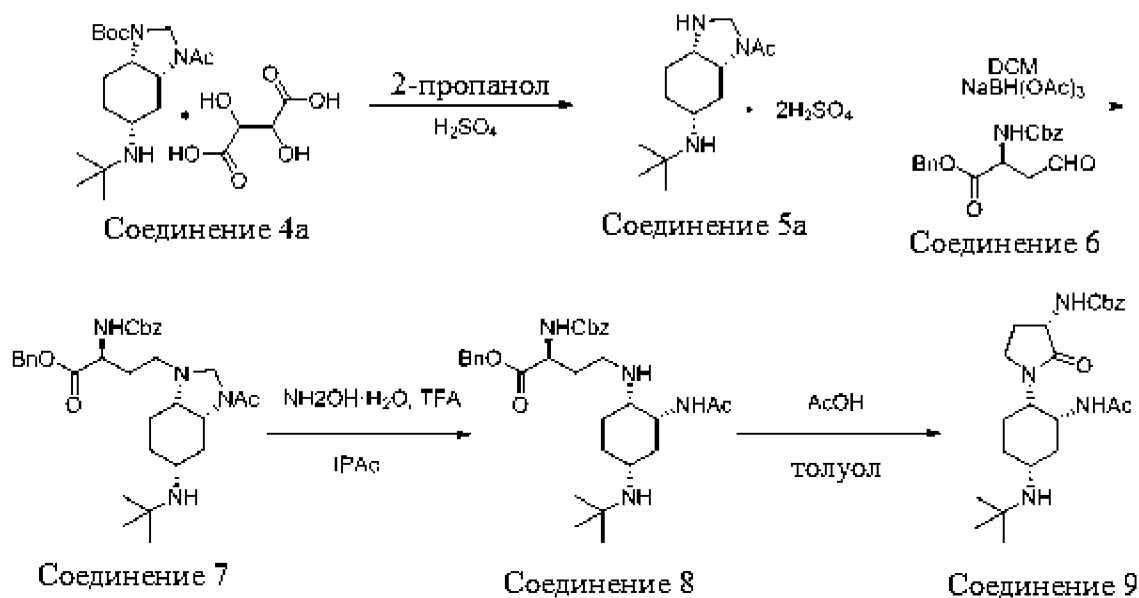
Длина волны: 205 нм

^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,98 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,92 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,45 (dt, $J=10,9, 5,8$ Гц, 1H), 4,36-4,30 (m, 4,4H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,27 (ddd, $J=4,8, 3,3, 1,5$ Гц, 4,4H), 2,93 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,81 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 1H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, метанол- d_4) δ 177,3, 170,2, 170,1, 156,2, 155,9, 82,6, 82,4, 74,4, 62,3, 61,4, 59,5, 59,4, 57,9, 56,5, 55,6, 55,4, 51,6, 51,3, 50,0, 33,4, 31,8, 30,9, 28,8, 26,7, 26,7, 26,6, 26,5, 24,9, 22,1, 21,2.

Пример 3

Получение соединения 9



бензил-((*S*)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-ацетидамо-4-(*трет*-бутиламино)циклогексил)-2-окспирролидин-3-ил)карбамат

Стадия 1: Снятие защитных групп Boc

50 г (102,13 ммоль) соединения 4a и 2-пропанол (4 мл/г лимитирующего компонента реакции) смешивали и нагревали до 58°C. Концентрированную серную кислоту (0,63 г/г лимитирующего компонента реакции или 3 экв.) загружали в реакционную смесь в течение ~1 часа и состаривали при 58°C в течение всего 4 часов. Партию охлаждали до 40°C, и твердые вещества затем отфильтровывали. Осадок промывали 2-пропанолом (2 мл/г лимитирующего компонента реакции) и сушили при 60°C в течение 12 часов с получением соединения 5a.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,53-8,96 (m, 9H), 8,38-8,03 (m, 5H), 7,98 (br. d., $J=7,0$ Гц, 1H), 7,86 (br. d., $J=2,7$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,68-4,52 (m, 4H), 4,46 (dt, $J=11,3, 6,0$ Гц, 1H), 3,90 (br. s., 2H), 3,78 (br. d., $J=4,6$ Гц, 1H), 3,40 (br. s., 3H), 2,41-2,21 (m, 3H), 2,21-1,95 (m, 13H), 1,93-1,77 (m, 5H), 1,61 (q, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,33 (br. d., $J=12,2$ Гц, 24H), 1,04 (d, $J=6,1$ Гц, 1H).

Стадии 2-5: Все эквиваленты рассчитывали в пересчете на соединение 5a.

Стадия 2: Восстановительное аминирование

В 2 л реактор, содержащий смесь соединения 5a (58,01 г, 1,0 экв., 133,8 ммоль), соединения 6 (47,95 г, 1,05 экв., 140,5 ммоль) и DIPEA (69,02 г, 4,0 экв., 535,2 ммоль) в метиленхлориде (DCM, 870 мл, 15 л/кг), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (32,16 г, 1,13 экв., 151,7 ммоль) и полученную реакционную массу перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции согласно анализу ВЭЖХ воду (580 мл, 10 л/кг) медленно добавляли и полученную двухфазную жидкую смесь перемешивали в течение 12 часов, после чего перемешивание останавливали, чтобы обеспечить разделение фаз. Нижний органический слой концентрировали до 290 мл остаточного объема под пониженным давлением и изопропилацетат (IPAc, 580 мл, 10 л/кг) загружали в реактор. Полученную однородную смесь снова концентрировали до конечного объема 290 мл под пониженным давлением 200 мбар. После второго добавления IPAc (290 мл, 5 л/кг) смесь концентрировали третий раз до конечного объема 290 мл и выполняли третью загрузку IPAc (232 мл, 4 л/кг), обеспечивая обогащенный по соединению 7 раствор в IPAc (9 л/кг), готовый для обработки на следующей стадии.

