

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091612 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.05

(22) Дата подачи заявки
2014.06.09

(51) Int. Cl. C07D 211/76 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 309/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА MDM2

(31) 61/833,196

(32) 2013.06.10

(33) US

(62) 201891642; 2014.06.09

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Байо Мэттью, Кейлл Себастьян,
Кочран Брайан, Фан Юаньцин, Фокс
Брайан М., Лукас Брайан С., Макги
Лоренс Р., Ваунетсос Филисати,
Видеманн Шон, Уортман Сара (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены способ получения 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты, а также промежуточные соединения и способ получения промежуточных соединений. Также предлагаются кристаллические формы соединения и промежуточных соединений.

A1

202091612

202091612

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА MDM2**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

В настоящем изобретении предложены кристаллические формы 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты (в данном документе "Соединение А"), а также фармацевтические композиции на их основе и их применение для лечения разных форм рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

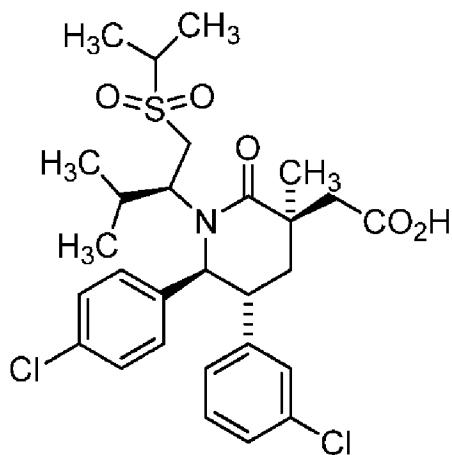
p53 представляет собой супрессор опухоли и фактор транскрипции, который реагирует на клеточный стресс путем активации транскрипции ряда генов, вовлеченных в приостановку клеточного цикла, апоптоз, старение и репарацию ДНК. В отличие от обычных клеток, которые имеют мало причин для активации p53, опухолевые клетки находятся в постоянном клеточном стрессе с различными повреждениями, включая гипоксию и активации проапоптотического онкогена. Таким образом, существует сильное селективное преимущество для инактивации пути p53 в опухоли и было предложено, что устранение функции p53 может быть необходимым условием для выживания опухоли. В поддержку этой идеи три группы исследователей использовали мышинные модели, чтобы продемонстрировать, что отсутствие функции p53 является необходимым требованием для поддержания развившихся опухолей. Когда исследователи восстановили функцию p53 опухолей из инактивированного состояния p53, опухоли претерпевали регрессию.

p53 инактивируется мутацией и/или утратой в 50% солидных опухолей и 10% жидких опухолей. Другие ключевые члены пути p53 также генетически или эпигенетически изменены при раке. MDM2, онкобелок, ингибирует функцию p53, и он активируется путем амплификации гена с коэффициентом заболеваемости, который, как сообщалось, составляет выше 10%. MDM2, в свою очередь, ингибируется другим опухолевым супрессором, p14ARF. Было высказано предположение, что понижающая регуляция p53 может быть причиной, по меньшей мере, частичной инактивации пути p53

в опухолях p53^{WT} (p53 дикого типа). В поддержку этой концепции, обнаруживаются некоторые опухоли p53^{WT}, проявляющие пониженную способность к апоптозу, хотя их способность претерпевать приостановку клеточного цикла остается неизменной. Одна из стратегий лечения рака включает использование низкомолекулярных соединений, которые связывают MDM2 и нейтрализуют его взаимодействие с p53. MDM2 ингибирует активность p53 с помощью трех механизмов: 1) действуя в качестве убиквитинлигазы E3, содействующей деградации p53; 2) связывания и блокирования домена активации транскрипции p53; и 3) экспорта p53 из ядра в цитоплазму. Все три из этих механизмов будут блокированы путем нейтрализации взаимодействия MDM2-p53. В частности, эта терапевтическая стратегия может быть применена к опухолям, которые являются p53^{WT}, и исследования с низкомолекулярными ингибиторами MDM2 дали многообещающее снижение роста опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, у пациентов с p53-инактивированными опухолями, стабилизация p53 дикого типа в нормальных тканях путем ингибирования MDM2 может позволить селективную защиту нормальных тканей от митотических ядов.

Настоящее изобретение относится к соединению, способному ингибировать взаимодействие между p53 и MDM2 и обеспечивать понижающую активацию p53 эффекторных генов. Таким образом, соединение настоящего изобретения будет полезно при лечении рака. В частности, соединение настоящего изобретения является полезным для лечения солидных опухолей, таких как: опухоли молочной железы, толстой кишки, легких и простаты; и жидких опухолей, таких как лимфома и лейкемия. Как используется в данном документе, MDM2 означает белок человека MDM2 и p53 означает белок человека p53. Следует отметить, что человеческий MDM2 может также упоминаться как HDM2 или hMDM2.

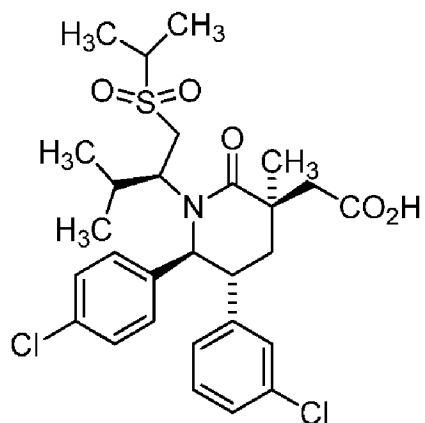
Соединение, 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота, имеет химическую структуру показанную ниже:



раскрыто в опубликованной заявке РСТ с номером WO 2011/153509 (Пример № 362). Это соединение, ингибитор MDM2, проходит исследования в клинических испытаниях на людях для лечения различных видов рака. Настоящее изобретение предлагает способы получения соединения, а также промежуточные соединения и способы получения промежуточных соединений. Также предлагаются кристаллические формы соединения и промежуточных соединений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В варианте реализации настоящего изобретения 1 предлагается кристаллическое безводное соединение формулы



характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика с углами дифракции градусов 2θ , выбранных из группы, включающей пики при около 11,6, 12,4, 18,6, 19,0, 21,6 и 23,6.

В варианте реализации настоящего изобретения 2 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 1, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей пики с углами дифракции градусов 2θ , выбранных из группы, включающей пики при около 11,6, 12,4, 18,6, 19,0, 21,6 и 23,6.

В варианте реализации настоящего изобретения 3 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 1, характеризующееся рентгенограммой, показанной на Фиг. 1.

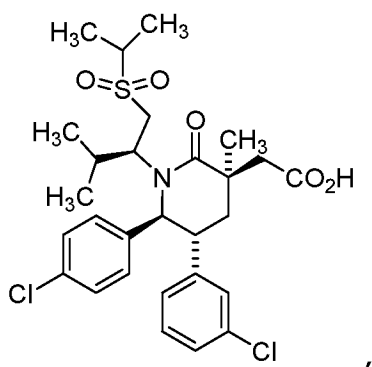
В варианте реализации настоящего изобретения 4 предлагается соединение согласно вариантам реализации настоящего изобретения 1-3, где рентгенограмму получают с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В варианте реализации настоящего изобретения 5 предлагается соединение согласно вариантам реализации настоящего изобретения 1-4, где рентгенограмму получают при комнатной температуре.

В варианте реализации настоящего изобретения 6 предлагается соединение согласно вариантам реализации настоящего изобретения 1-5, имеющее температуру плавления приблизительно 161°C.

В варианте реализации настоящего изобретения 7 предлагается соединение согласно вариантам реализации настоящего изобретения 1-5, характеризующееся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на Фиг.8.

В варианте реализации настоящего изобретения 8 предлагается кристаллическая Форма 1 соединения



характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика с углами дифракции градусов 2θ , выбранных из группы, включающей пики при около 10,7, 11,2, 19,0, 21,5 и 23,0 градусов 2θ .

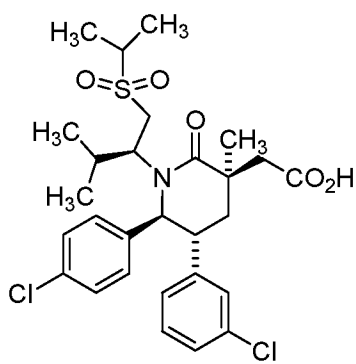
В варианте реализации настоящего изобретения 9 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 8, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей пики с углами дифракции градусов 2θ при около 10,7, 11,2, 19,0, 21,5 и 23,0 градусов 2θ .

В варианте реализации настоящего изобретения 10 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 8, характеризующееся рентгенограммой, показанной на Фиг.4.

В варианте реализации настоящего изобретения 11 предлагается соединение согласно вариантам реализации настоящего изобретения 8-10, где рентгенограмму получают с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В варианте реализации настоящего изобретения 12 предлагается соединение согласно вариантам реализации настоящего изобретения 8-10, где рентгенограмму получают при комнатной температуре.

В варианте реализации настоящего изобретения 13 предлагается кристаллическая форма 2 соединения



характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей пики с углами дифракции градусов 2θ , выбранных из группы, включающей пики при около 12,9, 20,2 и 28,7 градусов 2θ .

В варианте реализации настоящего изобретения 14 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего

В варианте реализации настоящего изобретения 20 предлагается фармацевтическая композиция согласно варианту

реализации настоящего изобретения 19, где твердая дозированная форма представляет собой таблетку.

В варианте реализации настоящего изобретения 21 предлагается фармацевтическая композиция согласно вариантам реализации настоящего изобретения 18-20, где твердая дозированная форма предназначена для перорального введения.

В варианте реализации настоящего изобретения 22 предлагается применение кристаллического соединения по любому из вариантов реализации настоящего изобретения 1-16 для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, которому требуется такое лечение.

В варианте реализации настоящего изобретения 23 предлагается применение кристаллического соединения по любому из вариантов реализации настоящего изобретения 1-16 для лечения (а) карциномы, включающей рак мочевого пузыря, рака молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак предстательной железы и рак кожи;

(b) гематопозитической опухоли лимфатической системы, включающей лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому "волосатых" клеток, лимфому Буркетта;

(c) гематопозитической опухоли миелоидной системы, включающей острый миелобластный лейкоз и хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз;

(d) рака мезенхимального происхождения, включающий фибросаркому, рабдомиосаркому, саркому мягких тканей и саркому кости;

(e) рака центральной и периферической нервной системы, включающий астроцитому, нейробластому, глиому и шванному; или

(f) меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксеродермы, кератоакантомы, фолликулярного рака

щитовидной железы, саркомы Капоши, рака эндометрия, рака головы и шеи, глиобластомы, злокачественного асцита и гематопозитического рака.

В варианте реализации настоящего изобретения 24 рак по варианту реализации настоящего изобретения 22 представляет собой гематопозитическую опухоль лимфатической системы.

В варианте реализации настоящего изобретения 25 рак по варианту реализации настоящего изобретения 22 представляет собой саркому мягких тканей.

В варианте реализации настоящего изобретения 26 рак по варианту реализации настоящего изобретения 22 представляет собой рак молочной железы.

В варианте реализации настоящего изобретения 27 рак по варианту реализации настоящего изобретения 22 представляет собой глиобластому.

В варианте реализации настоящего изобретения 28 рак по варианту реализации настоящего изобретения 22 представляет собой острый миелоцитарный лейкоз (AML).

В варианте реализации настоящего изобретения 29 рак по варианту реализации настоящего изобретения 22 представляет собой меланому.

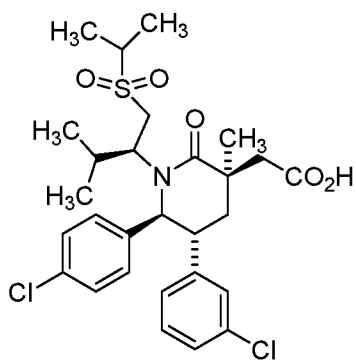
В варианте реализации настоящего изобретения 30 рак по варианту реализации настоящего изобретения 22 представляет собой миелодиспластический синдром.

В варианте реализации настоящего изобретения 31 рак по вариантам реализации настоящего изобретения 22-30 идентифицируют как p53 дикого типа (p53^{WT}).

В варианте реализации настоящего изобретения 32 лекарственное средство для применения по вариантам реализации настоящего изобретения 22-30 комбинируют с лучевой терапией.

В варианте реализации настоящего изобретения 33 лекарственное средство для применения по варианту реализации настоящего изобретения 31 комбинируют с лучевой терапией.

В варианте реализации настоящего изобретения 34 предлагается соединение, представляющее собой



В варианте реализации настоящего изобретения 35 предлагается соединение по по варианту реализации настоящего изобретения 34, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика с углами дифракции градусов 2θ , выбранных из группы, включающей пики при около 10,5, 18,2, 20,3, 21, 21,9 и 24,2.

В варианте реализации настоящего изобретения 36 предлагается соединение по по варианту реализации настоящего изобретения 35, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей пики с углами дифракции градусов 2θ , выбранных из группы, включающей пики при около 10,5, 18,2, 20,3, 21, 21,9 и 24,2.

В варианте реализации настоящего изобретения 37 предлагается соединение по по варианту реализации настоящего изобретения 35, характеризующееся рентгенограммой, показанной на Фиг.6.

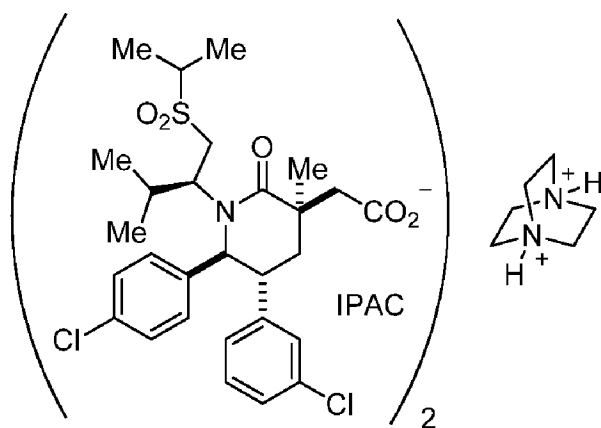
В варианте реализации настоящего изобретения 38 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 35-37, характеризующееся рентгенограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В варианте реализации настоящего изобретения 39 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 35-38, характеризующееся рентгенограммой, полученной при комнатной температуре.

В варианте реализации настоящего изобретения 40 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 34-39, имеющее температуру плавления приблизительно 90°C .

В варианте реализации настоящего изобретения 41 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 34-39, характеризующееся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на Фиг.11.

В варианте реализации настоящего изобретения 42 предлагается соль изопропилацетатного сольвата соединения, представленного формулой:



В варианте реализации настоящего изобретения 43 предлагается кристаллическое соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 42, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика с углами дифракции градусов 2θ при около 11,5, 14,3, 15,8, 17,7, 19,5 и 20,7.

В варианте реализации настоящего изобретения 44 предлагается кристаллическое соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 43, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей пики с углами дифракции градусов 2θ при около 11,5, 14,3, 15,8, 17,7, 19,5 и 20,7.

В варианте реализации настоящего изобретения 45 предлагается кристаллическое соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 43, характеризующееся рентгенограммой, показанной на Фиг.12.

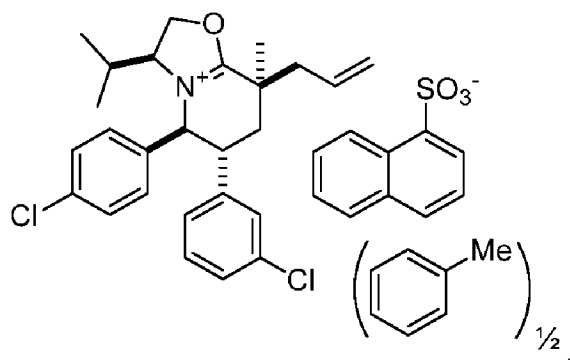
В варианте реализации настоящего изобретения 46 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 43-45, характеризующееся рентгенограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В варианте реализации настоящего изобретения 47 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 43-46, характеризующееся рентгенограммой, полученной при комнатной температуре.

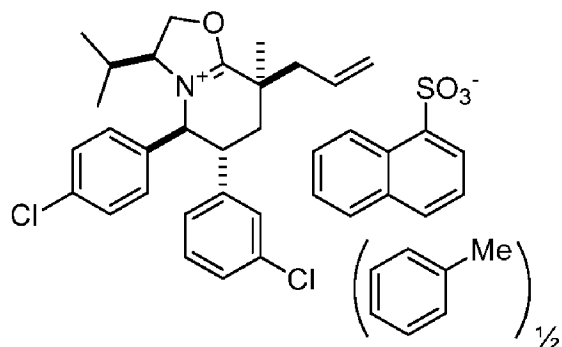
В варианте реализации настоящего изобретения 48 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 42-47, имеющее температуру плавления приблизительно 96°C.

В варианте реализации настоящего изобретения 49 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 42-47, характеризующееся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на Фиг.13.

