

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091466 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.23(22) Дата подачи заявки
2018.12.17(51) Int. Cl. C07D 309/10 (2006.01)
C07D 309/30 (2006.01)
C07C 69/614 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/35 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ СОКРИСТАЛЛА 1:1:1 1-ЦИАНО-2-(4-ЦИКЛОПРОПИЛБЕНЗИЛ)-4-(β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗ-1-ИЛ)БЕНЗОЛА, L-ПРОЛИНА И ВОДЫ

(31) 17208315.6

(32) 2017.12.19

(33) EP

(86) PCT/EP2018/085193

(87) WO 2019/121509 2019.06.27

(71) Заявитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)

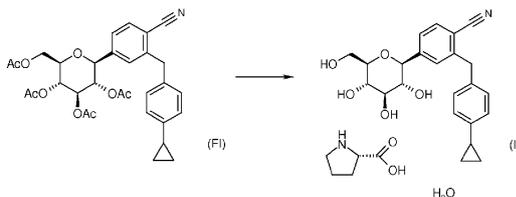
(72) Изобретатель:

Экхардт Маттиас, Бринк Моника,
Химмельсбах Франк (DE), Зали
Штефан (CH), Шу Чутянь (CN), Ван
Сяоцзюнь (US), Вебер Беат Теодор
(CH), Ян Бин-Сю (US)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способу приготовления кристаллического соединения в соответствии с формулой (I), который включает стадии (а) деацетилирования конечного промежуточного соединения (FI), (б) образования кристаллического соединения в соответствии с формулой (I) путем взаимодействия деацетилированного конечного промежуточного соединения со стадии (а) с L-пролином и водой и выделения конечного продукта реакции; способам приготовления их промежуточных соединений; промежуточным соединениям согласно способу и их применениям в способах в соответствии с настоящим изобретением.



A1

202091466

202091466

A1

СИНТЕЗ СОКРИСТАЛЛА 1:1:1 1-ЦИАНО-2-(4-ЦИКЛОПРОПИЛ-БЕНЗИЛ)-4-(β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗ-1-ИЛ)-БЕНЗОЛА, L-ПРОЛИНА И ВОДЫ

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение относится к области химии, в частности синтетической химии. В особенности, изобретение относится к синтезу кристаллического моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина, более предпочтительно к сокристаллу 1:1:1 всех трех кристаллических компонентов 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола, L-пролина и воды.

10

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В WO 2007/093610 описаны глюкопиранозил-замещенные бензонитрильные производные, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, их медицинские применения, а также способы их получения. Среди многих других соединений также описан 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол.

15

WO 2007/128749 относится к глюкопиранозил-замещенным бензонитрильным производным, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, их медицинским применениям, а также способам их получения. Среди многих других соединений также описан 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол.

20

В WO 2014/016381 описаны кристаллические комплексы 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола с природными аминокислотами, способы их получения, а также их применения для приготовления лекарственных средств. Несмотря на то, что в публикации WO описан кристаллический 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол L-пролин, в этом источнике в явной форме не упоминается моногидрат 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол L-пролина.

25

30

Другим источником уровня техники является следующий документ:

Li-Yuan Bao и др. (Chem. Commun. 2015, 32: 6884-6900), в котором представлен обзор прогресса и разработок для турбо реактива Гриньяра $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Известный уровень техники характеризуется следующими недостатками:

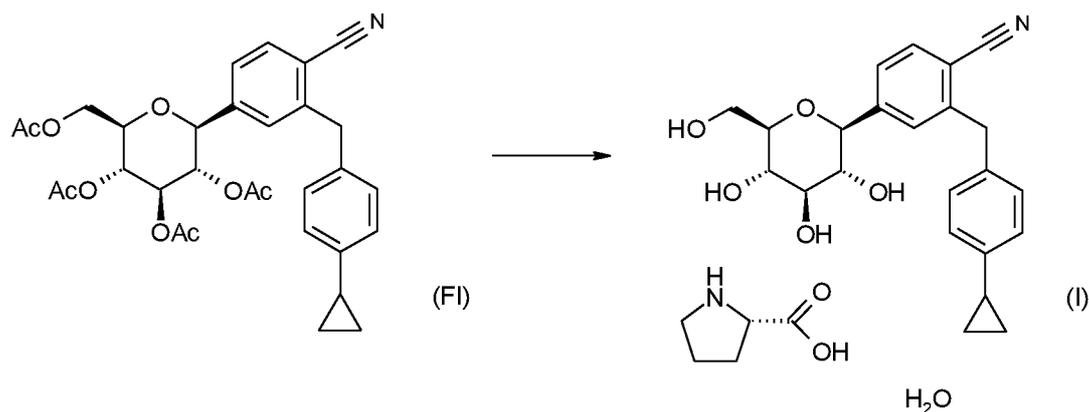
- 5 - 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-бензол в качестве неочищенного вещества представлен в аморфном масле, которое не может быть переработано технически и в промышленном масштабе без дополнительной обработки /модификации
- 10 - комплексный синтез 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-бензола с различными промежуточными стадиями
- 15 - недоступное на рынке подходящее исходное вещество, необходимое для синтеза предшественников для конечного синтеза 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-бензола

15 Таким образом, задача, лежащая в основе настоящего изобретения, состоит в обеспечении способа синтеза, который преодолевает проблемы из уровня техники, описанные выше.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Настоящее изобретение обеспечивает, в одном аспекте, способ приготовления кристаллического соединения моногидрат 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), который включает стадии:

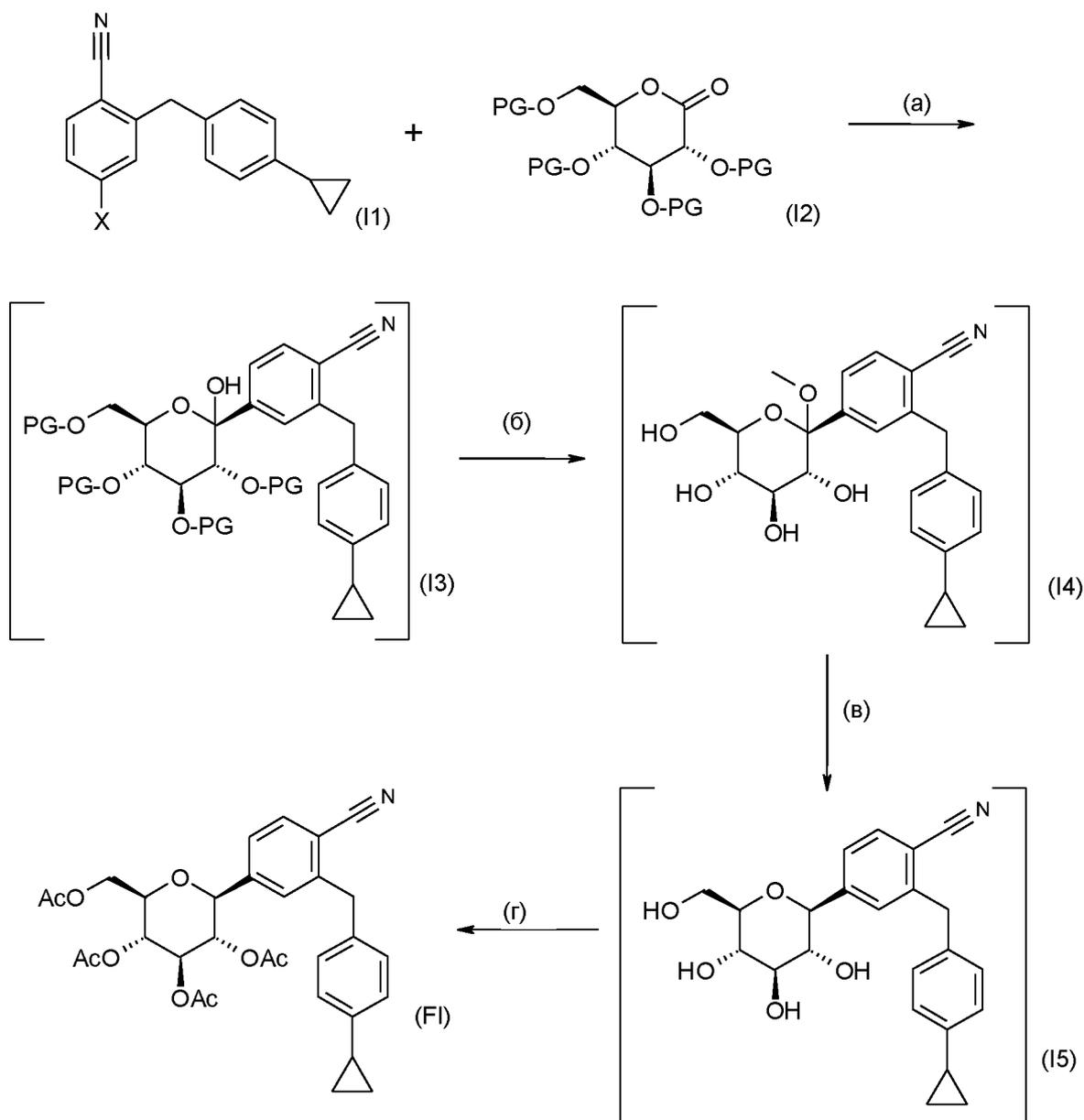
- (а) деацетилирование конечного промежуточного соединения (FI);
- 25 (б) образование кристаллического соединения в соответствии с формулой (I) путем взаимодействия деацетилированного конечного промежуточного соединения со стадии (а) с L-пролином и водой для обеспечения выделения конечного продукта реакции.