Стадия 3: Отщепление метиленового эфира

В вышеуказанный раствор соединения 7, охлажденный до 10°C , добавляли раствор 50 масс. % водного гидроксиламина (11,36 г, 1,30 экв., 172,0 ммоль), а затем TFA (51,84 г, 3,4 экв., 454,6 ммоль). Полученную смесь нагревали при $56-57^\circ\text{C}$ в течение 4,5 часов. После завершения реакции согласно анализу ВЭЖХ гетерогенную смесь охлаждали до 0°C и 290 мл 2 н водного NaOH (580 ммоль, 4,35 экв.) медленно добавляли от 5 до 10°C . Двухфазную смесь перемешивали в течение 1 часа при $5-10^\circ\text{C}$ перед остановкой перемешивания для обеспечения разделения фаз. Верхний органический слой обрабатывали при помощи 220 мл 17 масс. % водного K_3PO_4 при 5°C в течение 1 часа с перемешиванием и в течение 30 минут без перемешивания для обеспечения разделения фаз. Верхний органический слой

промывали при 10°C при помощи 232 мл 14 масс. % водного NaCl (4 л/кг) в течение 30 минут с перемешиванием и 30 минут без перемешивания для обеспечения разделения фаз. Верхний органический слой концентрировали до конечного объема 290 мл (5 л/кг) при пониженном давлении 100 мбар, после чего добавляли толуол (464 мл, 8л/кг) и полученную смесь концентрировали второй раз до 290 мл при 100 мбар и температуре рубашки < 70°C. Второе добавление толуола (464 мл, 8л/кг), за которым следовало третье концентрирование до остатка 5 л/кг, проводили при тех же условиях температуры и давления, после чего остаток от дистилляции разбавляли дополнительным количеством толуола (232 мл, 4 л/кг) с получением раствора соединения 8 в сухом толуоле, готового для обработки на следующей стадии.

Стадия 4: Образование колец с получением соединения 9

Обогащенный соединением 8 раствор в толуоле обрабатывали уксусной кислотой (14,15 г, 1,75 экв. 235,6 ммоль) и полученную смесь нагревали при перемешивании при 57°C в течение 5 часов, в момент чего реакция завершалась, что показано анализом при помощи ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, после чего добавляли воду (523 мл, 9 л/кг) и двухфазную смесь выдерживали в течение 1 часа с перемешиванием и 1 часа без перемешивания перед переносом обогащенного соединением 9 водного слоя в новый реактор. Водный слой смешивали с IPAc (1,16 л, 20 л/кг) при 25-30°C и 40 масс. % водный K₃PO₄ (149 мл, 3 экв.) добавляли и двухфазную смесь перемешивали в течение 45 минут перед обеспечением разделения фаз и переносом соединения 9 из водного слоя в органический слой. Органический слой промывали водой (175 мл, 3 л/кг) при 25-30°C с перемешиванием перед откидыванием водной промывки после разделения фаз. Органический слой концентрировали до остатка 525 мл (9 л/кг) под давлением 300 мбар с температурой рубашки < 75°C, после чего IPAc (290 мл) загружали и снова дистиллировали до 525 мл для сушки смеси с содержанием остаточной воды не более чем 500 частей на миллион.

Стадия 5: Кристаллизация и выделение

Остаток от дистилляции разбавляли при помощи IPAc (60 мл, 1 л/кг) и температуру доводили до 60°C и 1 масс. % затравочных кристаллов соединения 9 (580 мг) добавляли для активации кристаллизации. Полученную суспензию состаривали в течение 2 часов при 55-60°C после чего дальнейшую кристаллизацию активировали медленным добавлением н-гептана (270 мл, 4,65 л/кг). Суспензию охлаждали до 20°C по меньшей мере в течение 2 часов, перемешивали несколько часов перед сбором твердых веществ фильтрацией,

промывали один раз IPAc/н-гептаном 35/65 об./об. (4,5 л/кг) и один раз н-гептаном (7,5 л/кг). Осадок на фильтре сушили под вакуумом при 60°C с обеспечением соединения 9 в виде белого твердого вещества (45,87 г, выход 76,2%).

Анализ при помощи ВЭЖХ:

ВпОН: 0,1 АР (5,33 мин); соединение 9, бензил-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-ацетамидо-4-(трет-бутиламино)циклогексил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат: 99,5 АР (6,91 мин); неопределенная примесь I: 0,3 АР (7,63 мин); неопределенная примесь II: 0,2 АР (9,86 мин).

Колонка: YMC ProC18 5 мкм 4,6 x 50 мм

Растворитель А: 0,05% TFA в CH₃CN:вода (5:95)