В варианте реализации настоящего изобретения 50 предлагается оединение формулы



В варианте реализации настоящего изобретения 51 предлагается кристаллическое соединение формулы



согласно варианту реализации настоящего изобретения 50, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей по

меньшей мере три пика с углами дифракции градусов 2θ при около 8,7, 18,5, 22,6 и 26,6.

В варианте реализации настоящего изобретения 52 предлагается кристаллическое соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 51, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей пики с углами дифракции градусов 2θ при около 8,7, 18,5, 22,6 и 26,6.

В варианте реализации настоящего изобретения 53 предлагается кристаллическое соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 51, характеризующееся рентгенограммой, показанной на Фиг.3.

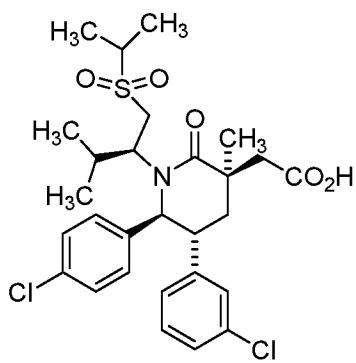
В варианте реализации настоящего изобретения 54 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 51-53, характеризующееся рентгенограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В варианте реализации настоящего изобретения 55 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 51-54, характеризующееся рентгенограммой, полученной при комнатной температуре.

В варианте реализации настоящего изобретения 56 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 50-55, имеющее температуру плавления приблизительно 208°C .

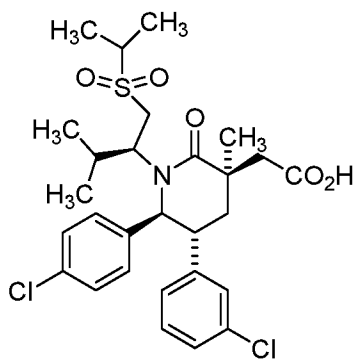
В варианте реализации настоящего изобретения 57 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего изобретения 50-55, характеризующееся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на Фиг.10.

В варианте реализации настоящего изобретения 58 предлагается соединение, представляющее собой



пропанольный сольват.

В варианте реализации настоящего изобретения 59 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 58, представляющее собой кристаллический



пропанольный сольват,

характеризующийся порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика с углами дифракции градусов 2θ при около 9,0, 10,3, 12,7, 15, 7, 17,9, 20,1 и 20,8.

В варианте реализации настоящего изобретения 60 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 59, характеризующееся порошковой рентгенограммой, включающей пики с углами дифракции градусов 2θ при около 9,0, 10,3, 12,7, 15, 7, 17,9, 20,1 и 20,8.

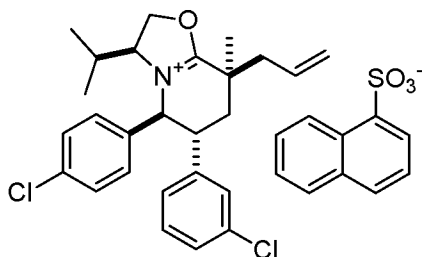
В варианте реализации настоящего изобретения 61 предлагается соединение согласно варианту реализации настоящего изобретения 59, характеризующееся рентгенограммой, показанной на Фиг.7.

В варианте реализации настоящего изобретения 62 предлагается соединение согласно вариантам реализации настоящего изобретения 59-61, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В варианте реализации настоящего изобретения 63 предлагается соединение по по вариантам реализации настоящего

изобретения 59-62, характеризующееся рентгенограммой, полученной при комнатной температуре.

В варианте реализации настоящего изобретения 64 предлагается соединение, представляющее собой



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1. Порошковая рентгенограмма кристаллического безводного Соединения А.

Фиг. 2. Порошковая рентгенограмма аморфного Соединения А.

Фиг. 3. Порошковая рентгенограмма кристаллического гемитолуольного сольвата (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфоната.

Фиг. 4. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 1 Соединения А.

Фиг. 5. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 2 Соединения А.

Фиг. 6. Порошковая рентгенограмма этанолята Соединения А (этанольный сольват).

Фиг. 7. Порошковая рентгенограмма пропанольного сольвата Соединения А.

Фиг. 8. Кривая ДСК кристаллического безводного Соединения А.

Фиг. 9. Кривая ДСК аморфного Соединения А.

Фиг. 10. Кривая ДСК кристаллического гемитолуольного сольвата (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфоната.

Фиг. 11. Кривая ДСК этанолята Соединения А.

Фиг. 12. Порошковая рентгенограмма DABCO соли Соединения А.

Фиг. 13. Кривая ДСК DABCO соли Соединения А.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает кристаллические формы соединения 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты (в данном документе "Соединение А"), а также их применение.

Термин "содержит" означает ничем не ограниченный, включая указанный компонент, но не исключая и другие элементы.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения или комбинации терапевтически активных соединений, которое улучшает, ослабляет или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания или состояния или предотвращает или задерживает проявление одного или более симптомов конкретного заболевания или состояния.

Термины "пациент" и "субъект" могут быть использованы взаимозаменяемо и означают животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы, и человека. Конкретными пациентами являются млекопитающие. Термин "пациент" включает самцов и самок.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что упомянутое вещество, такое как соединение настоящего изобретения, или соль соединения, или композиция, содержит соединение или конкретный наполнитель пригодный для введения пациенту.

Термины "лечение" или "терапия" и тому подобное включает предупреждение (например, профилактику) и паллиативное лечение.

Термин "наполнитель" означает любую фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель или адъювант, или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (АФИ), который, как правило, включен в композицию и/или введение пациенту.

Соединение настоящего изобретения можно вводить пациенту в терапевтически эффективном количестве. Соединение можно вводить отдельно или как часть фармацевтически приемлемой композиции или рецептуры. Кроме того, соединение или композиции могут быть

введены одновременно, как, например, с помощью инъекции ударной дозы, несколько раз, например, с помощью ряда таблеток, или доставлены, по существу, равномерно в течение периода времени, как, например, с помощью трансдермальной доставки. Следует также отметить, что доза соединения может варьироваться со временем.

Соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемые соли также могут быть введены в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтически активными соединениями/агентами. Следует отметить, что дополнительные фармацевтически активные соединения/агенты могут быть традиционными низкомолекулярными органическими химическими соединениями или же могут быть макромолекулами, такими как белки, антитела, пептитела, ДНК, РНК или фрагменты таких макромолекул.

Когда пациент должен получать или получает множество фармацевтически активных соединений, соединения могут быть введены одновременно или последовательно. Например, в случае таблеток, активные соединения могут находиться в одной таблетке или в отдельных таблетках, которые могут быть введены одновременно или последовательно в любом порядке. Кроме того, следует признать, что композиции могут иметь различные формы. Например, одно или более соединений может быть доставлено с помощью таблетки, а другое вводят путем инъекции или перорально в форме сиропа. Рассматриваются все комбинации, способы доставки и последовательности введения.

Термин "рак" означает физиологическое состояние у млекопитающих, которое характеризуется неконтролируемым ростом клеток. Общие классы рака включают карциному, лимфому, саркому и бластому.

Соединение настоящего изобретения можно использовать для лечения рака. Способы лечения рака включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение настоящего изобретения можно использовать для лечения опухолей. Способы лечения опухоли включают введение

пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к применению соединения настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения состояния, такого как рак.

Виды рака, которые можно лечить соединениями настоящего изобретения, включают, но ограничиваются ими, карциному, такую как рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, почек, печени, легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи (включая плоскоклеточный рак); гемопозитические опухоли лимфоидного происхождения (включая лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому "волосатых" клеток и лимфому Буркетта); гемопозитические опухоли миелоидного происхождения (включая острый и хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз); опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому и другие саркомы, например, мягкой ткани и кости); опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванному); и другие опухоли (включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксенодерому, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши). Другие виды рака, которые можно лечить с помощью соединения настоящего изобретения включают рак эндометрия, рак головы и шеи, глиобластому, злокачественный асцит и гематопозитические виды рака.

Конкретные виды рака, которые можно лечить с помощью соединения настоящего изобретения включают саркому мягких тканей, рак кости, такой как остеосаркома, опухоли молочной железы, рак мочевого пузыря, синдром Ли-Фраумени, опухоль головного мозга, рабдомиосаркому, карциному коры надпочечников, рак прямой кишки, немелкоклеточный рак легких и острый

миелолейкоз (ОМЛ).

В конкретном варианте реализации настоящего изобретения, который относится к лечению раковых заболеваний, рак идентифицирован как p53 дикого типа (p53^{WT}). В другом конкретном варианте реализации настоящего изобретения, рак идентифицирован как p53^{WT} и мутант CDKN2A. В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает диагностику для определения, каким пациентам должны быть введены соединения настоящего изобретения. Например, может быть отобран и проанализирован образец раковых клеток пациента для определения состояния раковых клеток по отношению к p53 и/или CDKN2A. В одном из аспектов, пациент, имеющий рак, которым является p53^{WT}, будет выбран для лечения пациентов, имеющих рак, который является мутированным по отношению к p53. В другом аспекте, пациент, имеющий рак, который является одновременно p53^{WT} и имеет мутантный белок CDKN2A, выбран среди пациента, который не имеет этих характеристик. Отбор раковых клеток для анализа хорошо известен специалистам в данной области. Термин "p53^{WT}" означает белок, кодируемый последовательностью геномной ДНК № NC_000017 версия 9 (7512445..7531642) (GenBank); белок, кодируемый последовательностью кДНК № NM_000546 (GenBank); или белок, имеющий последовательность GenBank № NP_000537.3. Термин "мутант CDKN2A" означает белок CDKN2A, который не является диким типом. Термин "CDKN2A дикого типа" означает белок, кодируемый последовательностью геномной ДНК № 9:21957751-21984490 (Ensembl ID); белок, кодируемый последовательностью кДНК № NM_000077 (GenBank) или NM_058195 (GenBank) или; или белок, имеющий последовательность GenBank № NP_000068 или NP_478102.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к применению соединения настоящего изобретения в комбинации с одним или более фармацевтических агентов, которые являются ингибитором белка в пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Комбинации соединений настоящего изобретения вместе с ингибиторами белков в пути PI3K показали синергизм в исследованиях роста раковых клеток, включая повышенный апоптоз

и уничтожение клеток. Примеры белков в пути PI3K включает PI3K, mTOR и PKB (также известный как Akt). Белок PI3K существует в нескольких изоформах, включая α , β , δ или γ . Предполагается, что PI3K ингибитор, который может быть использован в комбинации с соединением настоящего изобретения может быть селективным к одной или более изоформ. Под селективностью понимают, что соединения ингибируют одну или более изоформ больше, чем другие изоформы. Селективность является концепцией хорошо известной в данной области техники и может быть измерена с помощью хорошо известной активности в *in vitro* или в клеточных анализах. Предпочтительная селективность включает больше, чем в 2 кратную, предпочтительно 10-кратную или более предпочтительно 100-кратную большую селективность по отношению к одной или более изоформ над другими изоформами. В одном из аспектов, ингибиторы PI3K, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения, представляет собой селективный ингибитор PI3K α . В другом аспекте, соединение является селективным ингибитором PI3K δ .

Примеры ингибиторов PI3K, которые могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими соединениями настоящего изобретения, включают те, которые раскрыты в следующих документах: опубликованной заявке РСТ № WO2010/151791; опубликованной заявке РСТ № WO2010/151737; опубликованной заявке РСТ № WO2010/151735; опубликованной заявке РСТ № WO2010151740; опубликованной заявке РСТ № WO2008/118455; опубликованной заявке РСТ № WO2008/118454; опубликованной заявке РСТ № WO2008/118468; опубликованной заявке США № US20100331293; опубликованной заявке США № US20100331306; опубликованной заявке США № US20090023761; опубликованной заявке США № US20090030002; опубликованной заявке США № US20090137581; опубликованной заявке США № US2009/0054405; опубликованной заявке США № US2009/0163489; опубликованной заявке США № US2010/0273764; опубликованной заявке США № US2011/0092504; или опубликованной заявке РСТ № WO2010/108074.

Известны соединения, которые ингибируют и PI3K, и mTOR

(двойные ингибиторы). В еще одном другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение двойных PI3K и mTOR ингибиторов для использования в комбинации с соединением настоящего изобретения.

mTOR представляет собой белок в пути PI3K. Другим аспектом настоящего изобретения является применение ингибитора mTOR в комбинации с соединением настоящего изобретения. Ингибиторы mTOR, которые могут быть использованы в комбинации с соединением настоящего изобретения включают те соединения, которые раскрыты в следующих документах: опубликованной заявке РСТ № WO2010/132598 или опубликованной заявке РСТ № WO2010/096314.

PKB (Akt) так же представляет собой белок в пути PI3K. Другим аспектом настоящего изобретения является применение ингибитора mTOR в комбинации с соединением настоящего изобретения. Ингибиторы PKB, которые могут быть использованы в комбинации с соединением настоящего изобретения включают те соединения, которые раскрыты в следующих документах: патенте US № 7354944; патенте US № 7700636; патенте US № 7919514; патенте US № 7514566; публикации заявки на патент US 2009/0270445 A1; патенте US № 7919504; патенте US № 7897619; или опубликованной заявке РСТ № WO 2010/083246 A1.

Комбинации настоящего изобретения также могут быть использованы в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургическим вмешательством и иммунотерапией, где терапии хорошо известны специалистам в данной области.

Так как один из аспектов настоящего изобретения предусматривает лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить по отдельности, изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций с образованием набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение настоящего изобретения и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для помещения в него отдельных композиций, таких как разделенные бутылочки или разделенные пакеты из фольги.

Дополнительные примеры включают шприцы, коробки и мешочки. Как правило, набор содержит инструкции для применения отдельных компонентов. Форма набора особенно выгодна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в различных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), вводят с разными интервалами введения, или когда желательно титрование с помощью лечащего врача или ветеринара отдельных компонентов комбинации.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических единичных дозированных форм (таблетки, капсулы и тому подобное). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой из предпочтительно прозрачного пластикового материала. В процессе упаковки в пластиковой фольге выполняются выемки. Выемки имеют размер и форму таблеток или капсул, которые будут упакованы. Далее, таблетки или капсулы помещают в углубления и накладывают лист относительно жесткого материала на пластиковую фольгу со стороны фольги, которая противоположна направлению, в котором формировались углубления. Как результат, таблетки или капсулы запечатываются в углублениях между пластиковой фольгой и листом. Предпочтительно, чтобы прочность листа была такова, чтобы таблетки или капсулы могли быть удалены из блистерной упаковки вручную, прикладывая давление на углубления, в результате чего образуется отверстие в листе в месте углубления. Таблетка или капсула может затем быть удалена через указанное отверстие.

Может быть желательно оснастить набор памяткой, например, в форме чисел рядом с таблетками или капсулами при этом числа соответствуют дням режима, в которые следует принимать указанные таким образом таблетки или капсулы. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карточке, например, следующим образом: "Первая неделя, Понедельник, Вторник, . . . и т.д. . . . Вторая неделя, Понедельник, Вторник, . . . " и т.д. Другие варианты памяток будут очевидны.

"Суточной дозой" может быть одна таблетка или капсула или несколько пилюль или капсул, которые необходимо принять в данный день. Кроме того, суточная доза соединения настоящего изобретения может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул и наоборот. Памятка должна отразить это и помочь в правильном приеме активных агентов.

В другом конкретном варианте реализации настоящего изобретения, предлагается дозатор, предназначенный для выдачи суточных доз за один раз в порядке их предполагаемого использования. Предпочтительно, дозатор снабжен памяткой, с тем, чтобы дополнительно облегчить соблюдение режима. Примером такой памятки является механический счетчик, который указывает количество суточных доз, которые были выданы. Другим примером такой памятки является памятка микро-чип, питаемый от батарейки, в комбинации с жидкокристаллическим считываемым устройством или звуковым сигналом напоминанием, который, например, считывает дату последней принятой суточной дозы и/или напоминает, когда следует принять следующую дозу.

Соединение по представленному изобретению и другие фармацевтически активные соединения, при желании, могут быть введены пациенту либо орально, ректально, парентерально, (например, внутривенно, внутримышечно или подкожно), внутрицистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, внутрь мочевого пузыря, местно (например, порошки, мази или капли) или в виде буккального или назального спрея. Рассматриваются все способы, которые используются специалистами в данной области техники для введения фармацевтически активного агента.

Композиции, пригодные для парентерального введения, могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобное), их подходящие

смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъеклируемые органические сложные эфиры такие, как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Загрязнение микроорганизмами может быть предотвращено добавлением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобное. Также может быть желательно включение изотонических агентов, например, сахаров, хлорида натрия и тому подобное. Пролонгированная абсорбция инъекционных фармацевтических композиций может быть вызвана использованием агентов, задерживающих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано с, по меньшей мере, одним обычным инертным наполнителем (или носителем), таким как цитрат натрия или дикальций фосфат, или (a) наполнителями или разбавителями, как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующим, как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик; (c) увлажнителями, как, например, глицерин; (d) дезинтеграторами, как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые комплексные силикаты и карбонат натрия; (e) замедлителями растворения, как, например, парафин; (f) ускорителями абсорбции, как, например, четвертичные аммониевые соединения; (g) смачивающими агентами, как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (h) адсорбентами, как, например, каолин и бентонит; и (i) лубрикантами, как, например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их

смеси. В случае капсул и таблеток, дозированные формы могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа могут также быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Твердые дозированные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области. Они также могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут быть такого состава, что они высвобождают активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным способом. Примеры внедренных композиций, которые могут быть использованы, являются полимерные вещества и воски. Активное соединение может быть также в форме микрокапсул, если это целесообразно, с одним или более из вышеупомянутых наполнителей.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям, жидкая дозированная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, или смеси этих веществ и тому подобное.