В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления конечного промежуточного соединения (FI), который включает стадии:

- 5 (а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой Br или I, с по меньшей мере одним агентом металлирования, предпочтительно Турбо-Гриньяром ($iPrMgCl \cdot LiCl$), и последующее добавление продукта реакции такого металлирования к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную группу,
- 10 предпочтительно триметилсилил (TMS), получая промежуточное соединение I3;
- (б) обработку промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;
- (в) восстановление промежуточного соединения I4 с восстановителем,
- 15 предпочтительно силаном, более предпочтительно триэтилсиланом, получая промежуточное соединение I5;
- (г) ацелирование промежуточного соединения I5, получая конечное промежуточное соединение FI;

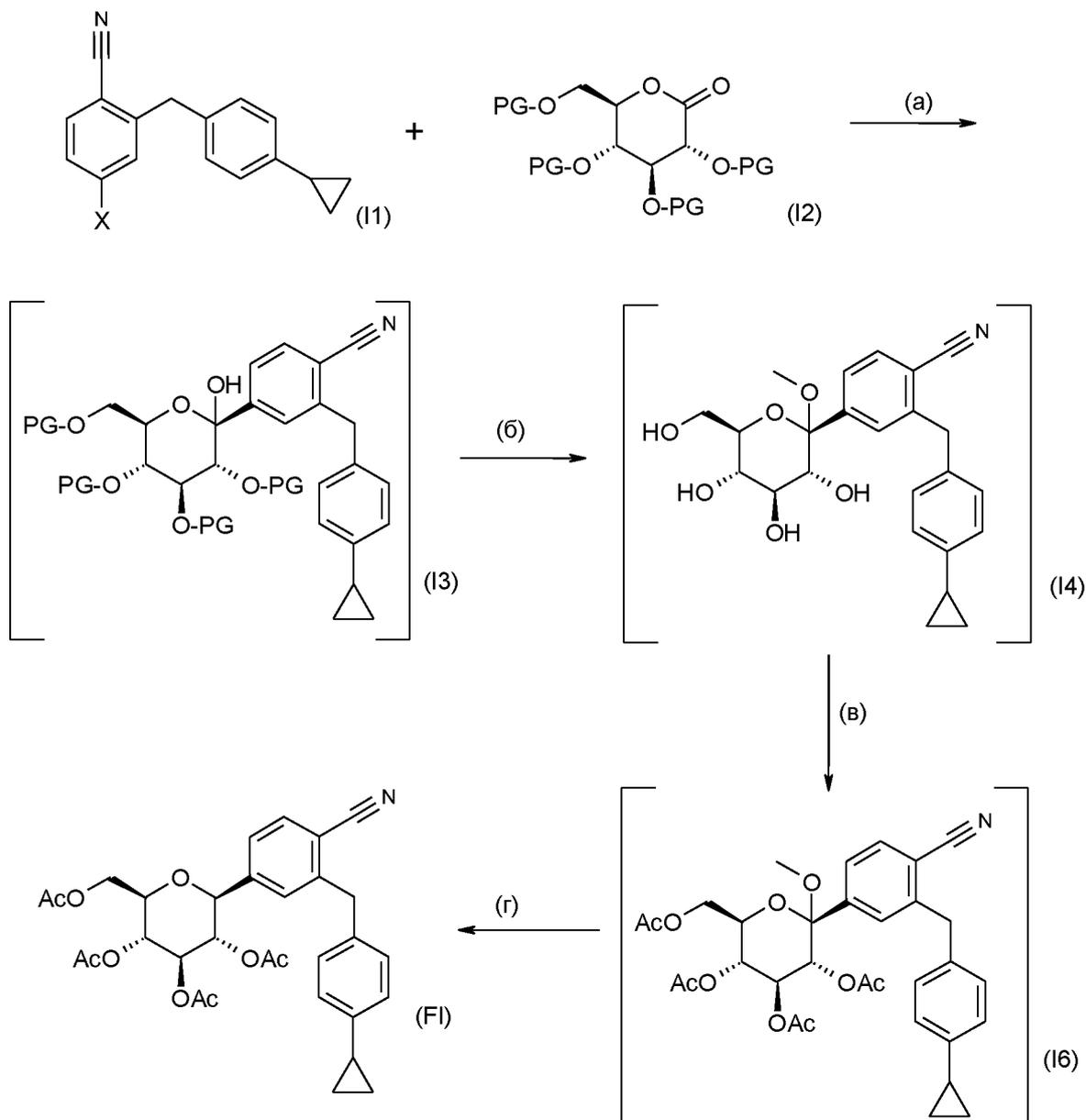
где предпочтительно по меньшей мере одно, более предпочтительно все, из промежуточных соединений I3, I4 и/или I5 не выделено (ы) и/или очищено (ы) перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б), (в) и/или (г), соответственно.



В дальнейшем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления конечного промежуточного соединения (FI), который включает стадии:

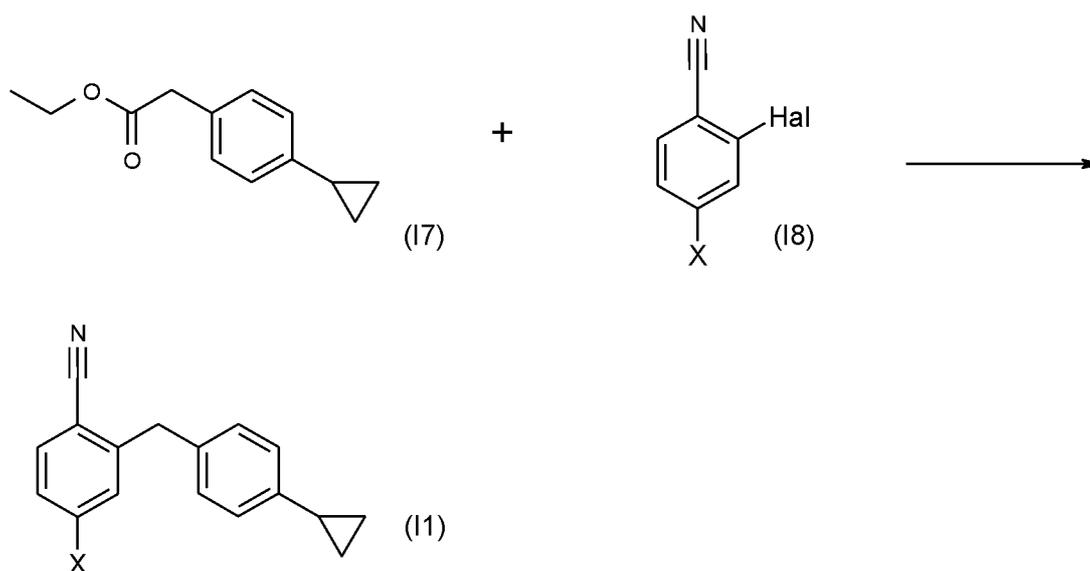
- 5 (а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой Br или I, с по меньшей мере одним агентом металлирования, предпочтительно Турбо-Гриньяром ($iPrMgCl \cdot LiCl$), и последующее добавление продукта реакции такого металлирования к промежуточному
- 10 соединению I2, где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно триметилсилил (TMS), получая промежуточное соединение I3;

- (б) обработку промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;
- (в) ацелирование промежуточного соединения I4, получая промежуточное соединение I6;
- 5 (г) восстановление промежуточного соединения I6 с восстановителем, предпочтительно силаном, более предпочтительно триэтилсиланом, получая конечное промежуточное соединение FI;
- где предпочтительно по меньшей мере одно, более предпочтительно все, из промежуточных соединений I3, I4 и/или I6 не выделено (ы) и/или очищено (ы)
- 10 перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б), (в) и/или (г), соответственно.

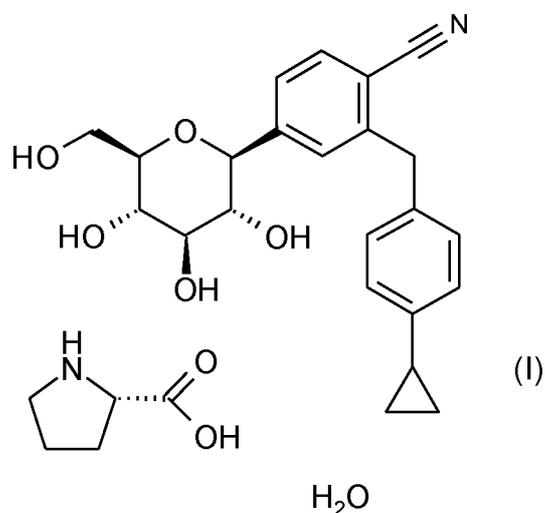


В еще другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления промежуточного соединения II, который включает стадии:

- 5 (а) взаимодействие промежуточного соединения I7 с промежуточным соединением I8, где X представляет собой Br или I и где Hal представляет собой F или Cl, в присутствии основания, предпочтительно *tert*-бутоксид калия (KOtBu), получая промежуточное соединение II;
- (б) выделение промежуточного соединения II из реакционной смеси со стадии (а).