Растворитель В: 0,05% TFA в CH₃CN

Градиент: % В: 0 мин. 0%; 8 мин. 25%; 15 мин. 100%

Расход: 1,0 мл/мин

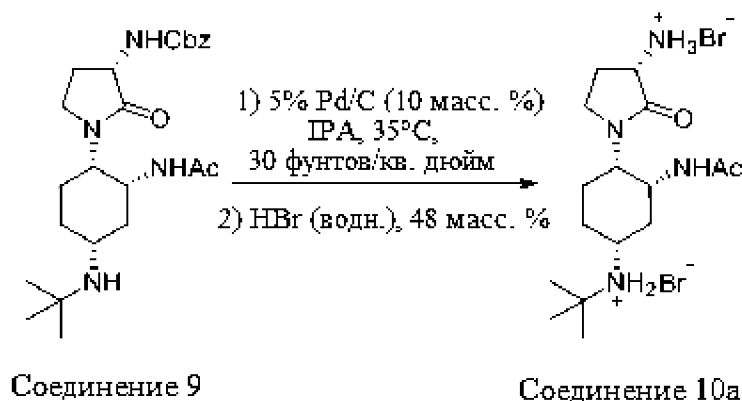
Длина волны: 205 нм

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (br. s., 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 6,00 (br. d., J=7,1 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,56 (br. s., 1H), 4,31 (q, J=7,4 Гц, 1H), 3,93 (br. d., J=11,6 Гц, 1H), 3,36 (br. t., J=6,6 Гц, 2H), 3,15 (br. t., J=3,0 Гц, 1H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,87-1,57 (m, 6H), 1,12 (s, 9H) частей на миллион.

¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 172,22, 169,57, 156,60, 136,65, 128,36, 127,94, 127,83, 83,64, 66,60, 53,66, 52,99, 51,61, 47,81, 45,89, 42,91, 34,32, 33,59, 29,66, 28,32, 23,81, 19,86 частей на миллион.

Пример 4

Получение соединения 10a



Все эквиваленты рассчитаны в пересчете на бензил-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-ацетамидо-4-(трет-бутиламино)циклогексил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат (соединение 9; 10,0 г).

Стадия 1: Реакция гидрирования

В 300 мл бомбовый реактор Парра загружали 7,1 кг/кг (9 л/кг) *i*-PrOH, бензил-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-ацетамидо-4-(трет-бутиламино)циклогексил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат (соединение 9; 10,0 г), и 0,05 кг/кг (5 масс. %) 5% катализатора Pd/C в 50% водном растворе. Емкость затем герметизировали и делали инертной. Последовательность нагнетания давления до 30 фунтов/кв. дюйм при помощи N₂, затем вентилирования до 8 фунтов/кв. дюйм повторяли три раза. Атмосферу заменяли на водород путем выполнения последовательности нагнетания давления до 30 фунтов/кв. дюйм при помощи H₂, затем вентилирования до 8 фунтов/кв. дюйм три раза. Давление устанавливали на 30 фунтах/кв. дюйм, и устанавливали для поддержания на постоянном давлении в течение всего хода реакции. Рубашку устанавливали для нагревания реакционной смеси до 35°C. Перемешивание устанавливали так, что $kLa > 0,02 \text{ с}^{-1}$. Смесь перемешивали при 35°C и 30 фунтах/кв. дюйм в течение 3-5 часов. Емкость вентилировали, затем продували N₂ путем нагнетания давления до 30 фунтов/кв. дюйм и вентилировали емкость до 8 фунтов/кв. дюйм три раза. Анализ при помощи ВЭЖХ показал < 0,30 RAP исходного материала.

Стадия 2: Обработка реакции

Реакционную смесь фильтровали через 0,5 мкм фильтр, затем 0,2 мкм патронный фильтр Cuno и промывали 2-пропанолом (2 л/кг) в чистый реактор.

Стадия 3: Кристаллизация

В емкость загружали 7,9 кг/кг (10 л/кг) *i*-PrOH, нагревали до 50°C в инертной атмосфере, а затем НВг 0,95 кг/кг (2,5 моль/моль; 48 масс. %, водный). 1,88 кг/кг (18 масс. % всего технологического потока), содержащие свободное основание соединения 10, добавляли в раствор НВг и состаривали в течение 1-3 часов при 45-50°C. 8,54 кг/кг (82 масс. % всего технологического потока) технологического потока свободного основания загружали в течение 1-часового периода, раствор состаривали при 50°C в течение 1 часа, а затем охлаждали до 20°C в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и реактор промывали при помощи 3 л/кг *i*-PrOH. Осадок затем промывали смывкой реактора. Осадок промывали дважды 2-пропанолом (3 л/кг). Влажный осадок сушили в вакуумной печи при 70°C под вакуумом в течение 24 часов. Продукт бромид (S)-1-((1S,2R,4R)-2-ацетамидо-4-(трет-бутиламмоний)циклогексил)-2-оксопирролидин-3-аминия (соединение 10a) выделяли в виде белого твердого порошка (выход 86%).

Анализ при помощи ВЭЖХ:

Бензиловый спирт: <0,20 АР (3,7 мин); N-((1R,2S,5R)-2-((S)-3-амино-2-оксопирролидин-1-ил)-5-(трет-бутиламино)циклогексил)ацетамид (соединение 9): >99,60 АР (4,7 мин); бензил-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-ацетамидо-4-(трет-бутиламино)циклогексил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат (соединение 8): <0,20 АР (13,3 мин).

Колонка: Waters XBridge Phenyl, 3,5 мкм, 4,6 x 150 мм

Растворитель А: Вода: MeCN:MeOH (90:8:2 + 0,05% NH₄OH)

Растворитель В: MeCN:MeOH (80:20 + 0,05% NH₄OH)

Градиент: %В: 0 мин. 22%; 20 мин. 55 %; 25 мин. 90%; 30 мин. 22%; 35 мин. 22%; Время остановки = 35 мин.