Кроме таких инертных разбавителей, композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты. Суспензии, помимо активного соединения,

могут содержать суспендирующие агенты, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метатгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и тому подобное.

Композиции для ректального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений настоящего изобретения с подходящими не раздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидким при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активный компонент.

Дозированные формы для местного введения соединения настоящего изобретения включают мази, порошки, аэрозоли и ингаляторы. Активное соединение или соединения смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллантами, которые могут потребоваться. Офтальмологические рецептуры, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как находящиеся в рамках настоящего изобретения.

Соединение по представленному изобретению может быть введено пациенту в дозах в интервале от около 0,1 до около 3000 мг в день. Для обычного взрослого человека, имеющего массу тела примерно 70 кг, как правило, достаточна доза в диапазоне от около 0,01 до около 100 мг на килограмм массы тела. Конкретная доза и диапазон доз, которые могут быть использованы в зависимости от ряда факторов, в том числе требований пациента, тяжести состояния или заболевания, подлежащего лечению, и фармакологической активности вводимого соединения. Определение диапазонов доз и оптимальных доз для конкретного пациента находится в рамках квалификации среднего специалиста в данной области техники.

Соединение по представленному изобретению можно вводить в виде фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, амидов или пролекарственных форм. Термин "соли" относится к

неорганическим и органическим солям соединений настоящего изобретения. Соли могут быть получены на месте во время конечного выделения и очистки соединения или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободного основания или кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой и выделения полученной таким образом соли. Типичные соли включают гидробромидную, гидрохлоридную, сульфатную, бисульфатную, нитратную, ацетатную, оксалатную, пальмитатную, стеаратную, лауратную, боратную, бензоатную, лактатную, фосфатную, тозилатную, цитратную, малеатную, фумаратную, сукцинатную, тартратную, нафтилатную, мезилатную, глюкогептонатную, лактобионатную и лаурилсульфонутную соли и тому подобное. Соли могут включать катионы на основе щелочных и щелочно-земельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное, а также нетоксичного аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмония, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобное. См., например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединения настоящего изобретения включают сложные C_1-C_8 алкиловые эфиры. Пригодные сложные эфиры также включают сложные C_5-C_7 циклоалкиловые эфиры, также как сложные арилалкиловые эфиры, такие как бензил. Обычно используются сложные C_1-C_4 алкиловые эфиры. Сложные эфиры соединений настоящего изобретения можно получить согласно со способами, которые хорошо известны в данной области техники.

Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединения настоящего изобретения включают амиды, производные от аммония, первичных C_1-C_8 алкиламинов и вторичных C_1-C_8 диалкиламинов. В случае вторичных аминов, амин также может быть в форме 5 или 6 членной гетероциклоалкильной группы, содержащей, по меньшей мере, один атом азота. Обычно используются амиды, производные аммиака, C_1-C_3 первичных алкиламинов и вторичных C_1-C_2

диалкиламинов. Амиды соединений настоящего изобретения можно получить согласно со способами, которые хорошо известны в данной области техники.

Термин "пролекарство" означает соединения, которые трансформируются *in vivo* с образованием соединения настоящего изобретения. Превращение может происходить благодаря различным механизмам, например, благодаря гидролизу в крови. Обсуждение использования пролекарств приводится в T. Higuchi and W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Для иллюстрации, поскольку соединение по представленному изобретению содержит карбоксильную функциональную группу, пролекарство может включать сложный эфир, образованный путем замены атома водорода карбоксильной группы такой группой, как (C₁-C₈ алкил, (C₂-C₁₂) алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, имеющий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-кротонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C₁-C₂) алкиламино (C₂-C₃) алкил (такой как β-диметиламиноэтил), карбамоил-(C₁-C₂) алкил, N,N-ди(C₁-C₂) алкилкарбамоил-(C₁-C₂) алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино (C₂₋₃) алкил.

Соединение по представленному изобретению может содержать асимметричные или хиральные центры и поэтому существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединения, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение рассматривает все

геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение содержит двойную связь, рассматриваются и цис, и транс формы (обозначаются как Z и E, соответственно), а также смеси.

Смеси стереоизомеров, такие как диастереомерные смеси, могут быть разделены на их индивидуальные стереохимические компоненты на основе их физико-химических различий с помощью известных способов, таких как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры также могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, спиртом), разделением диастереомеров и преобразованием (например, гидролизом) индивидуальных диастереомеров на соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые соединения могут быть атропоизомерами (например, замещенные биарилы).

Соединение по представленному изобретению может существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидрата), этанол и тому подобное. Настоящее изобретение предусматривает и включает в себя как сольватированные, так и несольватированные формы, раскрытые в настоящем документе.

Также возможно, что соединение по представленному изобретению может существовать в различных таутомерных формах. Рассматриваются все таутомеры соединения по представленному изобретению. Например, все таутомерные формы тетразольного фрагмента включены в данное изобретение. Кроме того, например, все кето-энольные или имино-энаминовые формы соединений включены в данное изобретение.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что названия и структуры соединений, содержащиеся в данном документе, могут быть основаны на конкретном таутомере соединения. В то время как может быть использовано название или структура лишь определенного таутомера, предполагается, что все таутомеры охватываются настоящим изобретением, если не указано иное.

Также предполагается, что настоящее изобретение охватывает

соединения, которые синтезируются *in vitro* с помощью лабораторных методов, таких как те, что хорошо известны химикам-синтетикам; или синтезированы с использованием *in vivo* методов, например, путем метаболизма, брожения, пищеварения и тому подобное. Также предполагается, что соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы с использованием комбинации *in vitro* и *in vivo* методов.

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны тем соединениям, которые упоминаются в настоящем документе, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречаемого в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . В одном из аспектов, настоящее изобретение относится к соединениям, в которых один или более атомов водорода заменены атомами дейтерия (^2H).

Соединение по представленному изобретению, который содержит вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в рамках настоящего изобретения. Некоторые меченые изотопами соединения настоящего изобретения, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в качестве лекарственного средства и/или исследованиях распределения субстрата в ткани. Изотопы трития, то есть, ^3H , и углерода-14, то есть, ^{14}C , являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, повышенного полураспада *in vivo* или снижения необходимой дозы, а, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Меченые изотопами соединения настоящего изобретения, как правило, могут быть получены путем замены легкодоступным реагентом, меченым

изотопом, реагента не меченого изотопом.

Соединение настоящего изобретения могут существовать в различных твердых состояниях, включая кристаллические состояния, и в аморфном состоянии. Различные кристаллические состояния, называемые также полиморфами, и аморфные состояния соединений настоящего изобретения рассматриваются как часть настоящего изобретения, как изложено в настоящем документе далее.

При синтезе соединения по представленному изобретению, может быть желательно использовать определенные уходящие группы. Термин "уходящие группы" ("LG"), как правило, относятся к группам, которые замещаются нуклеофилом. Такие уходящие группы известны в данной области. Примеры уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, галогены (например, I, Br, F, Cl), сульфонаты (например, мезилат, тозилат), сульфиды (например, SCH₃), N-гидроксисукцинимид, N-гидроксibenзотриазол и тому подобное. Примеры нуклеофилов, включают, но не ограничиваются ими, амины, тиолы, спирты, реагенты Гриньяра, анионные частицы (например, алкоголяты, амиды, карбанионы) и тому подобное.

Все патенты, опубликованные патентные заявки и другие публикации, приведенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки.

Конкретные экспериментальные примеры, представленные в данной заявке, иллюстрируют конкретные варианты реализации настоящего изобретения. Эти примеры призваны быть репрезентативными и не предназначены для ограничения рамок формулы изобретения каким-либо образом.

¹H-ЯМР спектры, как правило, снимали на спектрометре системы Bruker Avance III 500 (Bruker, Billerica, MA), работающего на ¹H частоте 500,13 МГц, оснащенного 5 мм Bruker PABBI зондом с градиентом z-оси; или на спектрометре Bruker Avance II или Avance III 400 работающего на ¹H частоте 400,23 МГц, оснащенный 5 мм Bruker PABBO зондом с градиентом z-оси. Образцы, как правило, растворяли в 500 мкл или DMSO-d₆ или CD₃OD для анализа ЯМР. ¹H химические сдвиги приведены относительно

сигналов остаточного растворителя DMSO- d_6 при δ 2,50 и CD₃OD при δ 3,30.

Важные пики приведены в таблице и, как правило, включают: число протонов, мультиплетность (с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетов; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет, ш с, широкий синглет) и константа расщепления в Герцах. Масс-спектры с ионизацией электронным ударом (ЭИ), как правило, снимали на квадрупольном ЖХ/МС масс-спектрометре Agilent Technologies 6140 (Agilent Technologies, Englewood, CO). Результаты масс-спектрометрии представлены как отношение массы к заряду, иногда с последующим относительным содержанием каждого иона (в скобках). Исходные материалы в приведенных ниже Примерах, как правило, получали или из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, или с помощью литературных методик.

Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD) получали на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащенном детектором для широкодиапазонного измерения в режиме реального времени (RTMS). Использованным излучением было CuK α (1,54 Å) и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Данные снимали при комнатной температуре от 5 до 45 градусов 2-тета с размером шага 0,0334 градусов. Образцы помещали на низкофоновый держатель для образцов и размещали на платформе для образца, которая вращалась со временем одного вращения 2 секунды.

Альтернативно, данные XRPD получали на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащенном детектором RTMS. Использованным излучением было CuK α (1,54 Å) и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Данные снимали при комнатной температуре от 5 до 40 градусов 2-тета с размером шага 0,0334 градусов. Образцы помещали на низкофоновый держатель для образцов и размещали на платформе для образца, которая вращалась со временем одного вращения 2 секунды.

Альтернативно, данные XRPD получали на дифрактометре

PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащенном детектором RTMS. Использованным излучением было $\text{CuK}\alpha(1,54 \text{ \AA})$ и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Данные снимали при комнатной температуре от 5 до 40 градусов $2-\theta$ с размером шага 0,0167 градусов. Образцы помещали на низкофоновый держатель для образцов и размещали на платформе для образца, которая вращалась со временем одного вращения 2 секунды.

Альтернативно, данные XRPD получали на дифрактометре PANalytical X'Pert Pro (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащенном детектором RTMS. Использованным излучением было $\text{CuK}\alpha(1,54 \text{ \AA})$ и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Данные снимали при комнатной температуре от 3 до 40 градусов $2-\theta$ с размером шага 0,008 градусов. Образцы помещали на низкофоновый держатель для образцов и размещали на платформе для образца со временем одного вращения 2 секунды.

Альтернативно, данные XRPD получали на рентгеновской дифракционной системе Bruker D8 Discover (Bruker, Billerica, MA), оснащенной системой моторизованного перемещения образца xyz и Дифракционной системой с общим площадным детектором ((GADDS) General Area Detector Diffraction System). Использованным излучением было $\text{CuK}\alpha(1,54 \text{ \AA})$ и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Твердые образцы располагали на плоской стеклянной пластине и для каждого образца сканировали площадь 1 мм^2 в колебательного режима в течение 3 минут от 5 до 48 градусов $2-\theta$.

Снимали данные Дифференциальной Сканирующей Калориметрии (ДСК) используя стандартный режим ДСК (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Использовали скорость нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ в температурном диапазоне от 40°C до 300°C . Анализы проводили под азотом и образцы помещали в стандартные герметически закрытые алюминиевые лотки. Индий использовали как калибровочный стандарт.

Альтернативно, снимали данные ДСК, используя температурно-моделированный режим ДСК (DSC Q200, TA Instruments, New Castle,

DE). После урановновешивания образца при 20°C на протяжении пяти минут, использовали скорость нагревания 3°C/мин с модуляцией $\pm 0,75^\circ\text{C}/\text{мин}$ в температурном диапазоне от 20°C до 200°C. Анализ проводили под азотом и образцы помещали в стандартные герметически закрытые алюминиевые лотки. Индий использовали как калибровочный стандарт.

В данном документе могут быть использованы следующие сокращения.

~	около
+ve или поз. ион	позитивный ион
Δ	нагревание
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
вод.	водный
AcOH	уксусная кислота
Bn	бензил
Boc	трет-бутоксикарбонил
BSA	бычий сывороточный альбумин
Bu	бутил
Bz	бензоил
Расч.	рассчитано
Ca(OH) ₂	гидроксид кальция
CH ₃ OK	метоксид калия
CH ₃ ONa	метоксид натрия
Конц.	концентрированный
д	день (дни)
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
перйодинан	Десса-
Мартина; реагент Десса-	1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-
Мартина	бензойдоксол-3-(1H)-он
DIEA или DIPEA	диизопропилэтиламин

DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
дс или ДС	диастереомерное соотношение
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
DTT	дитиотреитол
DVB	дивинилбензол
EDC	N-этил-N'-(3- диметиламинопропил) карбодиимид
ее или e.e.	энантиомерный избыток
экв.	эквивалент
ЭСИ или ЭС	электроспрей ионизация
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этиловый спирт
г	грамм (ы)
ч	час (ы)
	O-(7-азабензотриазол-1-ил) -
HATU	N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HBTU	O-бензотриазол-N,N,N',N' - тетраметилурония гексафторфосфат
Hex	гексаны
HMPA	гексаметилфосфорамид
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPAc или IPAC	изопропилацетат
IPA или iPrOH	изопропиловый спирт

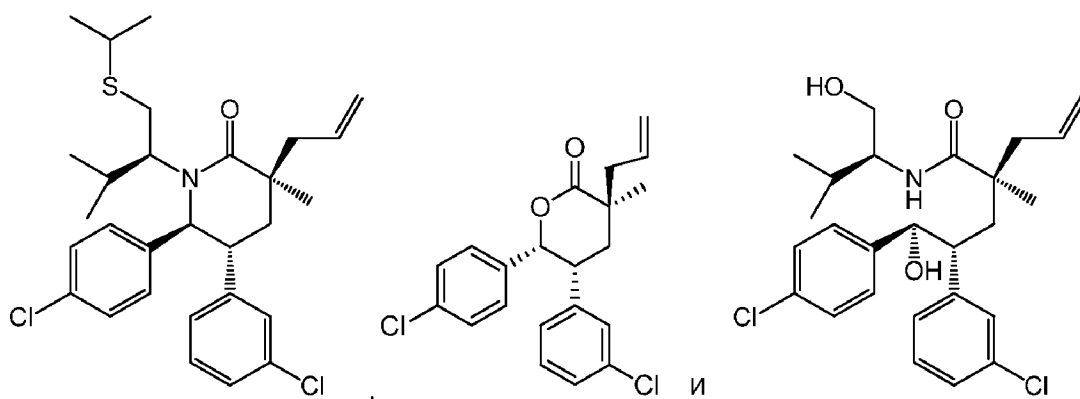
iPr	изопропил
реагент Джонса	раствор оксида хрома (IV) и серной кислоты в воде
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
KOAc	ацетат калия
ЖХМС, ЖХ-МС или ЖХ/МС	жидкостная хроматография масс-спектрометрия
LDA	диизопропиламид лития
LHMDS или LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
L-Selectride®	три-втор-бутилборогидрид лития (Sigma-Aldrich, St. Louis)
M	молярность (моль л ⁻¹)
mCPBA	м-хлорпероксибензойная кислота
мДСК	модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeI	йодметан
МЕК	метилэтилкетон
MeOH	метиловый спирт
мг	миллиграмм (ы)
мин	минут (ы)
мл	миллилитр (ы)
M	моль (и)
МС	масспектрометрия
MsCl	метансульфонилхлорид
MTBE или MtBE	метил-трет-бутиловый эфир
m/z	соотношение масса-к-заряду
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NaOtBu	трет-бутоксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
nBuLi	n-бутиллитий
NMO	N-метилморфолин-N-оксид
NMP	1-метил-2-пирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

N-Selectride®	три-втор-бутилборогидрид (Sigma-Aldrich, St. Louis)	натрия
PBS	салин забуференный фосфатом	
PMB	параметоксибензил	
Ph	фенил	
Pr	пропил	
м. ч.	частей на миллион	
PTFE	политетрафторэтилен	
п-тол	пара-толуолил	
рац	рацемический	
ОФ-ВЭЖХ или ОФВЭЖХ	высокоэффективная хроматография с обратной фазой	жидкостная
КТ или кт или к.т.	комнатная температура	
нас.	насыщенный	
SFC	сверхкритическая хроматография	жидкостная
TBAF	фторид тетрабутиламмония	
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил	
TBDMS-Cl	трет-бутилдиметилсилилхлорид	
TBDPS	трет-бутилдифенилсилил	
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1- ил) оксиданил	
трет или т	третичный	
TFA	трифторуксусная кислота	
TGA	термогравиметрический анализ	
THF	тетрагидрофуран	
TIPS	триизопропилсилил	
TCX	тонкослойная хроматография	
TMS	триметилсилил или триметилсилан	
TRAP	тетрапропиламмония перрутнат	
t_R	время удержания	
TRIS	2-амино-2-гидроксиметил-пропан-1,3- диол	
TfOH	трифторуксусная кислота	
TfO ⁻	трифторацетат	

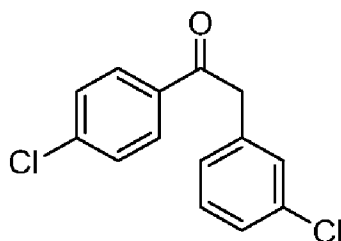
Tf ₂ O	ангидрид трифторуксусной кислоты
TsOH или PTSA	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
TsO ⁻	<i>p</i> -толуолсульфонат
Ts ₂ O	ангидрид <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты
<i>t</i> BuOH	<i>трет</i> -бутиловый спирт
XRD	рентгенограмма
XRPD или PXRD	порошковая рентгенограмма
об/об	объем на объем

Методики получения некоторых промежуточных соединений и исходных материалов

Способ получения соединений формулы



Стадия А. 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)этанон



Бис(триметилсилил)амид натрия (1 М в тетрагидрофуране, 117 мл) медленно добавляли при -78°C к раствору 2-(3-хлорфенил)уксусной кислоты (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагидрофуране (58 мл) на протяжении 1 часа. После перемешивания при -78°C на протяжении 40 минут, добавляли раствор метил-4-хлорбензоата (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) на протяжении 10 минут. Реакцию перемешивали при -78°C на протяжении 3 часов и затем оставляли

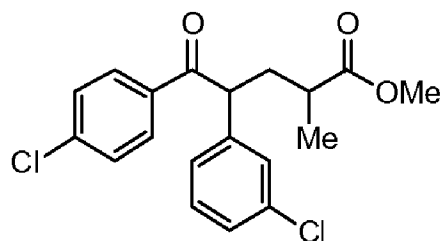
нагреваться до 25°C. После двух часов при 25°C, реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и большую часть тетрагидрофурана удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Продукт перекристаллизовали из эфир/пентан с получением указанного в заголовке соединения как твердого вещества белого цвета.