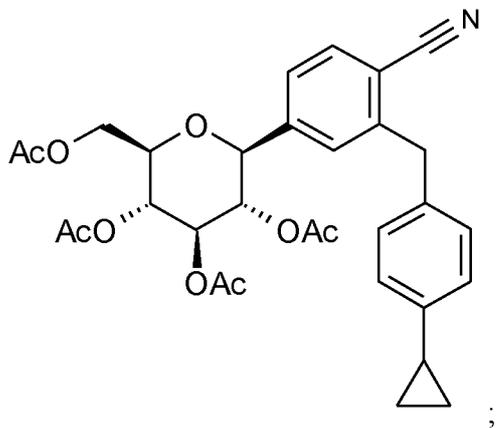


- 10 В еще другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает кристаллическое соединение моногидрат 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I)

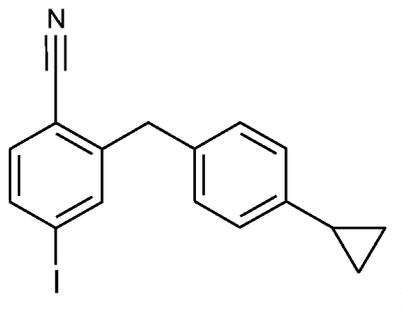


В еще дальнейшем аспекте настоящее изобретение обеспечивает промежуточное соединение, выбранное из группы, включающей промежуточные соединения (1) - (13):

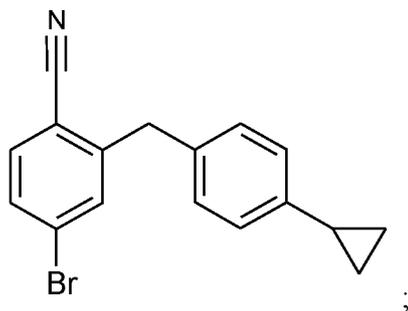
5 (1)



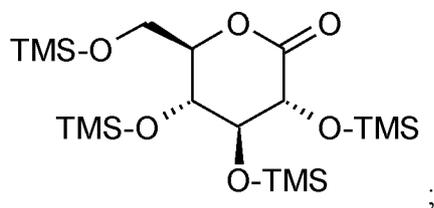
(2)



(3)

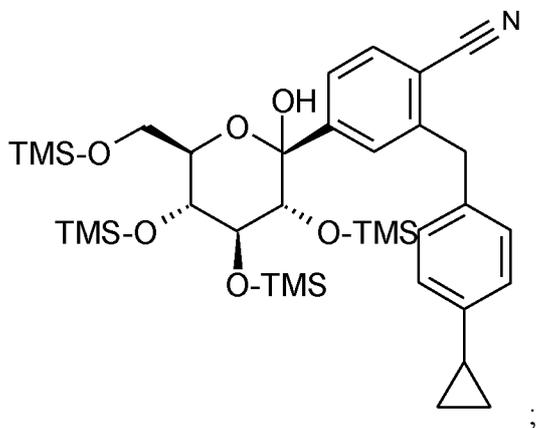


(4)

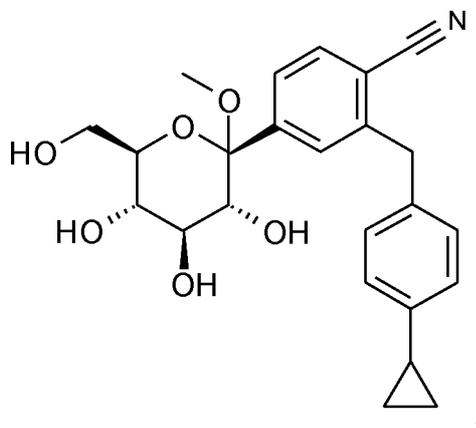


10

(5)

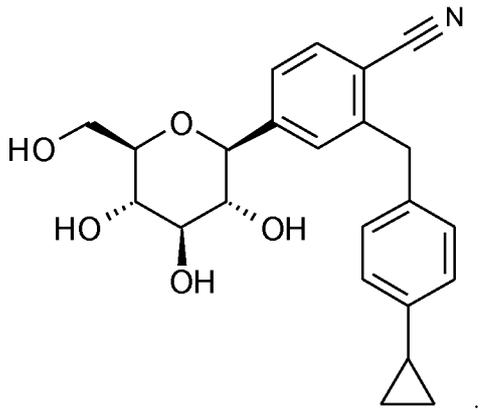


(6)

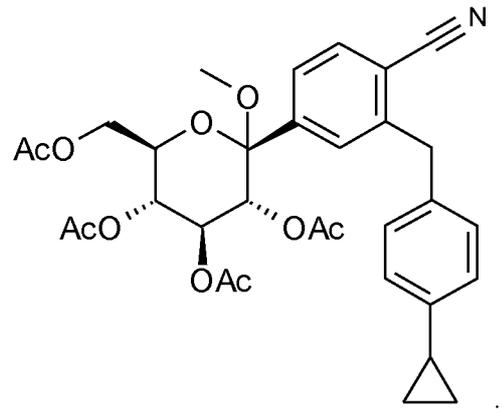


15

(7)

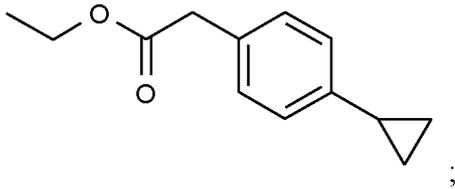


(8)

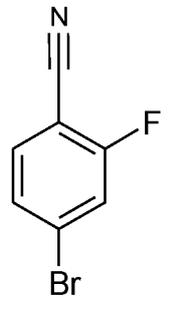


5

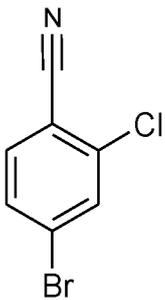
(9)



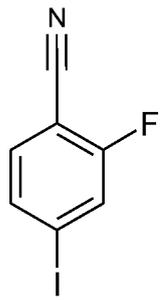
(10)



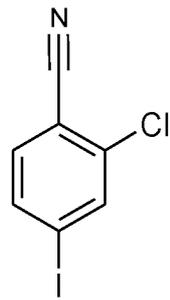
(11)



(12)



(13)



10

В еще другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает промежуточное соединение, выбранное из промежуточных соединений (1) - (13), как описано в настоящей заявке, получаемых с помощью одного или нескольких способов в соответствии с настоящим изобретением, как описано в настоящей заявке.

15

В еще дальнейшем аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение промежуточного соединения, выбранного из промежуточных соединений (1) - (13), как описано в настоящей заявке, в одном или нескольких способах в соответствии с настоящим изобретением, как описано в настоящей заявке.

5

Способы синтеза в соответствии с настоящим изобретением имеют следующие преимущества:

- 10 - сокристалл 1:1:1 можно технически обрабатывать в отличие от масляной формы свободного соединения, то есть кристаллизовать, выделять, характеризовать и подвергать дальнейшей обработке в промышленном масштабе
- 15 - “неочевидная” химия: чрезвычайно сложно разработать стратегию синтеза, включающего молекулу с бензонитрильным компонентом – применяя магнийорганическое соединение или соединение лития, как для синтеза нецианированных гликозидов, может быть проблемным, поскольку нитрильный компонент может препятствовать реакции обмена галоген-металл и последующей реакции присоединения
- 20 - более короткий /более эффективный / более экономный путь синтеза вследствие встраивания циано группы в агликон с самого начала вместо встраивания ее впоследствии из галогенированного, бромированного или хлорированного, предшественника на дополнительной стадии синтеза
- коммерчески доступные исходные вещества или исходные вещества, которые легко могут быть приготовлены.

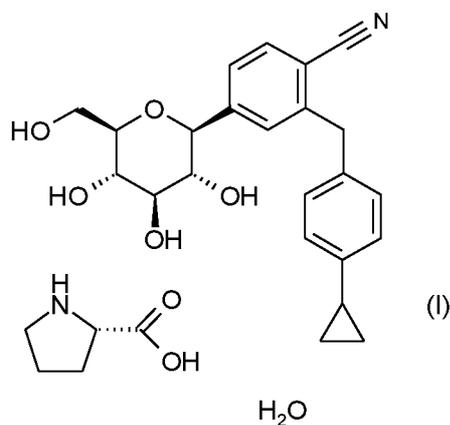
Подробное описание изобретения

25 Перед тем как варианты осуществления в соответствии с настоящим изобретением будут описаны подробно, следует отметить, что как используется в данной заявке и в приложенных пунктах формулы, формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

30 Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют те же значения, которые обычно понятны среднему специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все приведенные диапазоны и значения могут изменяться в

пределах от 1 до 5%, если не указано иное, или иным образом не является известным специалисту в данной области техники, поэтому термин "приблизительно", как правило, опускается в описании и формуле изобретения. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящей заявке, могут быть использованы в практике или при испытании настоящего изобретения, предпочтительные способы, устройства и материалы, будут описаны далее. Все публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в данную заявку в качестве ссылки с целью описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методик, как описано в публикациях, которые могут быть использованы в связи с настоящим изобретением. Ничто в данной заявке не должно быть истолковано как допущение того, что изобретение не имеет права датировать такое раскрытие задним числом на основании предшествующего изобретения.

В контексте настоящего изобретения, кристаллическое соединение моногидрат 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в настоящей заявке понимается как сокристалл 1:1:1 всех трех кристаллических компонентов 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола, L-пролина и воды, как представлено формулой (I):



Такой сокристалл 1:1:1 физикохимически охарактеризован в WO 2014/016381.

В предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), который включает стадии (а) деацетилирование конечного промежуточного соединения (FI);

(б) образование кристаллического соединения в соответствии с формулой (I) путем взаимодействия деацетилизованного конечного промежуточного соединения со стадии (а) с L-пролином и водой и выделение конечного продукта реакции;

5 где стадия деацетилирования (а) включает следующие стадии:

(а1) взаимодействие конечного промежуточного соединения (FI), растворенного в по меньшей мере одном органическом растворителе, предпочтительно метилтетрагидрофуране (MeTHF), в присутствии основания, предпочтительно NaOH, и воды;

10 (а2) необязательно, замену по меньшей мере одного органического растворителя органической фазы, используемого на стадии (а1), предпочтительно метилтетрагидрофурана (MeTHF), на по меньшей мере один отличающийся органический растворитель, предпочтительно 2-пропанол, и необязательно добавление воды.

15 Предпочтительно, стадия (б) образования кристаллического соединения дополнительно включает следующие стадии:

(б1) добавление L-пролина, который растворен в по меньшей мере одном отличающемся органическом растворителе, предпочтительно 2-пропанол, и воде, к смеси вода-органическая фаза, предпочтительно 2-пропанол и вода, используемой на стадии (а1) или необязательно стадии (а2), и инкубирование такой реакционной смеси;

20 (б2) выделение кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I) из реакционной смеси со стадии (б1).

25 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления конечного промежуточного соединения (FI), который включает стадии:

(а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой Br или I, с по меньшей мере одним агентом металлизации, предпочтительно Турбо-Гриньяром (iPrMgCl*LiCl), и последующее добавление продукта реакции такого металлизации к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно триметилсилил (TMS), получая промежуточное соединение I3;

30

- (б) обработку промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;
- (в) восстановление промежуточного соединения I4 с восстановителем, предпочтительно силаном, более предпочтительно триэтилсиланом, получая промежуточное соединение I5;
- (г) ацетилирование промежуточного соединения I5, получая конечное промежуточное соединение FI;

где предпочтительно по меньшей мере одно, более предпочтительно все, из промежуточных соединений I3, I4 и/или I5 не выделено (ы) и/или очищено (ы) перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б), (в) и/или (г), соответственно; и где X представляет собой I и/или PG представляет собой триметилсилил (TMS), предпочтительно X представляет собой I и PG представляет собой триметилсилил (TMS).

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления конечного промежуточного соединения (FI), который включает стадии:

- (а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой Vg или I, с по меньшей мере одним агентом металлизации, предпочтительно Турбо-Гриньяром ($iPrMgCl \cdot LiCl$), и последующее добавление продукта реакции такого металлизации к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно триметилсилил (TMS), получая промежуточное соединение I3;
- (б) обработку промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;
- (в) ацетилирование промежуточного соединения I4, получая промежуточное соединение I6;
- (г) восстановление промежуточного соединения I6 с восстановителем, предпочтительно силаном, более предпочтительно триэтилсиланом, получая конечное промежуточное соединение FI;

где предпочтительно по меньшей мере одно, более предпочтительно все, из промежуточных соединений I3, I4 и/или I6 не выделено (ы) и/или очищено (ы) перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б), (в) и/или (г),

соответственно; и где X представляет собой I и/или PG представляет собой триметилсилил (TMS), предпочтительно X представляет собой I и PG представляет собой триметилсилил (TMS).

5 В принципе, можно применять любую защитную группу, известную квалифицированному специалисту в данной области техники. Типичными защитными группами (PG) в соответствии с настоящим изобретением являются триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), *трет*-бутилдиметилсилил (TBS, TBDMS), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), бензил
10 (Bn), 4-метоксибензил (PMB), 2-нафтилметил (Nap), 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтилкарбонил (Troc), метил и другие. Предпочтительной защитной группой (PG) в соответствии с настоящим изобретением является триметилсилил (TMS).

15 Что касается восстановителя, то в принципе, можно применять любой подходящий восстановитель, известный квалифицированному специалисту в данной области техники. Типичными восстановителями в соответствии с настоящим изобретением являются силаны, такие как триэтилсилан, трипропилсилан, триизопропилсилан или дифенилсилан, борогидрид натрия,
20 цианоборогидрид натрия, борогидрид цинка, бораны, литийалюминийгидрид, гидрид диизобутилалюминия и другие. Предпочтительным восстановителем является силан, более предпочтительно триэтилсилан.

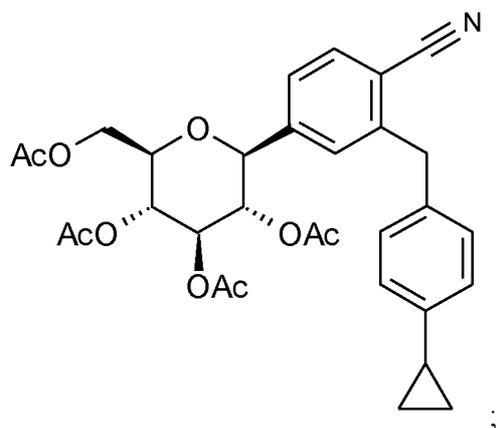
В еще другом предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления промежуточного соединения
25 II, который включает стадии:

- (a) взаимодействие промежуточного соединения I7 с промежуточным соединением I8, где X представляет собой Bg или I и где Hal представляет собой F или Cl, в присутствии основания, предпочтительно *трет*-бутоксид калия (KOtBu), получая промежуточное соединение II;
- 30 (б) выделение промежуточного соединения II из реакционной смеси со стадии (a);

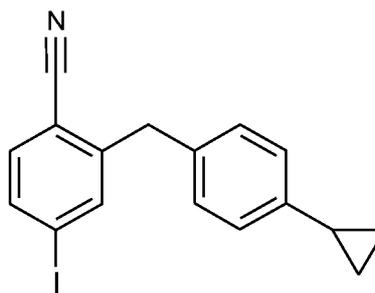
где X представляет собой I и/или Hal представляет собой F, предпочтительно X представляет собой I и Hal представляет собой F.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает промежуточное соединение, выбранное из группы, включающей:

5 (1)



(2)



ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представлены для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения; но в то же время они не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения, раскрытого в настоящей заявке.

Пример 1 – Приготовление моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), используя в качестве исходного вещества промежуточное соединение FI

30 г Промежуточного соединения FI растворяли в 130 г 2-метилтетрагидрофурана. Добавляли 9,3 г NaOH (30 % в воде) и полученный раствор нагревали до 50°C в течение 3 часов, охлаждали до 5°C и значение pH доводили до 9,3, используя 1 М водный раствор HCl. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой. Органический растворитель заменяли на 2-пропанол и добавляли 3,3 г воды при комнатной температуре. Раствор 6,3 г L-пролина в 8,5 г воды и 42 г 2-пропанола добавляли при 23°C в течение 4 часов, и затравливали во время добавления. Полученную суспензию охлаждали до 5°C, перемешивали в течение 1 часа, и продукт фильтровали. После промывания со смесью растворителей 60 г 2-пропанола и 3,5 г воды, и высушивания в вакууме, конечное кристаллическое соединение имело чистоту 100 % (анализируемую с помощью ВЭЖХ) и суммарный выход составил 87 %.

Пример 2 – Приготовление конечного промежуточного соединения FI, используя в качестве исходных веществ промежуточные соединения I1 и I2 – вариант А

- 5 628 мг Промежуточного соединения I1, X = Br, растворенного в 8 мл тетрагидрофурана (THF), подвергали реакции в течение 15 минут с 2,4 мл *трет-*бутиллития (1,7 М в пентане) при -100°C. Добавляли 934 мг промежуточного соединения I2 (PG = триметилсилил, TMS) растворенного в 5 мл THF и реакцию смесь выдерживали при -80°C. Через 1 час реакцию закаливали с
- 10 помощью 14 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония с последующим экстрагированием с применением этилацетата, высушиванием над сульфатом магния и концентрированием раствора. Остаток растворяли в 9,4 мл смеси метанольных растворителей и добавляли 0,32 мл метансульфоновой кислоты, поддерживая смесь при 55°C. Через 16 часов значение pH доводили до
- 15 8 путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия, концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение I4.
- 20 1400 мг остатка, содержащего промежуточное соединение I4, восстанавливали с помощью 1,17 г триэтилсилана и 1,6 г диэтилэфирата трёхфтористого бора в смеси 4,5 г дихлорметана и 5 г ацетонитрила при 22°C в течение 1 часа. Реакционную смесь добавляли к 12 г 2 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали с ТВМЕ. Органическую фазу концентрировали в вакууме и два
- 25 раза обрабатывали с помощью 7 г MeOH и упаривали до 1/5 объема. После этого остаток растворяли в 8 г THF и получали промежуточное соединение FI путем ацетилирования с помощью 2,2 г уксусного ангидрида, 2,5 г N-метилморфолина и каталитического количества 4-(диметиламино)-пиридина. При выделении и кристаллизации из водного метанола (1:1) получали промежуточное соединение
- 30 I1 при чистоте 98,4% и общем суммарном выходе 26 %.

Пример 3 – Приготовление конечного промежуточного соединения FI, используя в качестве исходных веществ промежуточные соединения I1 и I2 – вариант B

Промежуточное соединение I4 получали, как описано в примере 2.

5 220 мг промежуточного соединения I4 ацетилировали с помощью 0,24 мл уксусного ангидрида, 390 мг N,N-диизопропилэтиламина, и каталитического количества 4-(диметиламино)-пиридина в 5 мл дихлорметана. После экстрагирующей водной обработки, высушивания над сульфатом магния и упаривания в вакууме, 320 мг ацетилированного промежуточного соединения I6
10 восстанавливали в 4 мл ацетонитрила с применением 0,19 мл триэтилсилана, 0,11 мл диэтилэфирата трёхфтористого бора и 1 эквивалента воды. Чистота промежуточного соединения FI составляла >85% и выход составил 26 %.