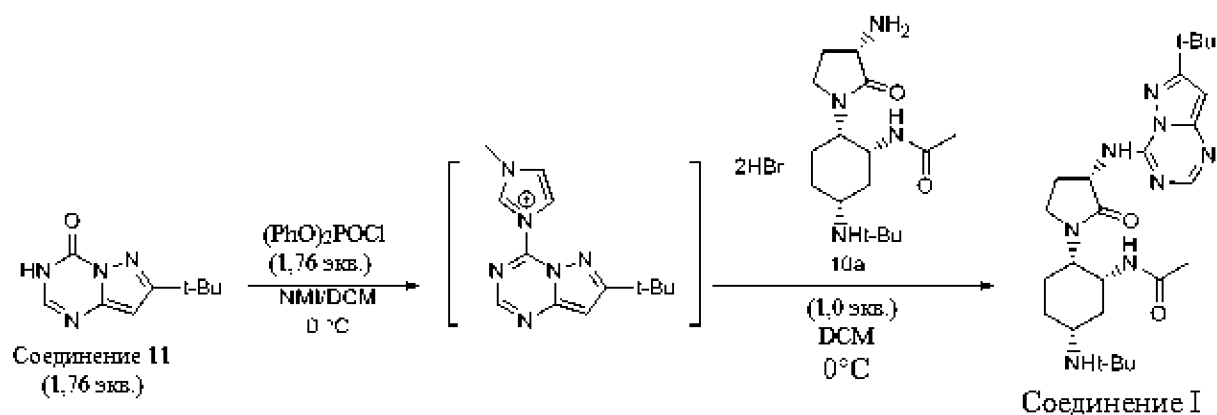
Расход: 1 мл/минуту

Длина волны: 220 и 205 нм

Объем впрыска: 10 мкл

Температура колонки: окружающая

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (br. s., 5H), 7,80 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,23-4,06 (m, 2H), 3,95 (t, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (br. t., J=8,6 Гц, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,15 (dq, J=12,4, 9,0 Гц, 1H), 2,02-1,67 (m, 9H), 1,45-1,28 (m, 9H); ¹³C-ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 170,5, 168,9, 57,8, 51,0, 49,8, 47,5, 47,2, 45,2, 32,7, 26,5, 26,0, 24,8, 23,6, 22,7.

Пример 5**Пример 5****Получение соединения I****Стадия 1: Активация соединения 11**

Соединение 11 (7,16 г, 1,76 экв.), 1-метилимидазол (66 мл) и дихлорметан (DCM, 44 мл) загружали в реактор с рубашкой, оборудованный мешалкой сверху. Температуру

рубашки устанавливали на 0°C. Дифенилфосфорилхлорид (1,76 экв., 7,75 мл) добавляли по каплям с такой скоростью, что температура партии поддерживалась на уровне < 5°C. Реакционную смесь состаривали в течение ~ 20 часов при 0°C и отбирали образец (25 мкл в 10 мл безводного MeOH) для завершения реакции.

Стадия 2: Реакция сочетания

Технологический поток на стадии 1 разбавляли при помощи DCM (25 мл), соединение **10a** (1,0 экв., 10,0 г) добавляли в реакционную смесь при 0°C, а затем вторую загрузку DCM (25 мл) и технологический поток состаривали в течение 5-20 часов.

Стадия 3: Обработка

Реакционную смесь разбавляли при помощи DCM (60 мл), а затем гасили медленным добавлением раствора моногидрата лимонной кислоты (57,4 г) в воде (77,6 мл) в технологический поток, а затем добавлением насыщенного раствора NaCl(водн.) (26 масс. % в воде, 82,5 мл). После перемешивания фазы разделялись, обогащенный продуктом слой DCM промывали раствором NaOH (10 экв.), растворенного в воде (150 мл); фазы смешивались, разделялись, и обогащенный продуктом слой DCM экстрагировали водным HCl (5 экв. в 150 мл воды). Фазы разделяли; органический слой отбрасывали, и обогащенную продуктом водную фазу обрабатывали при помощи DCM (150 мл) и NaOH (6 экв.), слои смешивали, а затем разделяли. Обогащенный продуктом слой DCM промывали водой (50 мл).

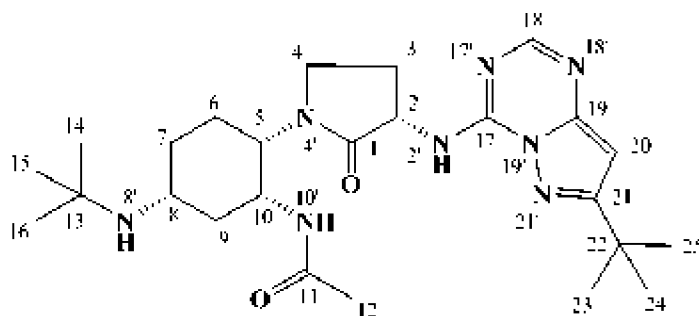
Стадия 4: Дистилляция-окончательная фильтрация

Влажный обогащенный продуктом DCM технологический поток окончательно фильтровали в реактор, концентрировали вакуумной дистилляцией (300 мбар, рубашка 30°C) до 5 л/кг, затем постоянный объем растворителя заменяли на 2-метил-THF (9 л/кг), поддерживая объем на 5 л/кг. Когда дистилляция завершалась, добавляли 7 л/кг 2-метил-THF. Дистилляцию и замену растворителя завершали, когда KF (<0,1 масс. %) и остаточный уровень DCM (<3 масс. % DCM) соответствовали требованиям.

Стадия 5: Кристаллизация-выделение

Партию нагревали до 60°C, пока твердые вещества не растворялись, и реакцию охлаждали до 40°C. Реакцию загружали 1 масс. % соединения I и состаривали в течение 2 часов. Партию охлаждали до 20°C в течение 2-часового периода и н-гептан (23 л/кг) загружали в течение 2-часового периода. Суспензию состаривали в течение ночи,

фильтровали и реактор и осадок промывали при помощи 5 л/кг 40:60 (масс./масс.) 2-метил-THF в н-гептане. Осадок промывали дважды при помощи 5 л/кг н-гептана, а затем сушили под вакуумом при 60°C. Готовый продукт, соединение I, выделяли в виде белого твердого вещества (выход 80%).