Альтернативная методика

К смеси хлорбензола (170 л, 1684 моль), 3-хлорфенилуксусной кислоты (50 кг, 293 моль) и диметилформамида (0,7 л, 9 моль) при 0°C добавляли тионилхлорид (39,1 кг, 329 моль) на протяжении 30 мин. Смесь нагревали до 15°C и перемешивали на протяжении 6 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли хлорид алюминия (43 кг, 322 моль) на протяжении 1,5 ч. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали на протяжении 15 ч. К смеси добавляли воду (200 л) и этанол (200 л) и бифазную смесь перемешивали на протяжении 2 ч. Фазы разделяли и органическую фазу дважды промывали водным раствором тетранатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (3% масс., 200 л) и один раз водой (200 л). К органическим фазам на протяжении 15 минут добавляли гептан (1600 л). Суспензию перемешивали на протяжении 30 минут, охлаждали до -5°C и фильтровали. Фильтрованный материал сушили при 40°C на протяжении 20 ч. 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)этанон выделяли с выходом 83,6% (67,4 кг).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , δ м. ч.): 8,05 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,21 (ш д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H). МС (ЭСИ)=265,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

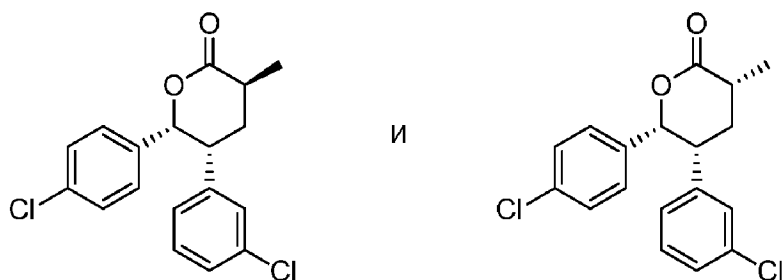
Стадия В: Метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноат



Метилметакрилат (12,65 мл, 119 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)этанона (30 г, 113 ммоль) в тетрагидрофуране (283 мл). Затем добавляли *трет*-бутоксид калия (1,27 г, 11,3 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре 2 дня. Растворитель удаляли в вакууме и заменяли 300 мл этилацетата. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), водой (3×50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноата в виде приблизительно 1:1 смеси диастереомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м. ч.): 7,87 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,27-7,14 (ряд м, 4H), 4,61 (м, 1H), 3,69 (с, 1,5H), 3,60 (с, 1,5H), 2,45 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,10 (ддд, $J=13,9, 9,4, 5,5$ Гц, 0,5H), 1,96 (ддд, $J=13,7, 9,0, 4,3$ Гц, 0,5H), 1,22 (д, $J=7,0$ Гц, 1,5H), 1,16 (д, $J=7,0, 1,5$ H). МС (ЭСИ)=387,0 $[\text{M}+23]^+$.

Стадия С: (3*S*, 5*R*, 6*R*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он и (3*R*, 5*R*, 6*R*)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он



Метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-

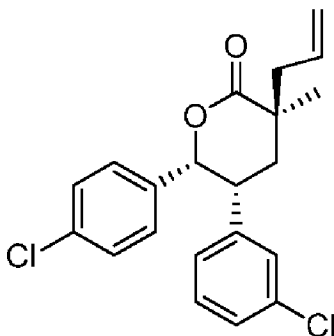
оксопентаноат (40 г, 104,0 ммоль) растворяли в 200 мл безводного толуола и концентрировали в вакууме. Остаток помещали под высокий вакуум на 2 часа перед использованием. Соединение разделяли на 2×20 г порции и обрабатывали следующим образом: метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноат (20 г, 52,0 ммоль) в безводном 2-пропаноле (104 мл) обрабатывали *трет*-бутоксидом калия (2,33 г, 20,8 ммоль) в 250 мл стеклянном сосуде для гидрирования. Добавляли RuCl₂(*S*-ксилбинап) (*S*-DAIPEN) (0,191 г, 0,156 ммоль, Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) в 3,8 мл толуола. Через 1,5 часа в сосуде создавали давление до 50 фунтов на квадратный дюйм (344,7 кПа), промывали водородом пять раз и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. В реакцию, при необходимости, добавляли еще водород. Через 3 дня, реакции объединяли и разделяли между 50% насыщенным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

Неочищенный продукт (преимущественно, (4*R*,5*R*)-изопропил 4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-2-метилпентаноат) растворяли в тетрагидрофуране (450 мл) и метаноле (150 мл). Добавляли гидроксид лития (1,4 М, 149 мл, 208 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре 24 часа. Смесь концентрировали в вакууме и остаток повторно растворяли в этилацетате. К водному слою, имевшему pH около 1, при перемешивании добавляли водную 1N хлористоводородную кислоту. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Материал растворяли в 200 мл безводного толуола и обрабатывали пиридиный *p*-толуолсульфонатом (PPTS, 0,784 г, 3,12 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка до использования секо-кислоты (около 2 часов). Реакцию охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл)

и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали флеш хроматографией на силикагеле (120 г колонка; элюировали 100% дихлорметаном). Указанные в заголовке соединения получали как твердое вещество белого цвета с приблизительным энантиомерным соотношениям 94:6 и как 7:3 смесь метильных диастереомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м. ч.): 7,22–6,98 (ряд м, 5H), 6,91 (дт, $J=7,4, 1,2$ Гц, 0,3H), 6,81 (м, 2H), 6,73 (дт, $J=7,6, 1,4$ Гц, 0,7H), 5,76 (д, $J=4,1$ Гц, 0,3H), 5,69 (д, $J=4,7$ Гц, 0,7H), 3,67 (дт, $J=6,6, 4,3$ Гц, 0,3H), 3,55 (тд, $J=7,8, 4,7$ Гц, 0,7H), 2,96 (д квинтетов, $J=13,5, 6,7$ Гц, 0,7H), 2,81 (м, 0,3H), 2,56 (дт, $J=14,3, 8,0$ Гц, 0,7H), 2,32 (дт, $J=13,69, 7,0$ Гц, 0,3H), 2,06 (ддд, $J=13,7, 8,4, 4,1, 0,3\text{H}$), 1,85 (ддд, $J=14,1, 12,5, 7,4, 0,7\text{H}$), 1,42 (д, $J=7,0$ Гц, 0,9H), 1,41 (д, $J=6,7$ Гц, 2,1H). МС (ЭСИ)=357,0 $[\text{M}+23]^+$. $[\alpha]_{\text{D}}$ (22°C, $c=1,0$, CH_2Cl_2)=-31,9°; Тпл. 98–99°C.

Стадия D. (3*S*, 5*R*, 6*R*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он

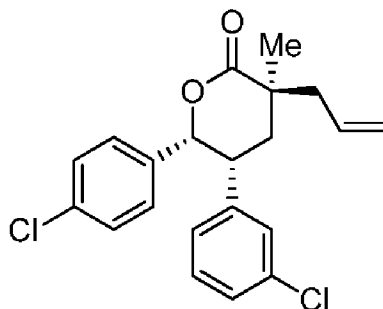


Раствор (3*S*, 5*R*, 6*R*)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-она и (3*R*, 5*S*, 6*S*)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-она (4,5 г, 13,4 ммоль) и аллилбромид (3,48 мл, 40,3 ммоль) в тетрагидрофуране (22 мл) при -35°C (баня ацетонитрил/сухой лед) обрабатывали раствором бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (1,0 М, 17,45 мл, 17,45 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до -

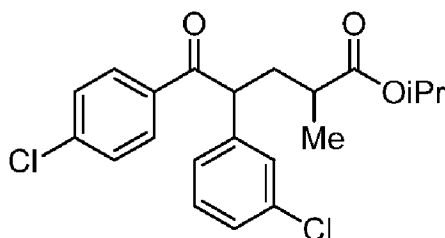
5°C на протяжении 1 часа и затем гасили 50% насыщенным хлоридом аммония. Реакцию разводили 100 мл этилацетата и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения как твердого вещества белого цвета при выдерживании в вакууме. Хиральную SFC (92% CO₂, 8% метанол (20 мМ аммиак), 5 мл/мин, колонка Phenomenex Lux-2 (Phenomenex, Torrance, CA), 100 бар (10000 кПа), 40°C, 5 минутный способ) использовали для определения, что соединение имело энантиомерное соотношение 96:4. (Основной энантиомер: указанное в заголовке соединение, время удержания=2,45 минут, 96%; неосновной энантиомер (структура не показана, время удержания=2,12 мин, 4%). Указанное в заголовке соединение перекристаллизовали прибавляя гептан (4,7 г суспендировали в 40 мл) при кипячении с обратным холодильником и по капле добавляли 1,5 мл толуола до растворения. Раствор охлаждали до 0°C. Белое твердое вещество фильтровали и промывали 20 мл холодных гептанов с получением белого порошка. Хиральная SFC (92% CO₂, 8% метанол, колонка Phenomenex Lux-2, такой же способ как описан выше) показала энантиомерное соотношение 99,2:0,8. (основной энантиомер, 2,45 мин, 99,2%; неосновной энантиомер: 2,12 мин, 0,8%)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м. ч.): 7,24 (ддд, J=8,0, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,20-7,15 (ряд м, 3H), 6,91 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,78 (ш д, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (м, 2H), 5,84 (ддт, J=17,6, 10,2, 7,4 Гц, 1H), 5,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,21-5,13 (ряд м, 2H), 3,82 (дт, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 2,62 (ABX J_{AB}=13,7 Гц, J_{AX}=7,6 Гц, 1H), 2,53 (ABX, J_{AB}=13,9 Гц, J_{BX}=7,2 Гц, 1H). 1,99 (дд, J=14,1, 11,9 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J=13,9, 3,9, 1,2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц, δ м. ч.): 175,9, 140,2, 134,5, 134,3, 134,0, 132,2, 129,8, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 126,4, 119,9, 83,9, 44,5, 42,4, 40,7, 31,8, 26,1. МС (ЭСИ)=375,2 [М + Н]⁺. ИК=1730 см⁻¹. [α]_D (24°C, c=1,0, CH₂Cl₂)=-191°. Тпл. 111-114°C.

Альтернативный путь получения (3*S*,5*R*,6*R*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-она



Стадия 1: изопропил 4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноат

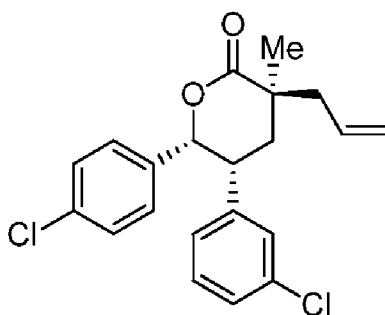


Раствор 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)этанона (Стадия А) (67,4 кг, 255 моль) в THF (325 л) азеотропно сушили до получения содержания воды по Карлу-Фишеру 0,05% масс. К раствору добавляли метилметакрилат (25,8 кг, 257 моль) и смесь нагревали до 45°C. На протяжении 30 минут добавляли раствор трет-бутоксидка калия (20% масс. в THF, 14,3 кг, 25 моль) и смесь перемешивали на протяжении 6 ч. Смесь охлаждали до 10°C и меньше чем за 5 минут добавляли водный раствор моногидрата лимонной кислоты (20% масс., 35 л). Добавляли изопропилацетат (400 л) и водный раствор хлорида натрия (20% масс., 300 л). Смесь перемешивали на протяжении 15 минут и фазы разделяли. Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении, получая дистиллят в объеме 560 л, к которому одновременно добавляли изопропанол (350 л) и получали раствор метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноата в изопропаноле (54% масс., общая масса раствора 140 кг). Раствор имел содержание воды 0,01% масс. по Карлу Фишеру. К раствору добавляли еще изопропанол (420 л) и серную кислоту (53 кг, 535 моль). Смесь

нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали на протяжении 12 ч, в это время отгоняли 200 л растворителя и к смеси добавляли 200 л свежего изопропанола. Смесь охлаждали до 20°C и добавляли воду (180 л) на протяжении 30 минут. Добавляли изопропилацетат (270 л) и смесь перемешивали на протяжении 30 минут. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали изопропилацетатом (100 л). Объединенные органические фазы промывали водой (200 л) четыре раза. Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении, получая дистиллят объемом 500 л, к которому одновременно добавляли изопропанол (50 л) и получали раствор изопропил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноата в изопропаноле (60% масс., общая масса раствора 134 кг). Раствор имел содержание воды 0,02% масс. по Карлу Фишеру. Указанный в заголовке материал получали с общим выходом 81% как приблизительно 1:1 смесь диастереомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м. ч.): 7,70-7,80 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,00-7,18 (ряд м, 4H), 4,78-4,96 (м, 1H), 4,42-4,50 (м, 1H), 2,02-2,30 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 1H), 0,99-1,19 (м, 15H).