**Пример 4а – Приготовление промежуточного соединения I1, используя в
15 качестве исходных веществ промежуточные соединения I7 и I8**

В 6,6 г промежуточного соединения I7, 8 г промежуточного соединения I8 (Hal = F, X = I) растворяли в 28,5 г тетрагидрофурана и 6,2 г диметилформамида, и раствор 8 г *трет*-бутоксиды калия в 59 г тетрагидрофурана добавляли к смеси
20 при -20°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию закачивали путем добавления 27,2 г воды и 13,2 г 30% водного раствора гидроксида натрия. После этого полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 часов и охлаждали до 22°C. Добавляли 10 г уксусной кислоты и 25 г воды, фазы разделяли и к органической фазе добавляли 67,5 г изопропилацетата. Органические фазы промывали с помощью 67 г 5% водного раствора хлорида
25 натрия и растворитель заменяли на 2-пропанол. Продукт кристаллизовали из 2-пропанола путем затравливания и охлаждения до 15°C. Продукт фильтровали и промывали с помощью 2-пропанола, получая промежуточное соединение I1 с 97% чистотой и 50% выходом.

**Пример 4б – Приготовление промежуточного соединения I1, используя в
30 качестве исходных веществ промежуточные соединения I7 и I8**

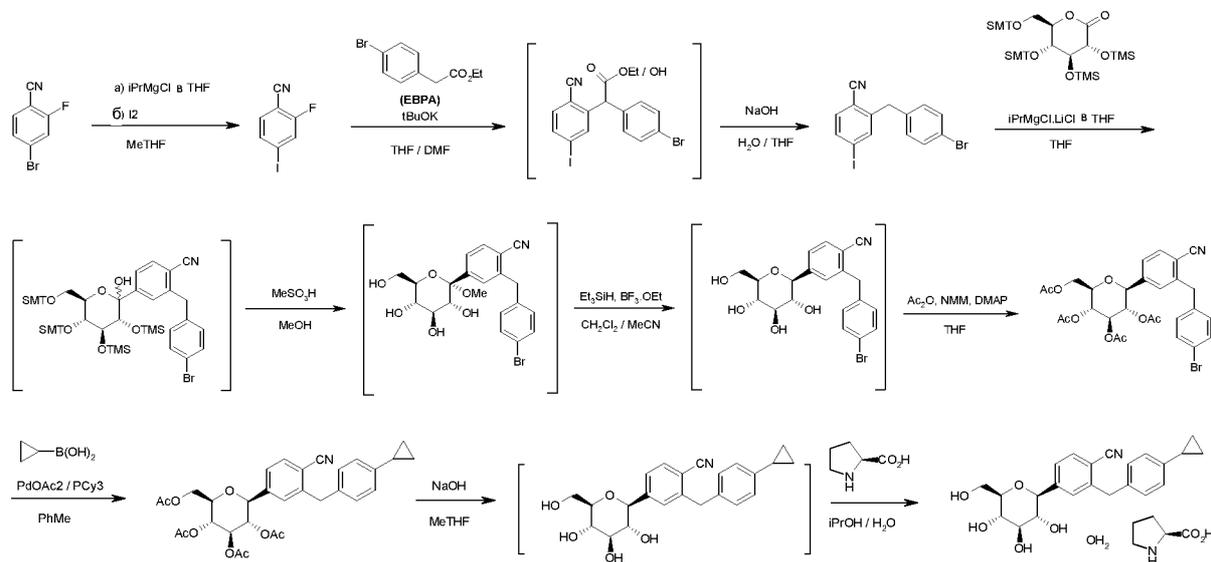
Пример 4а повторяли, используя промежуточное соединение I8 (Hal = F, X = Br). Суммарный выход составил 47 % и чистота промежуточного соединения составила >90%.

Пример 5 – Приготовление промежуточного соединения I7

Промежуточное соединение I7 приготавливали путем смешивания бромида циклопропилмагния (1,0 экв.), хлорида цинка (1,3 экв.) и этил 2-(4-
 5 бромфенил)ацетата (1,0 экв.) в присутствии трифенилфосфина (0,06 экв.) и ацетата палладия (II) (0,05 экв.) в тетрагидрофуране при температуре 50°C. При осуществлении экстрагирующей обработки с использованием этилацетата и воды получали неочищенный продукт, который очищали путем дистилляции. Выход 70%. Чистота >97,0 %.

10

Пример 6 – Альтернативный путь синтеза



15 Сокращения:

iPrMgCl = хлорид изопропилмагния; I2 = йод; THF = тетрагидрофуран; MeTHF =
 2-метилтетрагидрофуран; tBuOK = *трет*-бутоксид калия; DMF =
 диметилформамид; NaOH = гидроксид натрия; iPrMgCl.LiCl = хлорид
 изопропилмагния хлорид лития; TMS = тетраметилсилан; MeSO₃H =
 20 метансульфоновая кислота; MeOH = метанол; Et₃SiH = триэтилсилан; BF₃.OEt =
 эфират трёхфтористого бора; Ac₂O = уксусный ангидрид; NMM = N-
 метилморфолин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; Ac = Ацетил; PdOAc₂ =
 ацетат палладия (II); PCy₃ = трициклогексилфосфин; PhMe = толуол; iPrOH =
 25 изопропанол.

Альтернативно, конечное промежуточное соединение FI может быть синтезировано путем встраивания циклопропильного компонента на последней стадии синтеза, как показано на схеме выше. Вместо применения соединения 2, можно использовать соответствующий арилбромйодбензонитрил.

5 Арилбромйодбензонитрил может быть приготовлен путем нуклеофильного ароматического замещения / декарбоксилирующего связывания между 2-фтор-4-йодбензонитрилом и этил-4-бромфенилацетатом. После этого арилбромйодбензонитрил можно подвергать аналогической последовательности химических взаимодействий реакции обмена галоген-металл / присоединения
10 лактона / кислого метанола / восстановления / ацетилирования. Затем, при необходимости, для встраивания циклопропильного компонента выделенного продукта из этой последовательности с помощью реакции, катализируемой переходным металлом, с подходящими видами циклопропила, такими как циклопропилбороновая кислота, получая конечное промежуточное соединение
15 FI.

Более подробно, 2-фтор-4-бромбензонитрил подвергают реакции с хлоридом изопропилмагния и йодом, получая 2-фтор-4-йодбензонитрил. Затем такое полученное промежуточное соединение связывают с этил-4-бромфенилацетатом и затем декарбоксилируют, получая 2-(4-бромбензил)-4-йод-бензонитрил. После
20 этого 2-(4-бромбензил)-4-йод-бензонитрил подвергают реакции с промежуточным соединением "I2" [PG = триметилсилил (TMS)] и восстанавливают и ацетилируют в последовательности химического синтеза реакции обмена галоген-металл / присоединения лактона / кислого
25 восстановления / ацетилирования, аналогично описанному и заявленному в настоящей заявке способу приготовления конечного промежуточного соединения (FI), стадии (б) и (в), с задействованием промежуточных соединений I3, I4 и I5, несущих бромное замещение вместо показанного циклопропильного замещения на дистальном бензильном компоненте. После окончания этой последовательности химического синтеза, циклопропильный компонент
30 встраивают в соответствующий бромсодержащий аналог конечного промежуточного соединения (FI) с помощью реакции, катализируемой переходным металлом, с подходящими видами циклопропила, такими как циклопропилбороновая кислота, получая конечное промежуточное соединение (FI). Затем конечное промежуточное соединение (FI) подвергают способу

приготовления кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), как описано и заявлено в настоящей заявке.

5 **ССЫЛКИ**

(1) WO 2007/093610

(2) WO 2007/128749

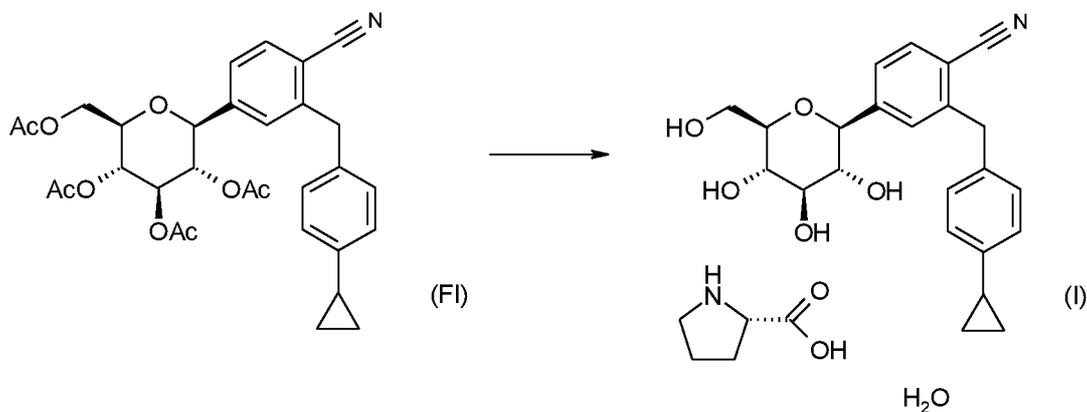
(3) WO 2014/016381

(4) Li-Yuan Bao и др., Chem. Commun. 2015, 32: 6884-6900

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ приготовления кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), который включает стадии:

- (a) деацетилирование конечного промежуточного соединения (FI);
(б) образование кристаллического соединения в соответствии с формулой (I) путем взаимодействия деацетилированного конечного промежуточного соединения со стадии (a) с L-пролином и водой для обеспечения выделения конечного продукта реакции.