Соединение I

Система нумерации, показанная выше, представлена только для удобства и может не согласовываться с номенклатурой IUPAC.

Определения при помощи ^1H -ЯМР соединения I

Определение	Химический сдвиг ^{a, b}	Мультиплетность ^{c, J} Гц	Число протонов
2	4,86	t, 8,9	1
3	2,36	m	1
	2,05	m	1
4	3,48	m	2
5	3,84	m	1
6	2,12	m	1
	1,58	m	1
7	1,64	m	2
8	2,93	br. s.	1
9	1,58	m	2
10	4,26	br. s.	1
12	1,81	s	3
14, 15, 16	1,04	s	9
18	8,07	s	1
20	6,39	s	1
24, 25, 26	1,34	s	9
10'	8,94	br. s.	1

(a) δ части на миллион, относительно остаточного протона в растворителе DMSO- d_6 при 2,49 частях на миллион

(b) Очень широкий синглет при δ 8,35 или от H-2', или H-8'. Один из этих протонов не наблюдали.

(c) s = синглет, d = дублет, m = мультиплет, br = широкий

Определения при помощи ^{13}C -ЯМР соединения I

Определение	Химический сдвиг ^a	Мультиплетность ^b
1	171,2	C
2	51,7	CH
3	25,9	CH ₂
4	43,1	CH ₂

Определение	Химический сдвиг ^a	Мультиплетность ^b
5	52,5	CH
6	21,3	CH ₂
7	32,2	CH ₂
8	46,5	CH
9	35,5	CH ₂
10	47,7	CH
11	168,5	C
12	23,3	CH ₃
13	50,7	C
14, 15, 16	29,3	CH ₃
17	148,8 ^c	C
18	152,9	CH
19	148,7 ^c	C
20	92,3	CH
21	167,3	C
22	32,6	C
23, 24, 25	30,0	CH ₃

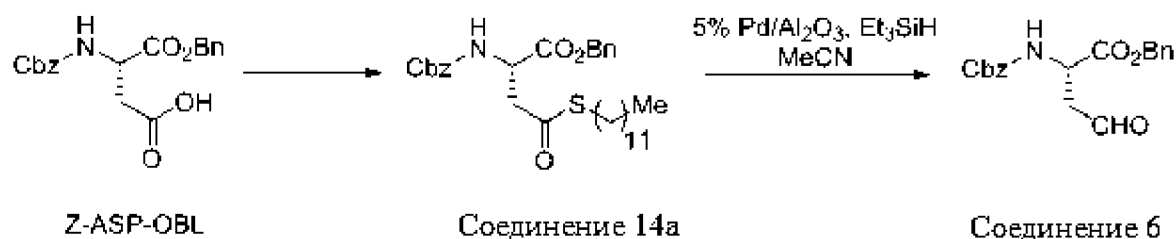
(а) δ части на миллион, относительно DMSO-d₆ при 39,5 частях на миллион

(b) Мультиплетность получали из спектра DEPT-135

(c) Определения могут быть изменены

Пример 6

Получение соединения 6



Стадия 1. Получение соединения 14а

Чистый 1-метилимидазол (3,0 экв.) добавляли в ледяной прозрачный бесцветный раствор TCFH (1,25 экв.) в ацетонитриле (10 мл/г Z-ASP-OBL). Охлаждение прекращали и полученному прозрачному раствору позволяли нагреваться до 20°C. Твердый Z-ASP-OBL (1,0 экв.) добавляли в перемешанный раствор одной порцией, и полученный прозрачный бесцветный - слабо-желтый раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Чистый 1-додекантиол (1,05 экв.) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали до завершения что оценивали по ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры 12°C и добавляли воду (0,02 мл/г Z-ASP-OBL). Разбавленную суспензию перемешивали в течение 1-2 часов, затем добавляли раствор 50/50 ацетонитрила-воды (10 мл/г Z-ASP-OBL) в реакционную смесь, что давало густую суспензию белого твердого вещества. Суспензию перемешивали при 12°C в течение 2 часов, затем твердый продукт

собирали фильтрацией, промывали 50/50 ацетонитрила-воды и сушили в сушильной печи с получением соединения 14a в виде белого твердого вещества с 85% выходом.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,39-7,26 (m, 10H), 5,72 (br. d., $J=8,2$ Гц, 1H), 5,21-5,07 (m, 4H), 4,65 (dt, $J=8,2$, 4,4 Гц, 1H), 3,30-3,06 (m, 2H), 2,83 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,63 (br. s., 1H), 1,51 (quin, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,37-1,20 (m, 19H), 0,88 (t, $J=6,9$ Гц, 3H)

^{13}C -ЯМР (126 МГц, хлороформ-d) δ 196,9, 170,4, 155,9, 136,2, 135,2, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 67,6, 67,1, 50,9, 45,2, 31,9, 29,6, 29,5, 29,2, 29,2, 22,7, 14,1

Стадия 2 Получение соединения 6

Твердый 5% Pd/Al₂O₃ (4 масс. % относительно соединения 14a) загружали в реакционную колбу в атмосфере азота. В отдельной колбе соединение 14a (лимитирующий компонент реакции, 1,0 экв.) объединяли с ацетонитрилом (3,7 мл/г относительно соединения 14a) и смесь перемешивали с получением однородного раствора. Раствор барботировали путем продувания N₂ через раствор в течение 15 минут при комнатной температуре. Раствор добавляли в катализатор в колбе и смесь перемешивали при комнатной температуре (22-23°C). Чистый триэтилсилан (1,15 экв.) добавляли по каплям в смесь в течение 5 минут и реакционную смесь перемешивали, пока соединение 14a не расходовалось, что оценивали по ВЭЖХ. Катализатор затем удаляли фильтрацией и слой катализатора промывали 1 мл/г ацетонитрила. Фильтрат затем экстрагировали дважды н-гептаном (4 мл/г).