Стадия 2. (3*S*, 5*R*, 6*R*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он

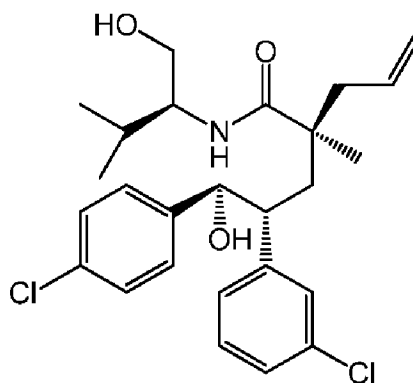


К дегазированному раствору изопропил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноата в изопропаноле (60% масс., общая масса раствора 252 кг, 151 кг изопропилового эфира исходного материала, 385 моль) добавляли дегазированный изопропанол (900 л) и трет-бутоксид калия (13 кг, 116 моль). Отдельно получали дегазированный раствор (S)-RUCY®-XylBINAP

(также известный как $\text{RuCl}[(\text{S})\text{-диапена}][(\text{S})\text{-ксилбинап}]$ (230 г, 0,2 моль, катализатор, Takasago International Corporation, Rockleigh, NJ) в изопропанол (25 л). Смесь промывали четыре раза водородом при 5 бар (500 кПа) и перемешивали при 20°C на протяжении 5,5 ч. Давление водорода убрали и смесь дегазировали азотом. К смеси добавляли тетрагидрофуран (460 л). Раствор гидроксида лития (24 кг, 576 моль) в воде (305 л) добавляли к реакционной смеси на протяжении 40 минут и полученную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 24 ч. К смеси на протяжении 2 ч добавляли раствор концентрированной хлористоводородной кислоты (79,3 кг, 11,4 М, 740 моль) в воде (690 л). Добавляли толуол (580 л), смесь перемешивали на протяжении 30 минут и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали толуолом (700 л). Объединенные органические слои промывали водным раствором хлорида натрия (25% масс., 700 кг). Органическую фазу перегоняли при атмосферном давлении и 100°C до получения объема дистиллята 2700 л, к которому одновременно добавляли толуол (800 л). Менее чем 0,05% масс. изопропанола или воды (по Карлу Фишеру) оставалось в смеси после этой замены растворителя. К толуольному раствору на протяжении 2 ч добавляли карбонилдиимидазол (59 кг, 365 моль) и смесь перемешивали при 20°C на протяжении еще двух часов. Смесь охлаждали до 10°C и на протяжении 1 ч добавляли раствор ортофосфорной кислоты (72 кг, 545 моль) в воде (400 л), поддерживая в это время температуру смеси ниже 20°C. Смесь перемешивали на протяжении 30 минут, фазы разделяли и органический слой промывали водным раствором хлорида натрия (25% масс., 484 кг). Толуол (400 л) отгоняли при атмосферном давлении и 110°C. После охлаждения раствора до 20°C, добавляли тетрагидрофуран (500 л) и измеренное содержание воды по Карлу-Фишеру было 0,03% масс. Раствор продукта охлаждали до -10°C и добавляли раствор аллилбромид (66,8 кг, 552 моль) в тетрагидрофуране (50 л). На протяжении 6 ч добавляли раствор гексаметилдисилазида лития в толуоле (255 кг, 26% масс., 492

моль) и смесь перемешивали при -10°C на протяжении 1 ч. Смесь нагревали до 0°C и добавляли водный раствор ортофосфорной кислоты (40% масс., 400 моль) на протяжении 3 ч. Смесь нагревали до 20°C . Добавляли воду (200 л) и дихлорметан (400 л). Смесь перемешивали на протяжении 15 минут и фазы разделяли. Раствор перегоняли при атмосферном давлении и 100°C до получения объема дистиллята 1350 л и содержания остаточного толуола в смеси 9,8% масс.. Смесь охлаждали до 70°C . Добавляли диизопропиловый эфир (85 л), воду (26 л) и изопропанол (65 л). Смесь охлаждали до 35°C , перемешивали на протяжении 9 ч, охлаждали до 30°C и фильтровали. Фильтрованный материал промывали три раза гептаном (80 л). Твердые вещества сушили при 55°C на протяжении 48 часов с получением 90,1 кг (3*S*, 5*R*, 6*R*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-она с общим выходом 63%. Хиральная ВЭЖХ показала энантиомерное соотношение 99,95:0,05.

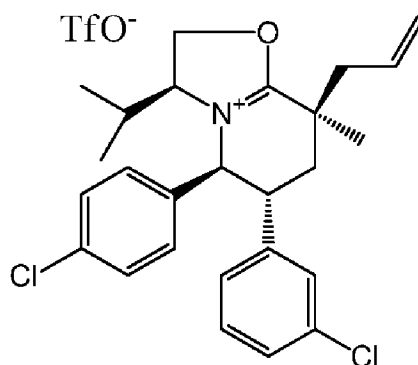
Стадия Е. (3*S*)-2-((2*R*, 3*R*)-2-(3-Хлорфенил)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-*N*-((*S*)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-метилпент-4-енамид



(3*S*, 5*R*, 6*R*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он (113 г, 300,0 ммоль) объединяли с (*S*)-2-амино-3-метилбутан-1-олом (93 г, 900,0 ммоль) и суспензию нагревали при 100°C на протяжении 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили этилацетатом

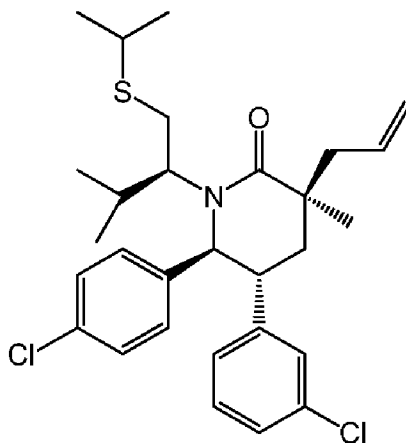
(1000 мл) и промывали 1N хлористоводородной кислотой (2X), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения как белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия F. (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия трифторметансульфонат



Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (57 мл, 339 ммоль) добавляли по капле на протяжении 60 минут через воронку к раствору (*S*)-2-((2*R*, 3*R*)-2-(3-хлорфенил)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-*N*-((*S*)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-метилпент-4-енамида (73,7 г, 154 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (78 мл, 678 ммоль) в дихлорметане (700 мл) при -50°C. Реакционную смесь перемешивали при -50°C на протяжении еще одного часа и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединения как красноватое твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия G. (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилтио)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он



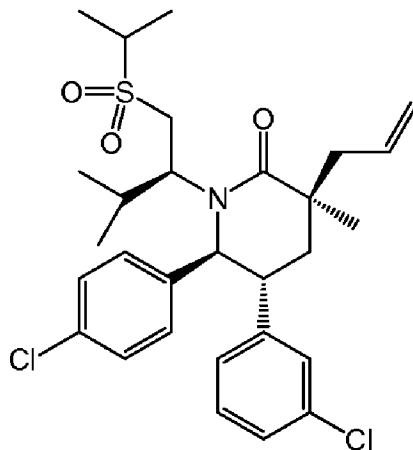
(3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия трифторметансульфонат (736 мг, 1,242 ммоль) взвешивали в высушенной в печи 50 мл колбе грушевидной формы и растворяли в 20 мл сухого толуола. Тoluол удаляли в вакууме для удаления следовых количеств воды в твердом веществе. Процесс дважды повторяли и полученный остаток сушили в большом вакууме.

Получали раствор изопропилсульфида натрия путем добавления 2-метилпропан-2-олата калия (3,0 мл, 3,00 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) к раствору пропан-2-тиола (331 мг, 4,35 ммоль) в 8 мл диметилформамида, который был получен под азотом и охлажден до 0°C. Раствор сульфида оставляли перемешиваться при комнатной температуре на пять минут и охлаждали до 0°C. Сухой (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия трифторметансульфонат (736 мг, 1,242 ммоль) растворяли в диметилформамиде (общий объем 8 мл) и переносили (3 порциями) с помощью шприца к раствору сульфида на протяжении 5 минут. Через 5 минут, ледяную баню удаляли и бледно-оранжевый раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры.

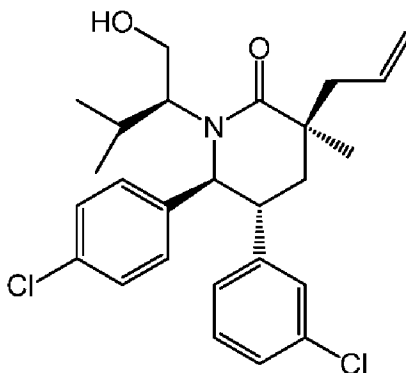
После перемешивания на протяжении ночи, смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Водную фазу насыщали хлоридом натрия и подвергали обратной экстракции три раза. Объединенные органические фазы дважды

промывали насыщенным бикарбонатом натрия, дважды насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (80 г колонка, градиент элюирования от 0% до 50% этилацетата в гексанах).

Способ получения



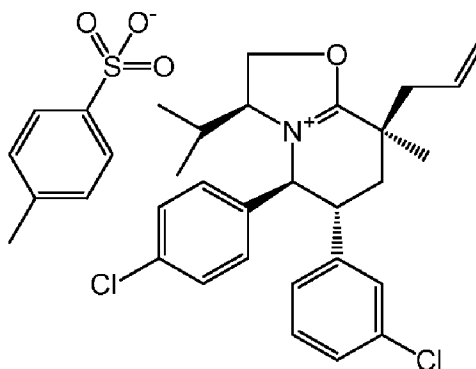
Стадия А. (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он



Гидрат гидроксида лития (64,6 г, 1540 ммоль) добавляли порциями на протяжении 5 минут к раствору (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия трифторметансульфоната (Стадия F, выше), растворенного в тетрагидрофуране (500 мл) и воде (300 мл). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре 1 час и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (приб. 1,3 л) и слои разделяли. Органический слой промывали 1N хлористоводородной кислотой (охлажденной льдом, с количеством хлористоводородной кислоты достаточным для протонирования и удаления любого оставшегося 2,6-диметилпиридина (300 мл × 2)), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1500 г колонка, градиент элюирования от 0% до 50% этилацетата в гексанах. Продукт также кристаллизовали из циклогексана.

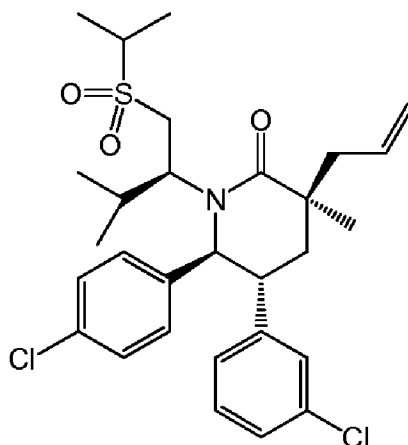
Стадия В. (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия 4-метилбензолсульфонат



(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (49,77 г, 98 ммоль) переносили в 1000 мл колбу содержащую гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (19,27 г, 101 ммоль) и мешалку. Реагенты суспендировали в толуоле (230 мл). Колбу оснащали насадкой Дина-Старка и обратным холодильником и перемешиваемую смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником на предварительно нагретой бане. Через 1 час, растворитель осторожно удаляли в вакууме и полученный остаток дополнительно сушили в высоком вакууме. Указанное в заголовке соединение переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия С. (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-

хлорфенил) -1- ((*S*) -1- (изопропилсульфонил) -3-метилбутан-2-ил) -3-метилпиперидин-2-он

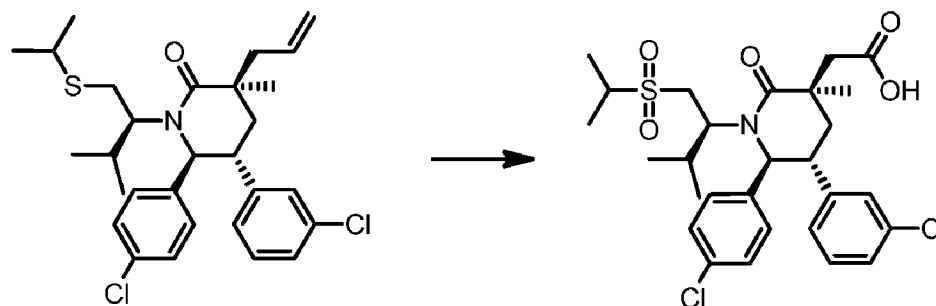


(*3S, 5S, 6R, 8S*) -8-аллил-6- (3-хлорфенил) -5- (4-хлорфенил) -3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия 4-метилбензолсульфонат, сухой порошок карбоната калия (26,9 г, 195 ммоль) и пропан-2-тиол (14 мл, 150 ммоль) добавляли одновременно с 200 мл свежeproмытого диметилформамида. Смесь нагревали по аргоном при 50°C. Через около 21 час, раствор мета-хлорпербензойной кислоты (68,2 г, массовая чистота 77%, в 100 мл диметилформамида) переносили в капельную воронку и быстро добавляли к перемешиваемой смеси, в то время как колба была погружена в баню со льдом. Через 5 минут, полученный желтый раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 10 минут, добавляли еще мета-хлорпербензойную кислоту (12 г, 77% мас.%) как твердое вещество и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения, смесь выливали в этилацетат и промывали 1 М гидроксидом натрия (500 мл) и затем выливали на лед. Водную фазу подвергали обратной экстракции три раза и промывали еще 1 М NaOH (500 мл, также выливали на лед). Водный слой промывали один раз этилацетатом и органические слои объединяли. Тиосульфат натрия (1 М в воде, 250 мл) добавляли к органическим слоям в большой колбе Эрленмеера и смесь перемешивали двадцать минут. Органическую фазу снова промывали тиосульфатом натрия (1 М в воде, 250 мл) и смесь оставляли стоять на выходные.

Органические растворы концентрировали до ок. 500 мл, затем последовательно промывали 10% водной лимонной кислотой, 1 М гидроксидом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью колоночной флеш хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 50% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения как твердого вещества белого цвета.

Синтез Соединения А (Синтез А)

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота



Тригидрат хлорида рутения (III) (22 мг, 0,084 ммоль) и периодат натрия (1,12 г, 5,24 ммоль) добавляли к смеси (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилтио)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (390 мг, 0,752 ммоль) в ацетонитриле (4,0 мл), тетрахлористом углероде (4,0 мл) и воде (6,0 мл). Полученную темно-коричневую смесь интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении ночи. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли, промывали этилацетатом. Фильтрат разделяли между 2 М HCl и этилацетатом. Водную фазу дважды подвергали обратной экстракции этилацетатом и объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме до остатка, который очищали флеш хроматографией (40 г колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 15% изопропанола в

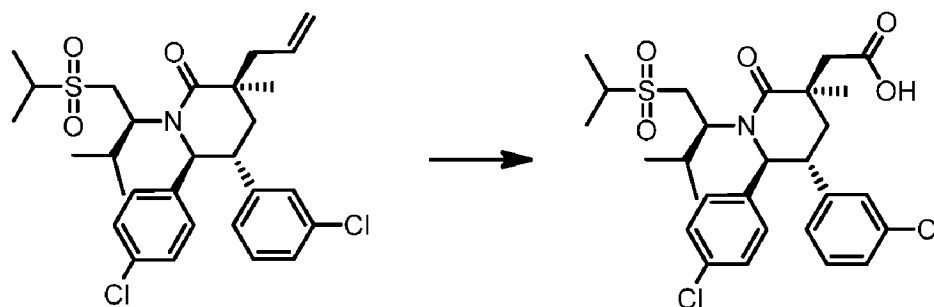
гексанах). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, удаляли растворитель, растворяли в минимальном количестве АСН/вода, замораживали и лиофилизировали с получением белого порошка.

Затем, смесь (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилтио)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (388 мг, 0,748 ммоль), тригидрата хлорида рутения (III) (19,56 мг, 0,075 ммоль) и периодата натрия (1,15 г, 5,38 ммоль) в ацетонитриле (4 мл), тетрахлористом углероде (4,00 мл) и воде (4,00 мл) интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды. Через четыре часа, смесь фильтровали через слой диатомовой земли и фильтрат разделяли между этилацетатом и 2 М HCl. Водную фазу дважды подвергали обратной экстракции этилацетатом и объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме до остатка. Остаток очищали флеш-хроматографией (40 г колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 15% изопропанола в гексанах). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и объединяли с твердым веществом, полученным в предыдущем эксперименте. Объединенный материал растворяли в минимальном количестве ацетонитрил/вода, замораживали и лиофилизировали на протяжении ночи с получением белого твердого вещества.

Полученная порошковая рентгенограмма согласовалась с аморфной формой (Фиг. 2).

Синтез Соединение А (Синтез В)

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил) уксусная кислота



Периодат натрия (2,85 г, 13,32 ммоль) и тригидрат хлорида рутения (III) (0,049 г, 0,189 ммоль) добавляли к смеси (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (1,73 г, 3,14 ммоль) в ацетонитриле (18 мл), тетрахлористом углероде (18 мл) и воде (27 мл). Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре на протяжении 25 часов. Смесь разводили 2М HCl и фильтровали через слой диатомовой земли и промывали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал дважды очищали флеш хроматографией (120 г силикагеля, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах; 120 г колонка, градиент элюирования от 0% до 15% изопропанола в гексанах). Его очищали еще раз флеш хроматографией (220 г силикагеля; градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах, 45 минут) используя способ, в котором чистейшие фракции концентрировали и оставляли, в смешанные фракции объединяли и повторно подвергали хроматографии.

Затем смесь (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (4,1 г, 7,45 ммоль), тригидрата хлорида рутения (III) (0,120 г, 0,459 ммоль) и периодата натрия (6,73 г, 31,5 ммоль) в ацетонитриле (40 мл), тетрахлористом углероде (40 мл) и воде (60 мл) интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении 23 часов. Реакцию разводили добавляя 2 М водную HCl и фильтровали через слой диатомовой

земли, хорошо промывали этилацетатом. Большую часть органических веществ удаляли в вакууме. Неочищенный продукт экстрагировали в этилацетат, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до остатка, который очищали дважды флеш хроматографией (330 г колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах; 330 г колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах) с получением почти белой пены. Материал очищали флеш хроматографией еще три раза (220 г колонка с силикагелем; градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах, 45 минут) используя способ, в котором чистейшие фракции концентрировали и оставляли, а смешанные фракции объединяли и повторно подвергали хроматографии.