2. Способ по пункту 1, где стадия деацетилирования (a) включает следующие стадии:

- (a1) взаимодействие конечного промежуточного соединения (FI), растворенного в по меньшей мере одном органическом растворителе, предпочтительно метилтетрагидрофуране (MeTHF), в присутствии основания, предпочтительно NaOH, и воды;
(a2) необязательно, замену по меньшей мере одного органического растворителя органической фазы, используемого на стадии (a1), предпочтительно метилтетрагидрофурана (MeTHF), на по меньшей мере один отличающийся органический растворитель, предпочтительно 2-пропанол, и необязательно добавление воды.

3. Способ по одному из пунктов 1 - 2, где стадия (б) образования кристаллического соединения дополнительно включает следующие стадии:

(б1) добавление L-пролина, который растворен в по меньшей мере одном отличающемся органическом растворителе, предпочтительно 2-пропаноле, и воде, к смеси вода-органическая фаза, предпочтительно 2-пропанол и вода, используемой на стадии (а1) или необязательно стадии (а2), и инкубирование такой реакционной смеси;

(б2) выделение кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I) из реакционной смеси со стадии (б1).

4. Способ приготовления конечного промежуточного соединения (FI), который включает стадии:

(а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой Br или I, с по меньшей мере одним агентом металлизации, предпочтительно Турбо-Гриньяром (iPrMgCl*LiCl), и последующее добавление продукта реакции такого металлизации к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно триметилсилил (TMS), получая промежуточное соединение I3;

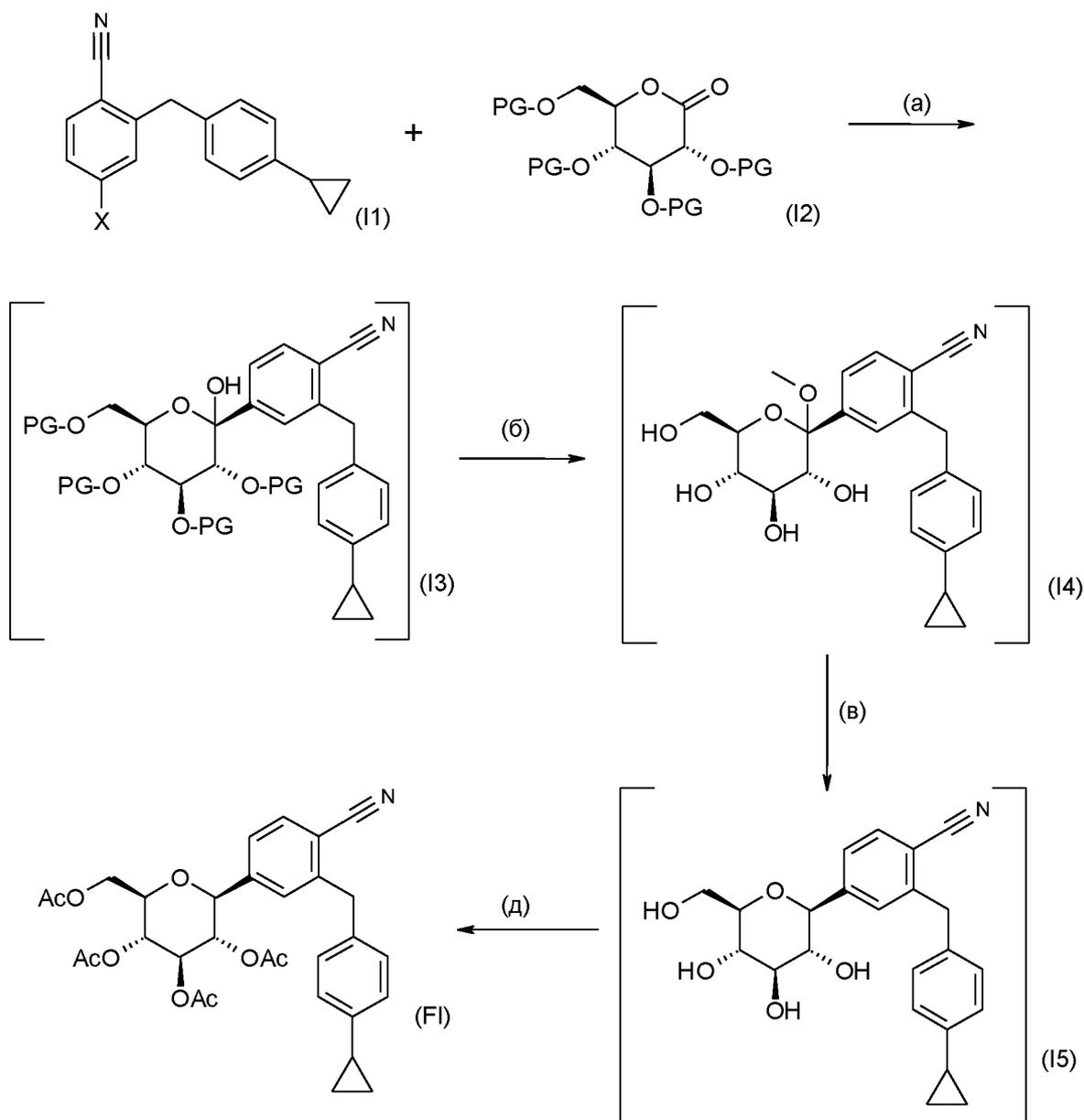
(б) метилирование промежуточное соединение I3, получая промежуточное соединение I4;

(в) восстановление промежуточного соединения I4 с восстановителем, предпочтительно силаном, более предпочтительно триэтилсиланом, получая промежуточное соединение I5;

(г) ацетилирование промежуточного соединения I5, получая конечное промежуточное соединение FI;

где предпочтительно по меньшей мере одно, более предпочтительно все, из промежуточных соединений I3, I4 и/или I5 не выделено (ы) и/или очищено

(ы) перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б), (в) и/или (г), соответственно.



5. Способ приготовления конечного промежуточного соединения (FI), который включает стадии:

- 5 (а) взаимодействие промежуточного соединения II, где X представляет собой Br или I, с по меньшей мере одним агентом металлирования, предпочтительно Турбо-Гриньяром ($i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$), и последующее добавление продукта реакции такого металлирования к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно триметилсилил (TMS), получая промежуточное соединение I3;
- 10

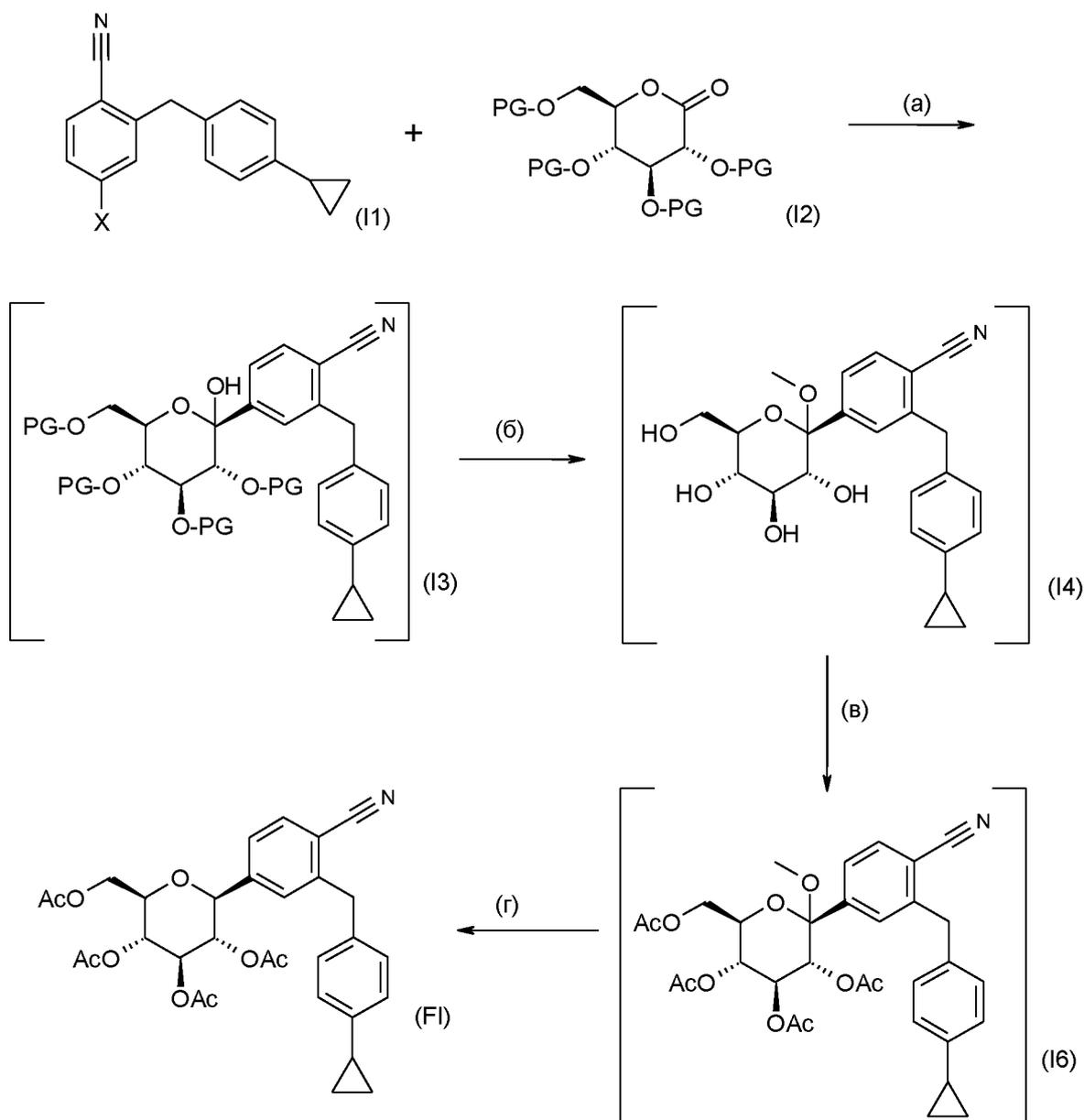
(б) метилирование промежуточное соединение I3, получая промежуточное соединение I4;