В отдельной колбе бисульфит натрия (0,48 г/г соединения 14a) объединяли с водой (6,0 мл/г соединения 14a) и смесь перемешивали до получения однородного раствора. Поток продукта разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (4,0 мл/г) и раствор бисульфита натрия добавляли в раствор продукта и двухфазную смесь энергично перемешивали, пока соединение 6 не детектировали в органической фазе. Фазы разделяли, и поток водного продукта экстрагировали еще дважды метил-трет-бутиловым эфиром (4,0 мл/г соединения 14a). Водный раствор продукта охлаждали до 5°C.

В отдельной колбе гидрофосфат динатрия (0,2 г/г соединения 14a) и фосфат мононатрия (0,16 г/г соединения 14a) растворяли в воде (1,0 мл/г соединения 14a). Этот раствор добавляли в 5°C водный раствор продукта, так что внутренняя температура оставалась ниже 10°C. Метил-трет-бутиловый эфир (10 мл/г соединения 14a) добавляли и двухфазную смесь энергично перемешивали. Коммерческий раствор 37 масс. % формальдегида (0,6 г/г соединения 14a) затем добавляли в двухфазную смесь при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C, пока бисульфитный аддукт соединения 6 не

обнаруживали в водной фазе при помощи ВЭЖХ. Фазы разделяли, и поток органического продукта промывали 5% водным раствором хлоридом натрия (3,0 мл/г соединения 14a) дважды. Фазу органического продукта концентрировали до конечного объема 2,0 мл/г соединения 14a. Н-гептан (8,0 мл/г соединения 14a) добавляли в 20°C раствор продукта в МТВЕ для кристаллизации продукта. Твердое соединение 6 собирали фильтрацией и промывали н-гептаном (2,0 мл/г). Твердое вещество сушили при 40°C. Выделенный выход составлял 65%.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,68 (s, 1H), 7,43-7,24 (m, 11H), 5,71 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 5,27-5,01 (m, 4H), 4,68 (dt, J=8,2, 4,4 Гц, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H).

¹³C-ЯМР (126 МГц, хлороформ-d) δ 199,1, 170,5, 155,9, 136,1, 135,0, 128,6, 128,6, 128,3, 128,2, 128,1, 67,7, 67,2, 49,2, 45,8.

Получение соединения 6 - Альтернативная процедура

Соединение 14a (13,48 г, 24,88 ммоль, 100,0 масс. %) растворяли в ацетонитриле (50 мл, 252 ммоль, 99,9 масс. %) в 250 мл одногорлой круглодонной колбе.

Твердый 5% Pd/C (651 мг, 0,30586 ммоль, 5 масс. %) загружали в 100 мл емкость для гидрирования из нержавеющей стали и емкость герметизировали. Полученный раствор соединения 14a загружали в емкость в атмосфере азота. Чистый триэтилсилан (8,2 мл, 50 ммоль, 99 масс. %) добавляли в течение 1 минуты в атмосфере азота, затем емкость герметизировали. Реакции позволяли перемешиваться в течение 4 часов.

Реакционную смесь удаляли из реактора и фильтровали через 0,45 мкм фильтр из PTFE. Твердое вещество на фильтре промывали ацетонитрилом (25 мл, 126 ммоль, 99,9 масс. %). Объединенный фильтрат был двухфазным с окрашенной темным фазой, которая осаждалась на дно колбы.

Поток двухфазного продукта хорошо перемешивали и 55 мл гептана добавляли. Рубашку устанавливали на 20°C и двухфазную смесь перемешивали в течение 15 минут. Фазам позволяли разделиться, и нижняя фаза ацетонитрила была прозрачной и бесцветной. Верхняя фаза была темного оранжевого цвета.

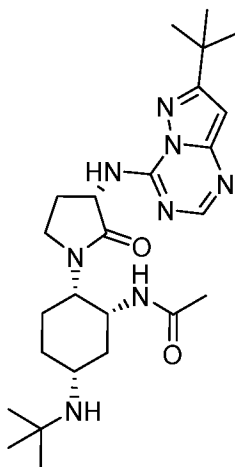
Давление снижали до 60 торр и дистилляция начиналась сразу же. Внутренняя температура падала до 13-14°C, поэтому температуру рубашки повышали до 25°C. Как только граничное значение 21 мл достигалось, 50 мл толуола добавляли вакуум-пересасывающим устройством. Давление снижали до 25 торр; температуру рубашки доводили до 35°C, и внутренняя температура начиналась с 11-12°C. Внутренняя температура повышалась до 29,5°C. Как только дистилляция завершалась, рубашку

устанавливали на 40°C и циклогексан (21 мл, 194 ммоль, 99,9 масс. %) добавляли. Твердое соединение 6 (100 мг, 0,2783 ммоль, 95,00 масс. %) добавляли за одну порцию. Партию выдерживали при 40°C температуре рубашки в течение 1 часа, затем охлаждали до 20°C в течение 2 часов и выдерживали при 20°C в течение ночи.