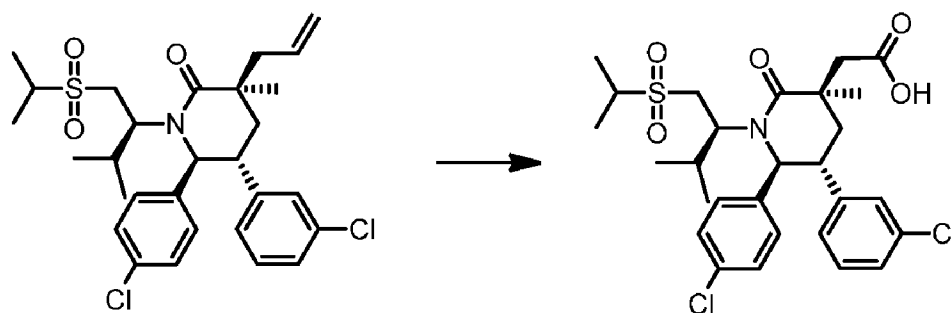
Смешанные фракции с двух экспериментов объединяли и очищали еще дважды флеш хроматографией (220 г колонка с силикагелем; градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах, 45 минут) и снова чистые фракции оставляли.

Все чистые фракции объединяли, концентрировали в вакууме, растворяли в минимальном количестве ацетонитрил/вода и лиофилизировали.

Порошковая рентгенограмма согласовалась с аморфной формой (Фиг. 2).

Синтез Соединение А (Синтез С)

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил) уксусная кислота



(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (5,05 г, 9,17 ммоль) взвешивали в 500 мл круглодонной колбе содержащей большую мешалку и 2,04 г перйодата натрия (2,04 г). Смесь разводили тетрахлористым углеродом (52 мл), ацетонитрилом (52 мл) и водой (78 мл). Колбу погружали в баню с водой комнатной температуры и внутреннюю температуру контролировали цифровой термопарой.

Одной порцией добавляли гидрат хлорида рутения (около 50 мг). Внутренняя температура поднималась до 22°C, затем в баню добавляли лед для охлаждения смеси. Через 3 минуты добавляли еще гидрат хлорида рутения (25 мг). После перемешивания в общей сложности на протяжении 30 минут, медленно с 15 минутными интервалами добавляли три порции перйодата натрия (2,08 г, 2,07 г и 2,08 г). Температуру поддерживали ниже 19°C и быстро добавляли лед к бане, если внутренняя температура начинала повышаться. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении ночи. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли и остаток на фильтре обильно промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и разделяли между 2 М HCl (100 мл) и этилацетатом (200 мл).

Два раунда колоночной флеш хроматографии (330 г силикагеля, затем 220 г силикагеля, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах) обеспечивали указанное в заголовке соединение. Порцию этого материала лиофилизировали с ацетонитрилом и водой. Менее чистые фракции повторно очищали с помощью двух дополнительных раундов колоночной флеш хроматографии (220 г, затем 330 г колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах). Более чистые фракции с двух процессов объединяли, концентрировали в вакууме и лиофилизировали с ацетонитрилом и водой с получением указанного в заголовке соединения.

Порошковая рентгенограмма согласовалась с аморфной формой (Фиг. 2).

Три синтеза описанных выше дают аморфное соединение А.

Кристаллическая форма не образуется. Предпринятые попытки кристаллизовать аморфное соединение в описанной выше методике (Синтез С) сведены в Таблице 1А, ниже.

Таблица 1А

Масса Соеди- нения А (мг)	Объем раство- рителя (мл)	Состав растворителя	Условия	Наблюдения
7,5	1,0	Вода/этанол (90/10 об/об))	Суспензия при комнатной температуре	Аморфное согласно XRPD после 2 месяцев
8,0	1,0	Вода/ диметилформамид (90/10 (об/об))	Суспензия при комнатной температуре	Аморфное согласно XRPD после 2 месяцев
8,7	1,0	Гептан/толуол (98/2 (об/об))	Суспензия при комнатной температуре	Аморфное согласно XRPD после 2 месяцев
8,7	1,0	Гептан/метил-т- бутиловый эфир (98/2 (об/об))	Суспензия при комнатной температуре	Аморфное согласно XRPD после 2 месяцев
9,5	1,0	Циклогексан/ толуол (98/2 (об/об))	Суспензия при комнатной температуре	Аморфное согласно XRPD после 27 дней
10,5	1,0	Циклогексан/ метил-т- бутиловый эфир (98/2 (об/об))	Суспензия при комнатной температуре	Аморфное согласно XRPD после 27 дней

Аморфное соединение, полученное с помощью описанной выше методики (Синтез С), использовали в исследовании полиморфа с высокой пропускной способностью (ВПС). Исходный материал был

аморфным согласно с XRPD. В форме эксперимента-скрининга, из 192 исследованных условий наблюдался только 1 кристаллический образец представляющий одну форму, показанную на Фиг. 5 (соединение А кристаллическая Форма 2). Форма, идентифицированная с помощью скрининга ВПС, не согласовалась с кристаллическим безводным соединением А.

Загруженное количество соединения было около 8 мг/лунку. Аморфное соединение А (Синтез С) распределяли в каждую лунку 96-луночных стеклянных бутылочек штатива. Твердые образцы в бутылочках затем переносили в 96-луночный кристаллизационный исходный планшет.

Исходя из конструкции библиотеки, кристаллизационные растворители вносили в исходный планшет (960 мкл/бутылочку) (Таблица 1 и Таблица 2). После добавления растворителя, исходный планшет обрабатывали ультразвуком на протяжении 30 минут, затем нагревали при 55°C при перемешивании на протяжении 30 минут и выдерживали при 25°C без перемешивания на протяжении 30 минут. Поддерживая температуру на 25°C, растворители в исходном планшете отсасывали и фильтровали в фильтровальный планшет. Фильтрат затем отсасывали и распределяли в три кристаллизационных планшета (упаривание, осаждение, охлаждение). После завершения 96-луночного фильтрования, исходный планшет перемешивали при 25°C на протяжении 8 часов. Планшет для упаривания (200 мкл/лунку фильтрата) оставляли открытым при температуре окружающей среды на 24 часа. Закрытый планшет для осаждения (150 мкл/лунку фильтрата вводили в предварительно введенный 150 мкл антирастворитель; или воду, или гептан (Таблица 1)) охлаждали линейно от 25°C до 5°C на протяжении 8 часов и выдерживали при 5°C на протяжении 8 часов. Работу с закрытым планшетом для охлаждения (300 мкл/лунку фильтрата) начинали при 25°C, охлаждали до 5°C на протяжении 8 часов и выдерживали при 5 °C на протяжении еще 8 часов. В конце кристаллизации, планшеты для осаждения и охлаждения центрифугировали при 5°C на протяжении 10 мин при 1500 об/мин, и надосадочную жидкость каждой лунки обоих планшетов отсасывали и отбрасывали. Перед разборкой каждого из 4 планшетов для сбора

образцов кристаллов в их 96-луночных стеклянных планшетах, фитильную бумагу опускали на дно каждой лунки, для высушивания образца.

Таблица 1

Таблица введенных растворителей для скрининга ВПС. Все смеси растворителей являются (об/об)

	7	8	9	10	11	12
Антирастворитель	Вода	Вода	Вода	Вода	Гептан	Гептан
	DCE/Гептан (5/95)	DCE/гептан (10/90)	Толуол/гептан (5/95)	MTBE/гептан (5/95)	THF/гептан (20/80)	THF.гептан (40/60)
	THF/Гептан (5/95)	THF/гептан (10/90)	Толуол/гептан (10/90)	MTBE (10/90)	DMF/гептан (20/80)	DMF/гептан (40/60)
	IPAc/Гептан (5/95)	IPAc/гептан (10/90)	Уксусная кислота	MEK/гептан (5/95)	Ацетон/гептан (20/80)	Ацетон/гептан (40/60)
	IPA/Гептан (5/95)	IPA/гептан (10/90)	Гептан	MEK/гептан (10/90)	Ацетонитрил/ гептан (20/80)	Ацетонитрил/ гептан (40/60)
	DCE/ циклогексан (5/95)	DCE/ циклогексан (10/90)	Толуол/ циклогексан (5/95)	MTBE/ циклогексан (5/95)	Этанол/ циклогексан (20/80)	Этанол/ циклогексан (40/60)
	THF/ циклогексан (5/95)	THF/ циклогексан (10/90)	Толуол/ циклогексан 10/90)	MTBE/ циклогексан (10/90)	IPA/ циклогексан (20/80)	IPA/ циклогексан (40/60)
	IPAc/ циклогексан (5/95)	IPAc/ циклогексан (10/90)	Уксусная кислота	MEK/ циклогексан (5/95)	NMP/ циклогексан (20/80)	NMP/ циклогексан (40/60)

	IPA/ циклогексан (5/95)	IPA/ циклогексан (10/90)	циклогексан	MEK/ циклогексан (10/90)	вода	0,01M NaOH в воде
--	-------------------------------	--------------------------------	-------------	--------------------------------	------	----------------------

Получали изображения двойного лучепреломления для каждой лунки из четырех 96-луночных планшетов с использованием кросс-поляризованной светооптической микроскопии. Порошковые рентгенограммы снимали на рентгеновской дифракционной системе Bruker D8 Discover оснащенной системой моторизованного перемещения образца μz и дифракционной системой с общим площадным детектором (GADDS). Твердые образцы располагали на плоской стеклянной пластине и для каждого образца сканировали площадь 1 мм^2 в колебательного режима в течение 3 минут от 5° до $48^\circ 2\theta$ используя излучение $\text{CuK}\alpha$ (40 кВ, 40 мА) через графитовый монохроматор и коллиматор с отверстием 0,5 мм. Кроме того, исследуемые пластины исходного материала, были также проанализированы с помощью этого устройства и способа.

Кроме того, были проведены эксперименты кристаллизации ВПС с использованием оснований в качестве добавок. Добавляли стехиометрические количества CH_3OK , CH_3ONa , Tris и гидроксида аммония как MeOH растворы, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, лизин, диэтаноламин и диэтиламин добавляли как водные растворы и растворители упаривали в сильном потоке азота перед введением растворителя.

Исходя из конструкции библиотеки, кристаллизационные растворители вносили в исходный планшет (960 мкл/лунку). После добавления растворителя, исходный планшет обрабатывали ультразвуком на протяжении 30 минут, затем нагревали при 55°C при перемешивании на протяжении 30 минут и выдерживали при 25°C без перемешивания на протяжении 30 минут. Поддерживая температуру на 25°C , растворители в исходном планшете отсасывали и фильтровали в фильтровальный планшет. Фильтрат затем отсасывали и распределяли в три кристаллизационных планшета (упаривание, осаждение, охлаждение). После завершения 96-луночного фильтрования, исходный планшет перемешивали при 25°C на протяжении 8 часов. Планшет для упаривания (200 мкл/лунку фильтрата) оставляли открытым при температуре окружающей среды на 24 часа. Закрытый планшет для осаждения (150 мкл/лунку фильтрата вводили в предварительно введенные 150 мкл антирастворителя) охлаждали линейно от 25°C до 5°C на

протяжении 8 часов и выдерживали при 5°C на протяжении 8 часов. Работу с закрытым планшетом для охлаждения (300 мкл/лунку фильтрата) начинали при 25°C, охлаждали до 5°C на протяжении 8 часов и выдерживали при 5°C на протяжении еще 8 часов. В конце кристаллизации, планшеты для осаждения и охлаждения центрифугировали при 5°C на протяжении 10 мин при 1500 об/мин и надосадочную жидкость каждой лунки обоих планшетов отсасывали и отбрасывали. Перед разборкой каждого из 4 планшетов для сбора образцов кристаллов в их 96-луночных стеклянных планшетах, фитильную бумагу опускали на дно каждой лунки, чтобы обеспечить сухость образца.

Ни один из этих экспериментов не обеспечил получение каких-либо кристаллических солей. Семь (7) образцов обеспечили кристаллическую форму согласующуюся с порошковой рентгенограммой на Фиг. 4 (кристаллическая форма 1 соединения А). Все кристаллические образцы наблюдаемые в этой части исследования обрабатывали путем упаривания. Образцы упаривали из IPA с CH₃OK, из MeCN с Tris, из THF/H₂O (90/10) с лизином, из IPA с лизином, из THF/вода (90/10) с диэтаноломином, с MeCN с диэтаноломином, и из толуол/MeOH (50/50) с диэтаноломином, получая кристаллические образцы, которые согласовались с кристаллической Формой 1 Соединения А согласно порошковой рентгенограмме.

Таблица 2

Таблица введенных растворителей для скрининга ВПС. Все смеси растворителей являются (об/об)

		1	2	3	4	5	6
	Проти- воион\ Анти- раство- ритель	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан
А	Аммиак	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)

B	CH ₃ OK	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
C	CH ₃ ONa	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
D	Ca(OH) ₂ (0,5 экв.)	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
E	Tris	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
F	Лизин	THF	THF/H ₂ O (90/10)	EtOH/ H ₂ O (90/10)	MeCN	IPA	MeCN/H ₂ O (90/10)
G	Диэтанол- ламин	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
H	Диэтил- ламин	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол /MeOH (50/50)

Исследования кристаллизации

Эксперимент 1

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг) помещали в 13 мм пробирку для тестирования и добавляли 1 мл 40% этанола в воде при комнатной температуре. Материал не растворялся даже после нагревания с обратным холодильником. Добавляли еще 2 мл 40% этанола в воде и материал все еще полностью не растворялся после нагревания с обратным холодильником. По капле добавляли этанол до полного перехода материала в раствор. Раствор медленно охлаждали. Материал выпадал в виде масла при достижении комнатной температуры.

Эксперимент 2

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг) помещали в 13 мм пробирку для тестирования и растворяли в 1 мл этанола и нагревали с обратным холодильником. По капле добавляли воду до помутнения, которое образовывалось при добавлении, и исчезало через несколько секунд (прибавляли в общей сложности 1 мл воды). Раствор медленно охлаждали. Материал выпадал в осадок в виде масла при достижении комнатной температуры. Добавляли еще этанол (0,2 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником. Материал выпадал осадок в виде масла при медленном охлаждении до комнатной температуры. Добавляли еще этанол (0,2 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником. Смесь не превращалась в масло после охлаждения до комнатной температуры, но кристаллы не образовывались. После 1,5 часов при комнатной температуре раствор помещали в холодильник и материал выпадал в осадок в виде масла.

Эксперимент 3

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг, белая пена) помещали в 13 мм пробирку для тестирования и добавляли 1 мл 60% этанола в воде при комнатной температуре. Пена или полностью растворялась, или по большей части растворялась и затем выпадала в осадок как твердое вещество белого цвета. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией. Анализ показал, что твердое вещество было более чистым нежели исходный материал. 2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг, белая пена) помещали в 13 мм пробирку для тестирования и добавляли 1 мл 60% этанола в воде. Смесь перемешивали при комнатной температуре во время добавления и материал быстро растворялся и затем выпадал в осадок как твердое вещество белого цвета. Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником до растворения материала и медленно охлаждали до комнатной температуры. После

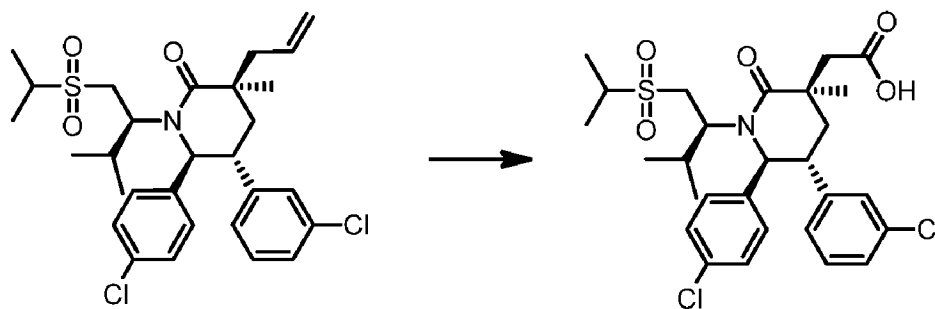
перемешивания на протяжении ночи при комнатной температуре, кристаллы не образовывались. В раствор вносили затравку, полученную в предыдущем эксперименте, и немедленно образовывалось твердое вещество. Кристаллы собирали вакуумной фильтрацией и промывали холодным раствором 60% этанола в воде с получением белого кристаллического вещества. Анализ показал дополнительное улучшение чистоты и рентгеновская дифракция показала, что материал был кристаллическим. Порошковая рентгенограмма согласовывалась с этанолятом Соединения А (Фиг. 6).

Эксперимент 4

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг, белая пена) помещали в 13 мм пробирку для тестирования и добавляли 0,75 мл 60% этанола в воде. Смесь перемешивали при комнатной температуре во время добавления и через несколько минут пена превращалась в белое кристаллическое вещество. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником, медленно охлаждали до комнатной температуры без перемешивания. Через несколько дней образовывались большие кристаллы. Их собирали вакуумной фильтрацией, получая указанное в заголовке соединение как бесцветные иглы. Получали рентгеновскую структуру одного кристалла и она согласовывалась с этанолятом соединения А (Фиг. 6).