(в) ацетилирование промежуточного соединения I4, получая промежуточное соединение I6;

5 (г) восстановление промежуточного соединения I6 с восстановителем, предпочтительно силаном, более предпочтительно триэтилсиланом, получая конечное промежуточное соединение FI;

где предпочтительно по меньшей мере одно, более предпочтительно все, из промежуточных соединений I3, I4 и/или I6 не выделено (ы) и/или очищено (ы) перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б), (в) и/или (г), соответственно.

10



6. Способ по одному из пунктов 4 - 5, где X представляет собой I и/или PG представляет собой триметилсилил (TMS), предпочтительно X представляет собой I и PG представляет собой триметилсилил (TMS).

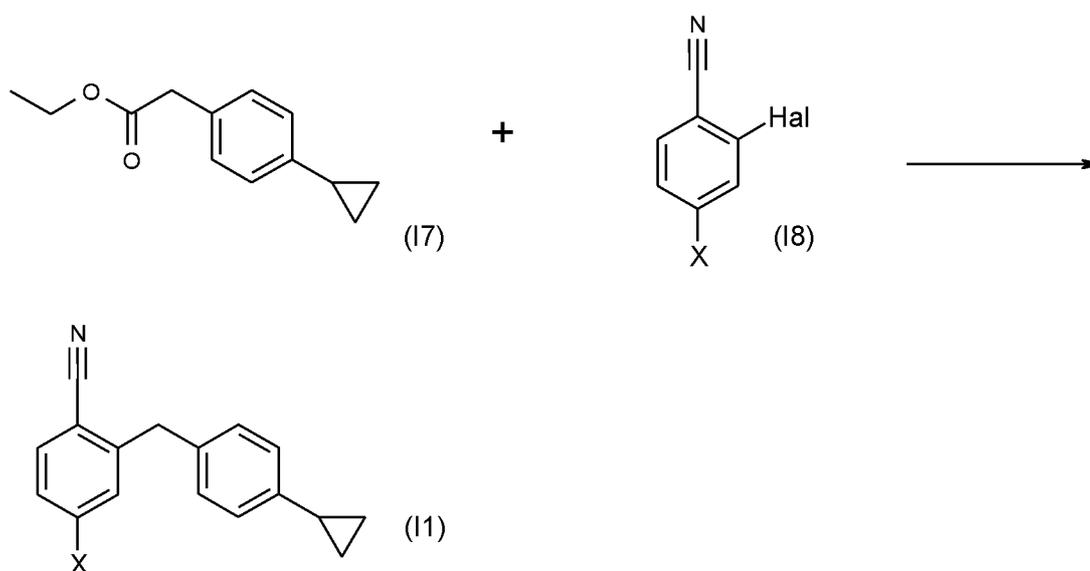
5

7. Способ приготовления промежуточного соединения II, который включает стадии:

(а) взаимодействие промежуточного соединения I7 с промежуточным соединением I8, где X представляет собой Bг или I и где Hal

10 представляет собой F или Cl, в присутствии основания, предпочтительно *трет*-бутоксид калия (KOtBu), получая промежуточное соединение II;

(б) выделение промежуточного соединения II из реакционной смеси со стадии (а).

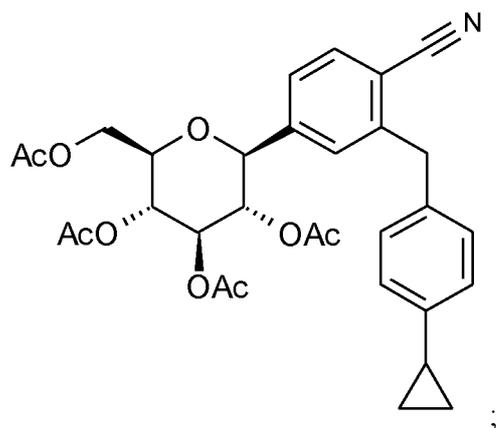


15

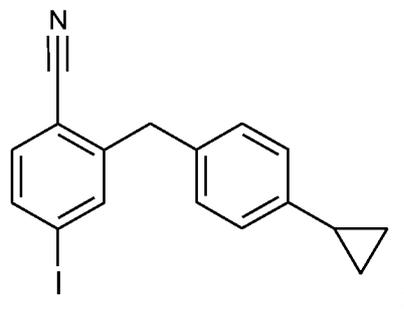
8. Способ по пункту 7, где X представляет собой I и/или Hal представляет собой F, предпочтительно X представляет собой I и Hal представляет собой F.

9. Промежуточное соединение, выбранное из группы, включающей:

(1)

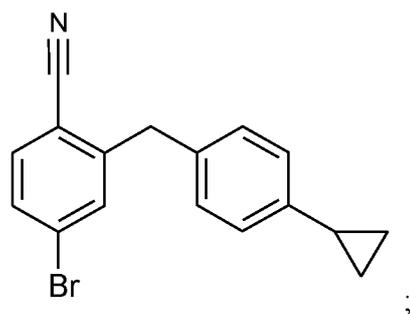


(2)

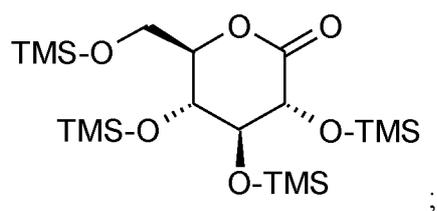


5

(3)

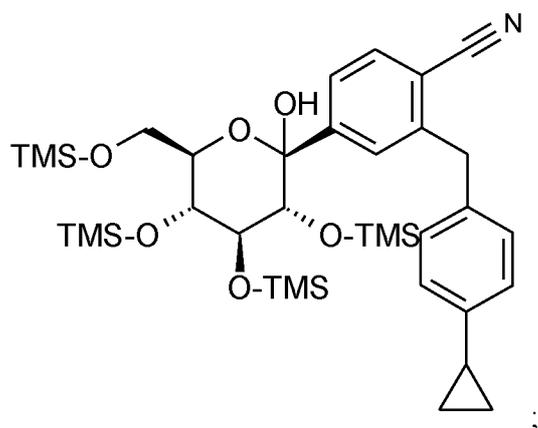


(4)

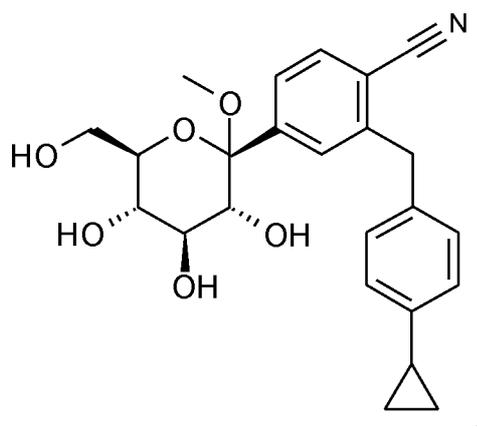


10

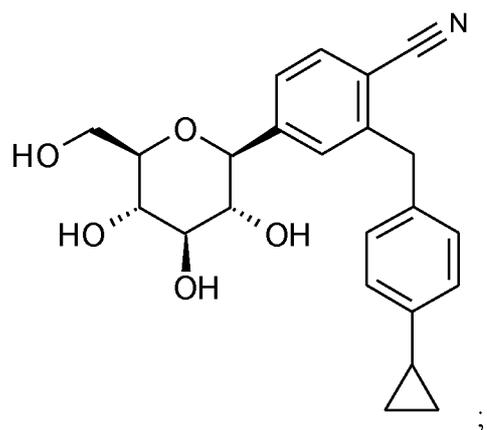
(5)



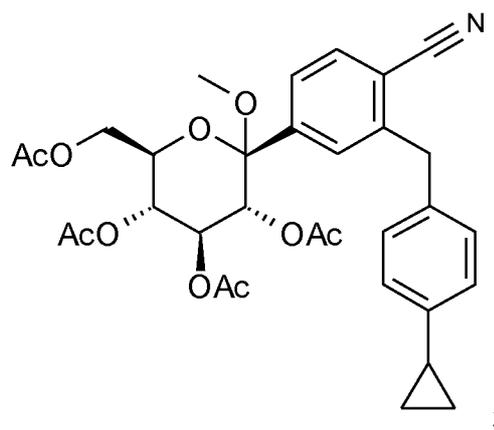
(6)



(7)