Смесь представляла собой суспензию белого твердого вещества. Чистый циклогексан (21 мл, 194 ммоль, 99,9 масс. %) добавляли в суспензию посредством шприцевого насоса в течение 2 часов и суспензию перемешивали в течение 5 часов при 20°C. Твердый продукт собирали на 55 мм фильтрованной бумаге Whatman №1. Маточный раствор рециркулировали для промывания реактора, затем осадок промывали 20 мл циклогексана. Осадок сушили на воздухе в течение 15 минут, перед переносом в 20°C сушильную печь для сушки в течение выходных с получением 5,6 г, 62,7% выхода соединения 6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

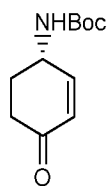
1. Способ получения соединения I формулы



(I),

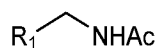
предусматривающий стадии

а) реакции соединения 1 формулы



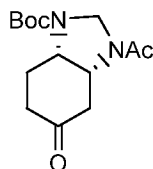
Соединение 1

с соединением 2 общей формулы



Соединение 2,

где R_1 представляет собой уходящую группу, и с кислотой в подходящем растворителе с получением соединения 3 формулы

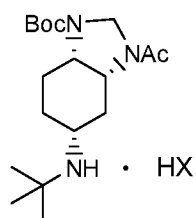


Соединение 3,

б) реакции соединения 3 в реакции восстановительного аминирования с первичным или вторичным амином (HNR_2R_3), где

R_2 и R_3 представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил;

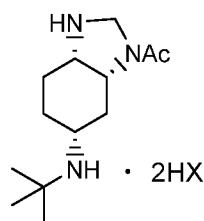
опосредованной кислотой Льюиса, с последующей реакцией с подходящим донором гидрида или комбинацией катализаторов и газообразного водорода с получением соединения 4 формулы



Соединение 4,

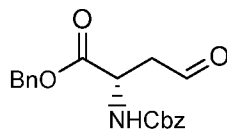
где X представляет собой неорганический или органический противоион;

с) затем реакции соли соединения 4 с *i*-PrOH/H₂SO₄ или свободного основания сначала с NaOH, а затем с подходящей смесью кислоты/растворителя с получением соединения 5 формулы



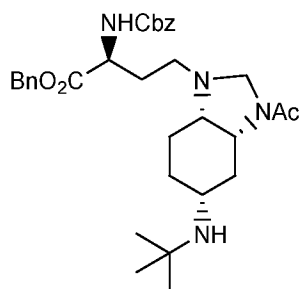
Соединение 5,

d) реакции соединения 5 или его соли в восстановительном аминировании в соответствующем растворителе и используя источник гидрида с соединением 6 формулы



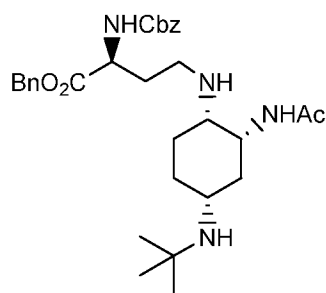
Соединение 6,

с получением соединения 7 формулы



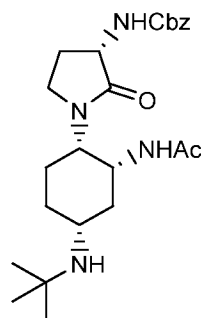
Соединение 7,

e) которое затем приводят в реакцию с кислотой в присутствии NH₂OH или его соли и подходящего растворителя с получением соединения 8 формулы



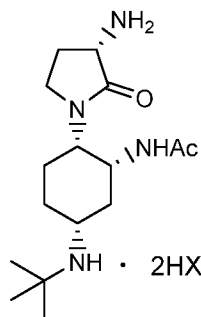
Соединение 8,

f) которое затем приводят в реакцию с кислотой, основанием и нагревают до 45-70°C в соответствующем растворителе или смеси растворителей с получением соединения 9 формулы



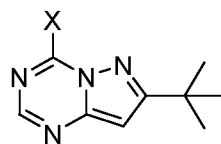
Соединение 9,

g) затем удаления защитной группы с получением соединения 10 формулы



Соединение 10,

h) которое затем приводят в реакцию с соединением 11a формулы



Соединение 11a,

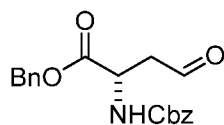
где X представляет собой уходящую группу, с получением соединения I, которое затем кристаллизуется из подходящей смеси растворителей.

2. Способ по п. 1, в котором уходящая группа на стадии а) представляет собой галоген или уходящую группу OAc.