Синтез этанолята Соединения А

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота



(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (86,8 г, 158 ммоль) растворяли в ацетонитриле (300 мл) и этилацетате (300 мл) и переносили в 2 л 3-горлую колбу Мортонa. Добавляли воду (450 мл). Колбу оснащали термopарой и магнитной мешалкой и затем погружали в баню с водой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,782 г, 3,47 ммоль) после чего добавляли перйодат натрия (33,75 г). Температура повышалась с 17°C до 22°C. Через 35 минут, добавляли вторую аликвоту перйодата натрия (33,75 г) и температура повышалась с 21°C до 25°C. Через 38 минут, добавляли третью аликвоту перйодата натрия (33,75 г) и температура повышалась с 22°C до 28°C за 12 минут. В водяную баню добавляли лед и смесь охлаждали один раз (около 8 минут), добавляли третью аликвоту перйодата натрия (35 г). Температура повышалась с 21°C до 25°C. После перемешивания при комнатной температуре на протяжении ночи, добавляли перйодат натрия (20 г) и через 4 часа добавляли другую аликвоту перйодата натрия (20 г). Через один час, смесь перемешивали при комнатной температуре с помощью верхней мешалки. Затем реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера и остаток на фильтре промывали этилацетатом. Остаток сушили на протяжении ночи в аппарате вакуумной фильтрации.

Материал добавляли в большую разделительную воронку с водой (1 л) и этилацетатом (500 мл). Добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл). Через 5 часов, фазы разделяли и органическую фазу промывали 10% раствором бисульфата натрия. После стояния на протяжении ночи, фазы разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л). Через

30 минут органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 50% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение как белую пену.

Полученную 2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту растворяли в этаноле и переносили в 500 мл грушевидную колбу. Растворитель удаляли в вакууме с получением белого твердого вещества. Добавляли раствор 60% этанола в воде (360 мл) и смесь нагревали до 90°C с растворением всего материала. Раствор медленно охлаждали и вносили затравку при 50°C, 45°C и 40°C используя около 5 мг кристаллического продукта, но материал растворялся. В раствор вносили затравку при 37°C используя около 5 мг кристаллического продукта и материал не растворялся. Материал медленно охлаждали до комнатной температуры и помещали в холодильник на ночь. Кристаллы собирали вакуумной фильтрацией через воронку Бюхнера и промывали холодным 60% этанолом в воде (около 100 мл). Материал сушили продувая воздух через слой на фильтре на протяжении 4 часов с получением белого твердого вещества (80,6 г). Материал помещали в вакуум при комнатной температуре на два дня. Далее, материал помещали в роторный испаритель при 50°C при 15 Торр (2 кПа) на 4 часа. Его затем помещали в вакуум при 50°C на ночь. ЯМР анализ показал присутствие в образце 6% масс. этанола.

Маленькую порцию (100 мг) суспендировали в воде (0,5 мл) на протяжении ночи. Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и промывали водой с получением белого твердого вещества. ЯМР анализ показал присутствие в образце 2,9% масс. этанола. Материал повторно суспендировали в воде (0,5 мл) на протяжении ночи и собирали с помощью вакуумной фильтрации с получением белого твердого вещества. ЯМР анализ показал присутствие в образце 0,5% масс. этанола. Рентгеновская

дифракция показала, что материал стал аморфным.

Оставшийся материал нагревали при 55°C в вакууме на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры, его суспендировали в воде (250 мл) и механически перемешивали. Периодически отбирали аликвоты и измеряли содержание этанола в твердом веществе. Через 40 часов, добавляли еще воду (100 мл) и материал перемешивали при комнатной температуре на протяжении еще 4,5 дней. Материал собирали с помощью вакуумной фильтрации с получением белого гранулированного твердого вещества, которое ресуспендировали в воде (350 мл) и механически перемешивали при комнатной температуре на протяжении около 8 часов. Материал собирали с помощью вакуумной фильтрации через воронку Бюхнера с получением белого твердого вещества. Материал сушили, продувая воздух через слой на фильтре на протяжении 6 часов, и затем оставляли открытым на воздухе в вытяжке на протяжении ночи с получением белого твердого вещества, которое содержало 3,5% масс. этанола.

Ручное исследование полиморфа

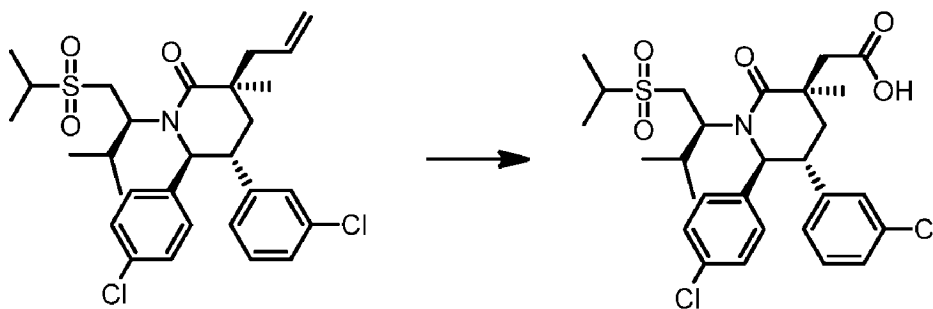
Образцы получали в соответствии со следующей общей методикой. Взвешивали около 20 мг этанолята соединения А и вносили в бутылочку размером 1 драм. В бутылочку добавляли 1 мл растворителя. Образцы суспендировали. Исследуемыми растворителями были вода/этанол (80/20, об/об), вода/этанол (70/30, об/об), вода/этанол (60/40, об/об), вода/1-пропанол (90/10, об/об), вода/1-пропанол (80/20, об/об), вода/1-пропанол (70/30, об/об), вода/ацетонитрил (95/5, об/об), вода/ацетонитрил (90/10, об/об), вода/ацетон (95/5, об/об), вода/ацетон (90/10, об/об), гептан, гептан/изопропилацетат (99/1, об/об), циклогексан, циклогексан/изопропилацетат (99/1, об/об). Наблюдения записывали в начале эксперимента и на 3, 7, 10, 13 и 19 день. Образцы анализировали с помощью XRPD на 7 и 10, 13 или 19 день. Результаты приведены в Таблице 3. XRPD согласовалась с этанолятом Соединения А (Фиг. 6), пропанольным сольватом Соединения А (Фиг. 7), кристаллическим безводным Соединением А (Фиг. 1) или аморфным Соединением А (Фиг. 2).

Таблица 3

Образец №	Растворитель	Кристалл- лическое	Форма
1	вода/этанол (80/20, об/об)	Да	Этанолят
2	вода/этанол (70/30, об/об)	Да	Этанолят
3	вода/этанол (60/40, об/об)	Да	Этанолят
4	вода/1-пропанол (90/10, об/об)	Да	Пропанольный сольват
5	вода/1-пропанол (80/20, об/об)	Да	Пропанольный сольват
6	вода/1-пропанол (70/30, об/об)	Да	Пропанольный сольват
7	вода/ацетонитрил (95/5, об/об)	Да	Кристаллическое безводное
8	вода/ацетонитрил (90/10, об/об)	Да	Кристаллическое безводное
9	вода/ацетон (95/5, об/об)	Да	Кристаллическое безводное
10	вода/ацетон (90/10, об/об)	Нет	Аморфное
11	гептан	Да	Кристаллическое безводное
12	гептан/изопропилацетат (99/1, об/об)	Да	Кристаллическое безводное
13	циклогексан	Да	Кристаллическое безводное
14	циклогексан/изопропилаце тат (99/1, об/об)	Да	Кристаллическое безводное

Синтез этанолята Соединения А

2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(
 (изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-
 оксопиперидин-3-ил) уксусная кислота



Обработали последовательно ряд партий и объединили для конечной очистки.

Партия 1:

(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (80,6 г, 146 ммоль) растворяли в ацетонитриле (280 мл) и этилацетате (280 мл) и переносили в 2 л 3-горлую колбу Мортонa. Добавляли воду (418 мл). Колбу оснащали термopарой и погружали в баню с водой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,726 г, 3,22 ммоль) после чего добавляли перйодат натрия (31,25 г). Температура поднималась от 17°C до 24°C и в баню с водой добавляли лед для контроля температуры. Через 15 минут, добавляли вторую алиkvоту перйодата натрия (31,25 г) и температура повышалась с 18°C до 20°C. Через 15 минут, добавляли третью алиkvоту перйодата натрия (31,25 г) и температура повышалась с 18°C до 25,6°C. В баню с водой добавляли еще воду. Через 10 минут, добавляли четвертую алиkvоту перйодата натрия (31,25 г). После перемешивания на протяжении двух часов добавляли перйодат натрия (15 г) и через 90 минут снова добавляли перйодат натрия (6 г). Через один час, жидкость декантировали в большую разделительную воронку. Твердый материал промывали этилацетатом (1,5 л), добавляли в разделительную воронку и промывали 10% бисульфатом натрия (1 л). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и фазы оставляли разделяться на протяжении ночи. Твердый материал повторно суспендировали в этилацетате (300 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали 10% бисульфатом натрия и

насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 50% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

Партия 2:

(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (90,4 г, 162 ммоль) растворяли в ацетонитриле (308 мл) и этилацетате (308 мл) и переносили в 2 л 3-горлую колбу Мортонa. Добавляли воду (463 мл). Колбу оснащали термopарой и механической мешалкой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,803 г, 3,56 ммоль) и реакционный сосуд погружали в баню с холодной водой. Порциями добавляли периодат натрия (первая порция: 34,0 г) и контролировали температуру, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25°C. Периодически добавляли лед к бане со льдом для помощи в контроле температуры.

После перемешивания на протяжении 12 минут, добавляли вторую порцию (39,7 г), и через 28 минут третью порцию (36,6 г), и через 13 минут четвертую порцию (35,6 г). Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и добавляли пятую порцию (15 г), и через 25 минут добавляли шестую порцию (16,5 г). Через около 15 минут, реакционную смесь декантировали в разделительную воронку, а оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом (2×1 л). Органические растворы собирали и промывали 10% бисульфатом натрия (1 л). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

Партия 3:

(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-

1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (131,8 г, 239 ммоль) растворяли в ацетонитриле (402 мл) и этилацетате (402 мл) и переносили в 2 л 3-горлую колбу Мортонa. Добавляли воду (603 мл). Колбу оснащали термopарой и механической мешалкой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (1,079 г, 4,79 ммоль) и реакционный сосуд погружали в баню с холодной водой. Порциями добавляли перйодат натрия (первая порция: 59 г), и контролировали температуру, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25°C. Периодически добавляли лед к бане со льдом для помощи в контроле температуры.

После перемешивания на протяжении 45 минут, добавляли вторую порцию (50 г), через 30 минут третью порцию (22 г), через 20 минут четвертую порцию (30 г) и через 20 минут пятую порцию (50 г). После перемешивания на протяжении двух часов добавляли шестую порцию (20 г), через 20 минут седьмую порцию (10 г) и через 20 минут восьмую порцию (10 г). Через 15 минут, реакционную смесь декантировали в разделительную воронку, а оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом (2×1 л). Органические растворы собирали и промывали 10% бисульфатом натрия (1 л). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Для удаления частиц, материал растворяли в дихлорметане, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал разделяли на две порции и каждую очищали с помощью колоночной флеш хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

Партия 4:

(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (87,3 г, 159 ммоль) растворяли в ацетонитриле (302 мл) и этилацетате (302 мл) и переносили в 2 л 3-горлую колбу Мортонa. Добавляли воду (453 мл). Колбу оснащали термopарой и механической мешалкой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,786 г, 3,49 ммоль) и реакционный сосуд погружали в баню с

холодной водой. Порциями добавляли периодат натрия (первая порция: 34,5 г) и контролировали температуру, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25°C. Периодически добавляли лед к бане со льдом для помощи в контроле температуры.

После перемешивания на протяжении 1 часа, добавляли вторую порцию (34,4 г), через 30 минут третью порцию (34,5 г) и через 30 минут четвертую порцию (34,5 г). Максимальная температура была 27°C. После перемешивания на протяжении 3,5 часов, добавляли пятую порцию (20 г), через 1 час шестую порцию (5 г). Через 15 минут, реакционную смесь декантировали в разделительную воронку, а оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом (2×1 л). Органические растворы собирали и промывали 10% бисульфатом натрия (1 л). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (0,5 л) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш хроматографии (картридж Biotage SNAP, 1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 50% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение. Загрязненные фракции повторно очищали с помощью колоночной флеш хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

Партия 5:

Загрязненные фракции с Партий 1-4 повторно очищали с помощью множества повторов колоночной флеш хроматографии (количество силикагеля изменялось от 330 г до 1,5 кг, градиент элюирования от 0% до 20% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

Конечная очистка:

Материал с Партий 1-5 объединяли с порцией материала с другого синтеза, 18 г. 2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (400 г) растворяли в этаноле и концентрировали в вакууме с получением белого

кристаллического вещества. Добавляли раствор 60% этанола в воде (1900 мл) и смесь нагревали до 80°C вращая в это время на роторном испарителе при атмосферном давлении. После растворения материала, раствор медленно охлаждали при одновременном механическом перемешивании в колбе. Через 3 часа, температуру снижали до 50°C и к материалу добавляли кристаллическую затравку 2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты. Твердое вещество полностью растворялось. Через 30 минут, в раствор повторно вносили затравку (45°C) и материал начинал медленно кристаллизоваться. Смесь охлаждали до комнатной температуры и ее помещали в холодильник на ночь. Кристаллы собирали с помощью вакуумной фильтрации через воронку Бюхнера. Остаток на фильтре промывали охлажденным льдом 60% этанолом в воде и сушили в вакууме на воронке Бюхнера с получением белого твердого вещества. ЯМР анализ показал присутствие 7,8% масс. этанола (1 молярный эквивалент). К твердому веществу добавляли воду (деионизированная и фильтрованная (система фильтрации Milli-Q, EMD Millipore, Billerica, MA)) и смесь механически перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Периодически отбирали аликвоты для измерения содержания этанола в твердом веществе. Через три дня, материал фильтровали через воронку Бюхнера используя вакуум, промывали водой (деионизированная и фильтрованная как описано выше) и сушили прикладывая вакуум к остатку на фильтре на протяжении 3 часов. Остаток на фильтре сушили на воздухе на протяжении двух дней в воронке, затем его переносили в 2 л колбу как твердое вещество белого цвета и сушили в вакууме на протяжении ночи. ЯМР анализ показал присутствие 6,2% масс. этанола.

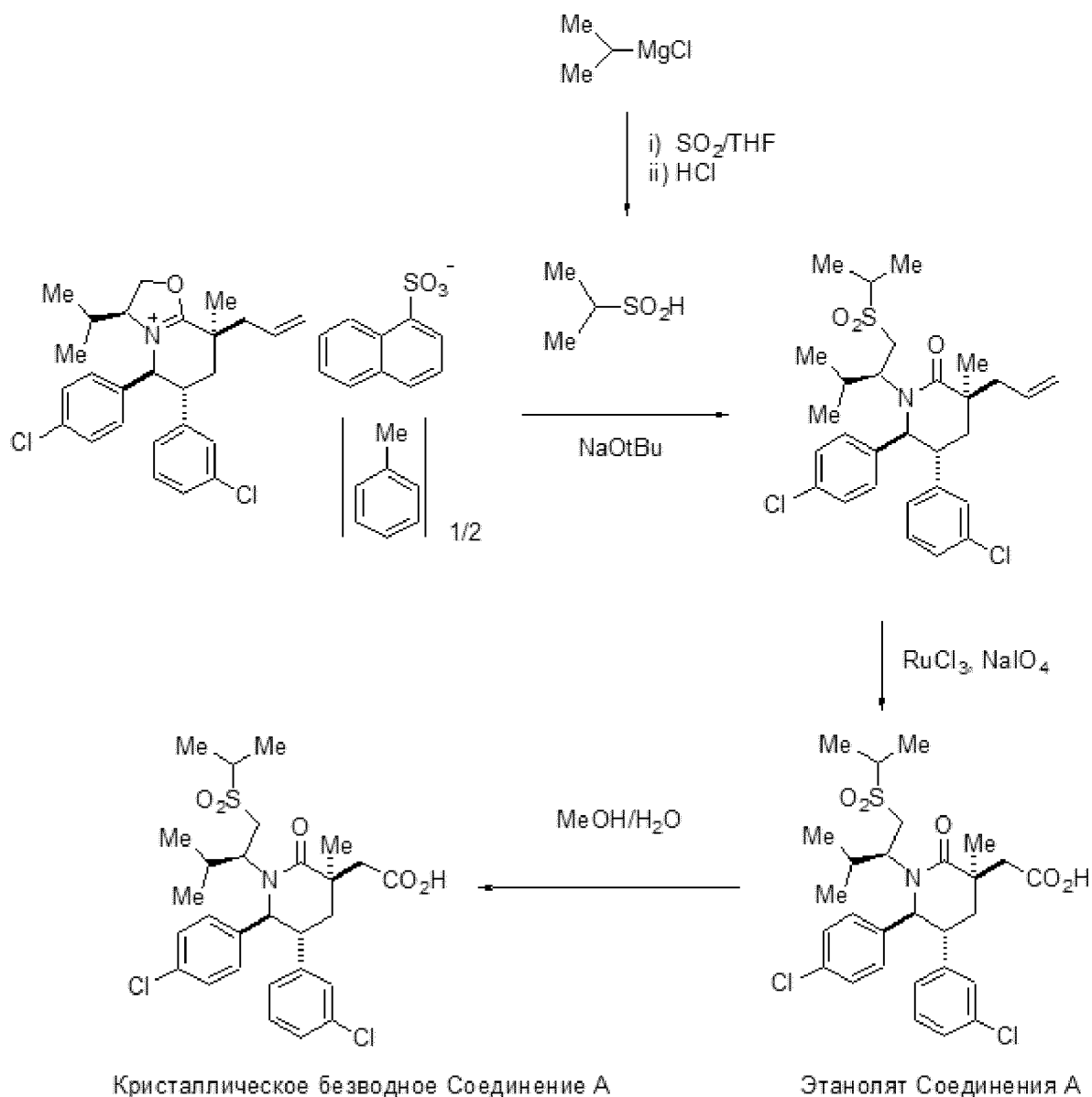
Порошковая рентгенограмма согласовывалась с этанолятом Соединения А (Фиг. 6).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, δ м. ч.): 12,43 (ш с, 1H), 7,72 (ш, 1H), 7,37 (ш, 2H), 7,23 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,02 (т, *J*=1,9, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (ш, 1H), 6,98 (дт,

$J=7,7, 1,4, 1,4$ Гц, 1H), 5,01 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,84 (дд, $J=14,0, 10,1$ Гц, 1H), 3,59 (ддд, $J=13,7, 11,3, 2,9$ Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,18 (дд, $J=13,9, 1,3$ Гц, 1H), 3,06 (ддд, $J=10,6, 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,95 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,50 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,12 (т, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,03 (дд, $J=13,3, 3,0$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,29 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,23 (с, 3H), 0,55 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,37 (д, $J=6,9$ Гц, 3H); МС (ЭСИ)=568,2 $[M + H]^+$.