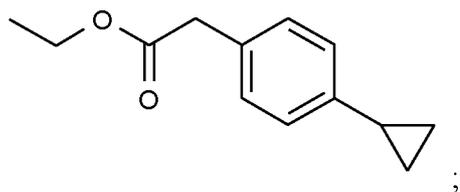


(8)

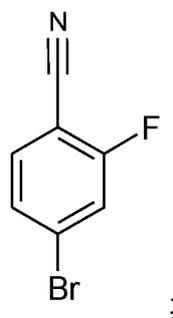


5

(9)

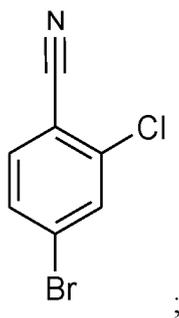


(10)

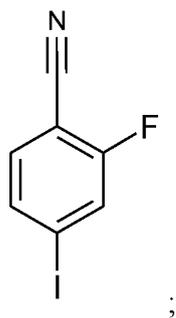


10

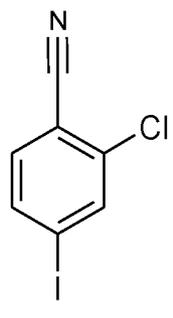
(11)



(12)

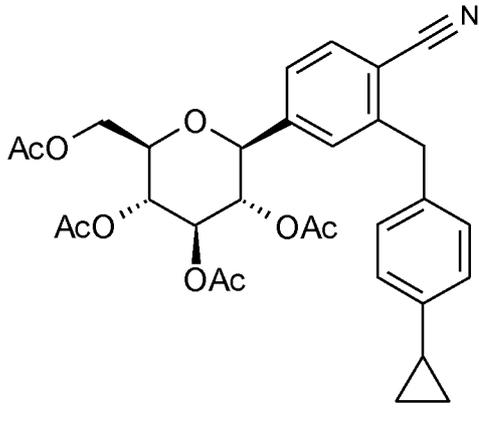


(13)

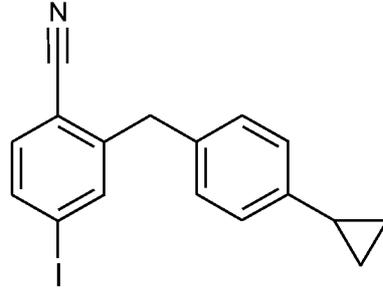


10. Промежуточное соединение по пункту 9, выбранное из группы, включающей:

(1)



(2)



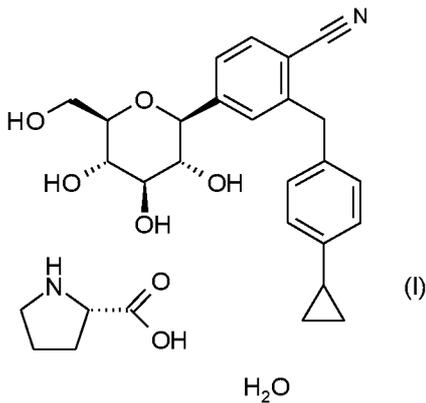
5

11. Промежуточное соединение по пункту 10, получаемое способом по одному из пунктов 4 - 8.

12. Применение промежуточного соединения по одному из пунктов 9 - 11 в способе по одному из пунктов 1 - 8.

10

13. Способ приготовления кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I)



15

включающий, предпочтительно состоящий из, следующих стадий:

(а) 2-фтор-4-бромбензонитрил подвергают реакции с хлоридом изопропилмагния и йодом, получая 2-фтор-4-йодбензонитрил;

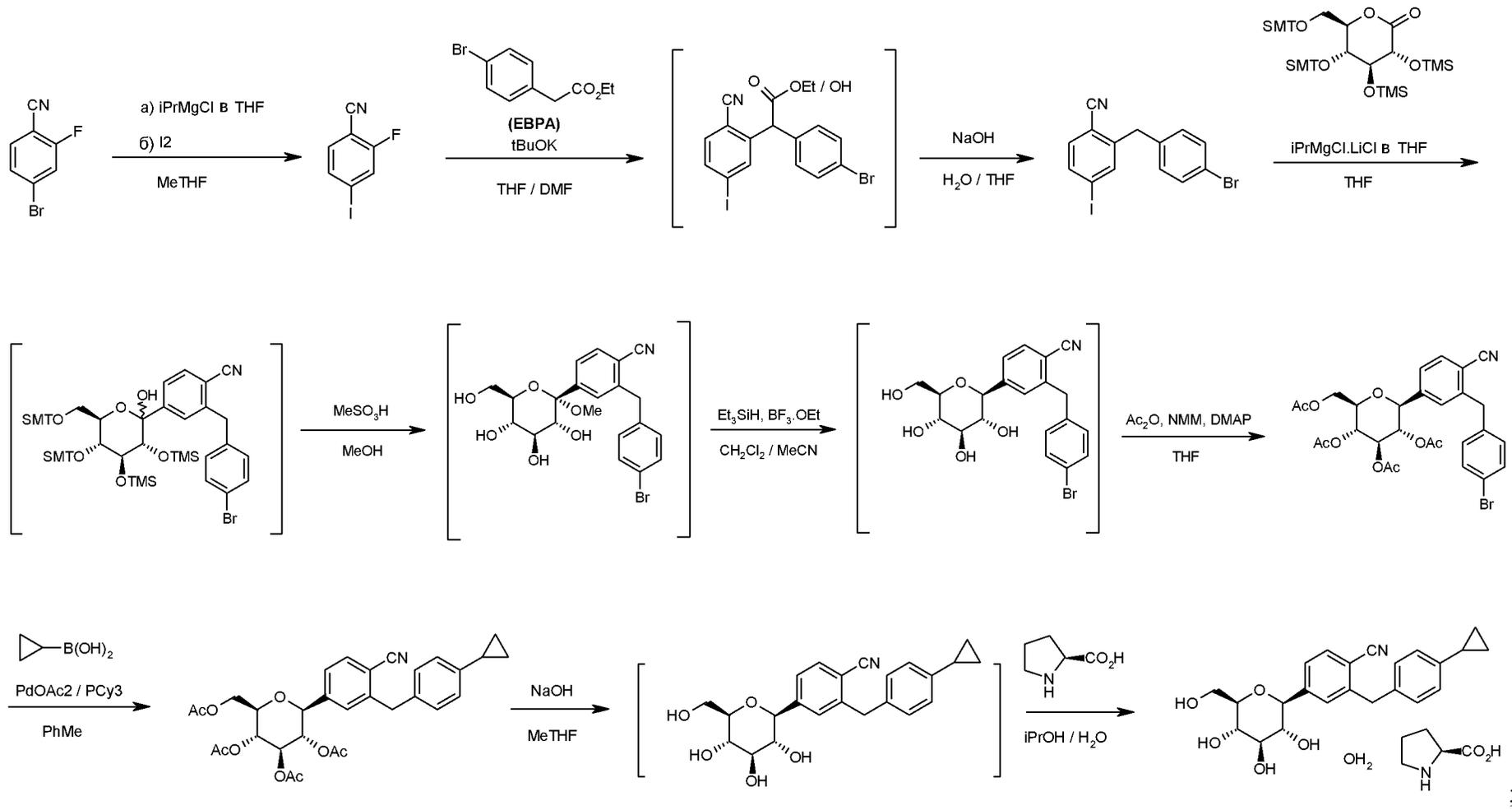
(б) затем 2-фтор-4-йодбензонитрил связывают с этил-4-бромфенилацетатом и после этого декарбоксилируют, получая 2-(4-бромбензил)-4-йодбензонитрил;

5 (в) после этого 2-(4-бромбензил)-4-йодбензонитрил подвергают реакции с промежуточным соединением "I2" [PG = триметилсилил (TMS)] и восстанавливают и ацетилируют в последовательности химического синтеза реакции обмена галоген-металл / присоединения лактона / кислого восстановления / ацетилирования по пункту 4, стадии (б) и (в), с
10 задействованием промежуточных соединений I3, I4 и I5, несущих бромное замещение вместо показанного циклопропильного замещения на дистальном бензильном компоненте;

(г) после этого циклопропильный компонент встраивают в соответствующий бромный аналог конечного промежуточного соединения (FI) с помощью
15 реакции, катализируемой переходным металлом, с подходящими видами циклопропила, такими как циклопропилбороновая кислота, получая конечное промежуточное соединение (FI);

(д) затем конечное промежуточное соединение (FI) подвергают способу для
20 приготовления кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола L-пролина в соответствии с формулой (I) по одному из пунктов 1 - 3.

14. Способ по пункту 13, включающий, предпочтительно состоящий из, стадий в соответствии со следующим путем синтеза:



где вышеуказанные сокращения имеют следующие значения:

iPrMgCl = хлорид изопропилмагния; I₂ = йод; THF = тетрагидрофуран; MeTHF =
2-метилтетрагидрофуран; tBuOK = *трет*-бутоксид калия; DMF =
5 диметилформамид; NaOH = гидроксид натрия; iPrMgCl.LiCl = хлорид
изопропилмагния хлорид лития; TMS = тетраметилсилан; MeSO₃H =
метансульфоная кислота; MeOH = метанол; Et₃SiH = триэтилсилан; BF₃.OEt =
эфират трёхфтористого бора; Ac₂O = уксусный ангидрид; NMM = N-
метилморфолин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; Ac = Ацетил; PdOAc₂ =
10 ацетат палладия (II); PCy₃ = трициклогексилфосфин; PhMe = толуол; iPrOH =
изопропанол.