3. Способ по п. 1, в котором кислота на стадии а) представляет собой минеральную или органическую кислоту.
4. Способ по п. 3, в котором кислота представляет собой MSA, CSA или ESA.
5. Способ по п. 1, в котором кислота на стадии а) представляет собой кислоту Льюиса.
6. Способ по п. 5, в котором кислота Льюиса представляет собой LiX, где X представляет собой галоген или BF₃-этерат.
7. Способ по п. 1, в котором растворитель на стадии а) представляет собой DCM, DCE, CHCl₃, CCl₄, диэтиловый эфир, THF, метил-трет-бутиловый эфир или другие эфирные растворители или их смесь.
8. Способ по п. 1, в котором соединение 4 представляет собой свободное основание.
9. Способ по п. 1, в котором соединение 4 представляет собой аммонийную соль.
10. Способ по п. 1, в котором смесь кислоты/растворителя на стадии с) представляет собой MSA/DCM в отношении 1:21,4 или H₂SO₄/IPA в отношении 1:588.
11. Способ по п. 1, в котором соль H₂SO₄ образуется на стадии с).
12. Способ по п. 1, в котором источник гидрида на стадии d) представляет собой триацетоксиборгидрид.
13. Способ по п. 1, в котором кислота на стадии е) представляет собой TFA, а растворитель представляет собой толуол.
14. Способ по п. 1, в котором NH₂OH используют на стадии е).
15. Способ по п. 1, в котором соединение 8 приводят в реакцию с кислотой или основанием.
16. Способ по п. 1, в котором соединение 8 нагревают до 45-70°C в растворителе/смеси растворителей, где растворители представляют собой толуол, изопропилацетат, н-гептан, NMP, DMF, диэтиловый эфир, THF, метил-трет-бутиловый эфир или другие эфирные растворители.
17. Способ по п. 1, в котором соединение 9 кристаллизуется из смеси растворителей изопропилацетата/н-гептана.
18. Способ по п. 1, в котором при восстановительном аминировании на стадии b) используют Pd/C в MeOH или Pt/Al в THF с газообразным водородом, а при восстановительном аминировании на стадии d) используют триацетоксиборгидрид натрия.
19. Способ по п. 1, в котором соль HBr и соединения 10 образуется на стадии g).
20. Способ по п. 1, в котором соединение 11 на стадии h) активируется 1-метилимидазолом и дифенилфосфорилхлоридом с получением соединения 11a.

21. Способ по п. 1, в котором соединение I на стадии h) кристаллизуется из смеси растворителей 2-МетНФ и н-гептана.

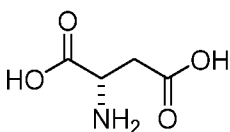
22. Способ получения соединения 6 формулы:



Соединение 6,

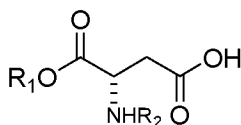
предусматривающий стадии

а) реакции аспарагиновой кислоты формулы



Соединение 12,

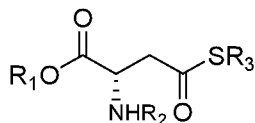
с подходящим реагентом для защиты карбоновокислотной группы в виде сложного эфира (R_1) и аминогруппы в виде амида (R_2) с получением соединения 13 формулы



Соединение 13,

где R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или бензил; а R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, - $C(O)O$ - C_1 - C_6 алкил, - $C(O)O$ -бензил, - SO_2NH - C_1 - C_6 алкил, - SO_2NH -бензил, - $P(O)$ - N - C_1 - C_6 алкил, - $P(O)$ - N -бензил, - N - C_1 - C_6 алкил или N -бензил;

б) которое активируют подходящим реагентом и основанием, а затем тиолирующим реагентом (R_3) с получением соединения 14 формулы



Соединение 14,

где R_1 и R_2 являются такими, как определено выше, а R_3 представляет собой водород, C_1 - C_{12} алкил или бензил; и

с) затем реакции соединения 14 с подходящим восстанавливающим средством в присутствии катализатора с получением соединения 6.

23. Способ по п. 18, в котором активирующий реагент на стадии б) представляет собой DCC, Piv_2O , $PivCl$, TCFH или $(COCl)_2$.

24. Способ по п. 18, в котором основание на стадии б) представляет собой 1-метилимидазол.

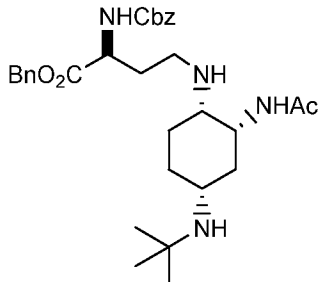
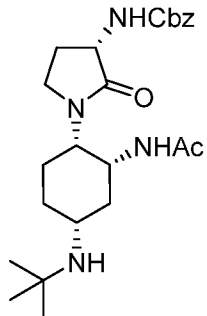
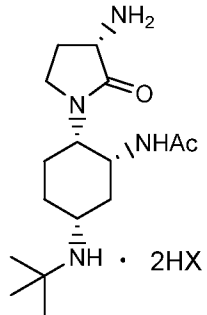
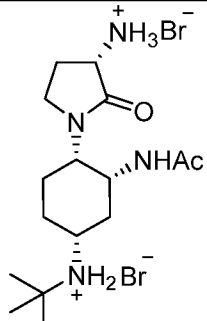
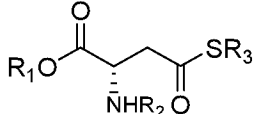
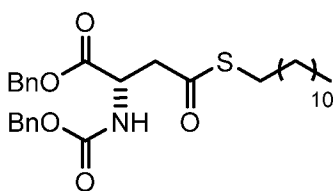
25. Способ по п. 18, в котором тиолирующий реагент на стадии b) представляет собой додекантиол или другие тиолы.

26. Способ по п. 18, в котором восстанавливающее средство на стадии c) представляет собой Et_3SiH в присутствии катализатора Pd/C или Pd/Al.

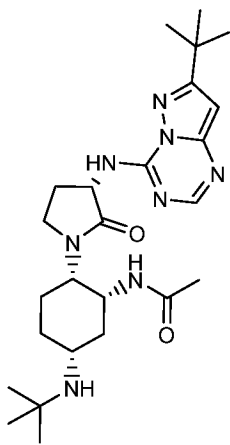
27. Способ по п. 18, в котором соединение 6 кристаллизуется из углеводорода, такого как гексан, циклогексан или н-гептан.

28. Соединение, представленное в таблице ниже:

№ соединения	Структура
3	
4	
4a	
5	
5a	
7	

№ соединения	Структура
8	
9	
10	
10a	
14	
14a	

25. Соединение I формулы



полученное способом по п. 1.