Методики синтеза для получения 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты (Соединение А)

Схема 1-Методика 1



Получение пропан-2-сульфиновой кислоты:

Тетрагидрофуран (20 л) добавляли в реакционный сосуд и сосуд охлаждали до -50°C . Диоксид серы (3,5 кг, 54,6 моль) конденсировали в реакционном сосуде при -50°C . К раствору добавляли изопропилмагнийбромид (2М в тетрагидрофуране, 21 л, 42 моль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 30 мин при -10°C и добавляли водную 2,5 N хлористоводородную кислоту (18,5 л, 46,2 моль). Реакционную смесь нагревали до 20°C и добавляли *t*-бутилметиловый эфир (10 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дважды *t*-бутилметиловым эфиром (10 л). Объединенные органические экстракты промывали водным хлоридом натрия (12% масс., 20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой сульфоновой кислоты с выходом 82% (3,7 кг).

Получение (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-(S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она:

К раствору пропан-2-сульфиновой кислоты (912 г, 8,4 моль) в толуоле (7,5 л) добавляли тетрагидрофуран (3,6 л). Добавляли *t*-бутоксид натрия (2М в тетрагидрофуране, 3,6 л, 7,2 моль), поддерживая температуру смеси ниже 20°C . Измеренное pH смеси было около 6. Смесь перегоняли при атмосферном давлении с получением дистиллята массой 6,6 кг. Добавляли (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфонат, гемитолуольный сольват (также упоминается в данном документе как "оксоиминиевая соль, гемитолуольный сольват") (3,62 кг, 5,2 моль) и толуол (7,8 л) поддерживая температуру смеси ниже 30°C . Смесь перегоняли при атмосферном давлении с получением дистиллята массой 7,2 кг, к которому одновременно добавляли диметилацетамид (10,9 л). Смесь перемешивали при около 120°C на протяжении 14 ч и охлаждали до 25°C . К смеси добавляли *t*-бутилметиловый эфир (9,1 л) и воду (14,5 л) и бифазную смесь перемешивали до тех пор пока твердые вещества не исчезали. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой

(7,3 л) и водным насыщенным бикарбонатом натрия (7,1 л). Органическую фазу фильтровали и перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 15 кг, к которому одновременно добавляли ацетонитрил (21,3 л). Добавляли воду (2 л) и к раствору добавляли затравку (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (160 г, 0,29 моль) при 25°C (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). Смесь перемешивали при 25°C на протяжении 25 мин и охлаждали до 20°C на протяжении около 45 мин. К реакционной смеси на протяжении 1,5 ч добавляли смесь ацетонитрила (3,0 л) и воды (7,0 л). Полученную смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью ацетонитрила (3,6 л) и воды (2,4 л). Продукт сушили под азотом с получением (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (2,9 кг) с выходом 86%.

Получение этанолята Соединения А:

К раствору (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (2,4 кг, 4,4 моль) в этилацетате (8,4 л), ацетонитриле (8,6 л) и воде (6,5 л) добавляли гидрат хлорида рутения (20,5 г, 0,09 моль). Добавляли периодат натрия (5,0 кг, 23,2 моль) 4 эквивалентными порциями на протяжении 1,5 ч, поддерживая температуру смеси ниже 20°C и 28°C. Смесь перемешивали на протяжении 2,5 ч и фильтровали через слой диатомовой земли (3,33 кг). Полученный остаток диатомовой земли промывали изопропилацетатом (10,4 л) и водой (3 л). Фильтрат подвергали разделению фаз. Органическую фазу дважды промывали водным раствором хлорида натрия (25% масс., 5,5 л), дважды промывали водным хлоридом натрия и раствором бисульфата натрия (25% масс. хлорида натрия и 20% масс. бисульфата натрия, 7,8 л) и один раз водным раствором хлорида натрия (25% масс., 6,5 л). Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении и одновременно добавляли изопропилацетат (12,4 л). Партию

фильтровали. Добавляли активированный уголь (680 г) и смесь перемешивали на протяжении 13 ч. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли (1,5 кг) и остаток диатомовой земли промывали изопропилацетатом (8 л). Раствор перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 24,5 кг, к которому одновременно добавляли этанол (16 л). Добавляли гептан (8,5 л) и к раствору добавляли затравку этанолята Соединения А (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе) (95 г). Смесь перемешивали при 20°C на протяжении 40 мин и перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 10,9 кг, к которому одновременно добавляли гептан (8,8 л). Смесь перемешивали на протяжении 12 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью этанола (0,4 л) и гептана (1,6 л). Продукт сушили под азотом с получением этанолята Соединения А (1,99 кг) с выходом 70%.

Получение кристаллического безводного Соединения А:

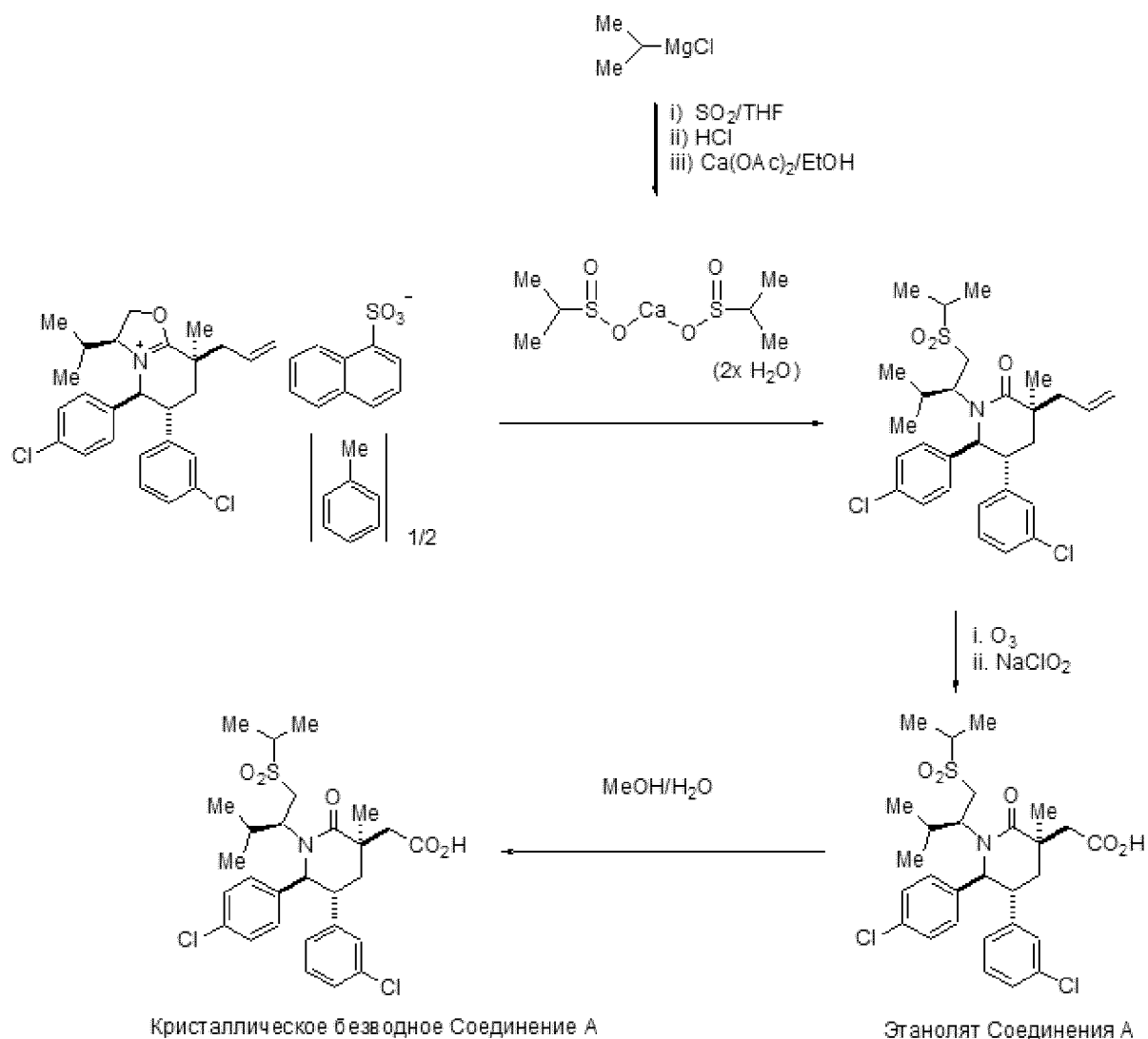
Этанолят Соединения А (1,0 кг, 1,62 моль) растворяли в метаноле (8,5 л) и полученный раствор фильтровали. Раствор нагревали до 35°C и добавляли воду (2,5 л). К раствору добавляли затравку кристаллического безводного Соединения А (50 г, 0,074 моль) и охлаждали до 20°C на протяжении 4 ч (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). Добавляли воду (2 л) на протяжении 30 мин. Смесь перемешивали на протяжении 30 мин. и фильтровали. Продукт сушили под азотом с получением кристаллического безводного Соединения А (0,86 кг) с выходом 93%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 7,36 (ш, 4H), 7,23 (т, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,16 (ддд, 1H, $J=7,9, 1,9, 1,0$ Гц), 7,02 (т, 1H, $J=1,9$ Гц), 6,98 (шд, 1H, $J=7,9$ Гц), 5,02 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 3,84 (дд, 1H, $J=13,4, 10,2$ Гц), 3,58 (ддд, 1H, $J=13,5, 11,3, 3,0$ Гц), 3,39 (спт, 1H, $J=6,8$ Гц), 3,17 (шд, 1H, $J=13,4$ Гц), 3,07 (шт, 1H, $J=8,6$ Гц), 2,95 (д, 1H, $J=13,9$ Гц), 2,51 (д, 1H, $J=13,9$ Гц), 2,13 (шт, 1H, $J=13,5$ Гц), 2,11 (спт, 1H, $J=6,8$ Гц), 2,04 (дд, 1H, $J=13,5, 3,0$ Гц), 1,30 (2х д, 6H, $J=6,8$ Гц), 1,24 (с, 3H), 0,56 (д, 3H, $J=6,8$ Гц), 0,38 (д, 3H,

$J=6,8$ Гц); Точная масса $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}]^+$: рассчитанная=568,1691, измеренная M/Z $[M+1]=568,1686$.

Следует отметить, что, когда затравочные кристаллы используют в методиках раскрытых в настоящей заявке, затравочные кристаллы могут быть получены с помощью методик, раскрытых в данном документе, как правило, в меньшем масштабе, чтобы получить затравочные кристаллы для крупномасштабных синтезов.

Схема 2- Методика 2



Получение дигидрата пропан-2-сульфината кальция:

Тетрагидрофуран (20 л) добавляли в реакционный сосуд и сосуд охлаждали до -50°C . Диоксид серы (3,5 кг, 54,6 моль) конденсировали в реакционном сосуде при -50°C . К раствору добавляли изопропилмагнийбромид (2М в тетрагидрофуране, 21 л, 42 моль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 30 мин

при -10°C и добавляли водную 2,5 N хлористоводородную кислоту (18,5 л, 46,2 моль). Реакционную смесь нагревали до 20°C и добавляли *t*-бутилметилловый эфир (10 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дважды *t*-бутилметилловым эфиром (10 л). Объединенные органические экстракты промывали водным хлоридом натрия (12% масс., 20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой пропан-2-сульфиновой кислоты с выходом 82% (3,7 кг). Пропан-2-сульфиновую кислоту растворяли в этаноле (37 л) и добавляли раствор моногидрата ацетата кальция (3,0 кг, 17,1 моль) в воде (7,2 л). Полученную смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью этанола (10,8 л) и воды (1,1 л). Продукт сушили под азотом с получением дигидрата пропан-2-сульфината кальция с выходом 86% (4,26 кг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,37 (с, 4H), 1,88 (спт, 2H, $J=7,0$ Гц), 0,92 (д, 12H, $J=7,0$ Гц).

Получение (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она:

Дигидрат пропан-2-сульфината кальция (2943616) (2,7 кг, 9,36 моль) и толуол (22 л) добавляли в 60 л сосуд. Реакционную смесь нагревали до 110°C и перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 50 кг, к которому одновременно добавляли толуол (43 л). Реакционную смесь охлаждали до 40°C и добавляли (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфонат, гемитолуольный сольват (3,6 кг, 5,2 моль) и толуол (9,0 л). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перегоняли при атмосферном давлении с получением дистиллята массой 15,8 кг, к которому одновременно добавляли диметилацетамид (10,9 л). Смесь перемешивали при около 120°C на протяжении 14 ч и охлаждали до 40°C . К смеси добавляли *t*-бутилметилловый эфир (9,1 л) и воду (14,5 л) и бифазную смесь перемешивали до тех пор пока твердые вещества не исчезали. Фазы разделяли. Органическую фазу дважды промывали водой (2х 7,3 л), один раз водным насыщенным

бикарбонатом натрия (7,1 л) и один раз водным хлоридом натрия (12% масс., 7,1 л). Органическую фазу охлаждали до 20°C, фильтровали и перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 15 кг, к которому одновременно добавляли ацетонитрил (21,3 л). Добавляли воду (2 л). К раствору добавляли затравку (3S, 5R, 6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (160 г, 0,29 моль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C на протяжении 25 мин. и охлаждали до 20°C на протяжении 45 мин (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). Смесь ацетонитрила (3,0 л) и воды (7,0 л) добавляли к реакционной смеси на протяжении 1,5 ч. Полученную смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью ацетонитрила (3,6 л) и воды (2,4 л). Продукт сушили под азотом с получением (3S, 5R, 6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (2,8 кг) с выходом 83%.

Получение этанолята Соединения А:

Раствор (3S, 5R, 6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (1,6 кг, 2,9 моль) в смеси воды (2,4 л) и ацетонитрила (21,6 л) пропускали через непрерывно перемешиваемый озоновый танковый реактор (объем 1 л) со скоростью потока 60 мл/мин при 20°C (альтернативно, озонолиз проводили в реакционном сосуде используя озоновый разбрызгиватель). Реакционную смесь добавляли к раствору хлорита натрия (80% масс., 1,0 кг, 11,6 моль) в воде (5,6 л) на протяжении 6 ч (альтернативно, водный раствор хлорита натрия добавляли к реакционной смеси). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 16 ч и на протяжении 2 ч добавляли раствор бисульфата натрия (1,2 кг, 11,6 моль) в воде (5,6 л). Смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фазы разделяли. К органическим фазам добавляли изопропилацетат (8 л) и воду (8 л). Смесь перемешивали на протяжении 30 мин и фазы разделяли.

Органическую фазу промывали один раз водным хлоридом натрия (6% масс., 8 л), три раза водным 1М фосфатом натрия (рН 6, 8 л) и один раз водным хлоридом натрия (6% масс., 8 л). Органическую фазу фильтровали. Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 35 кг, к которому одновременно добавляли изопропилацетат (32 л). Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 36 кг, к которому одновременно добавляли этанол (32 л). Добавляли гептан (9,6 л) и смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 5 кг. К смеси добавляли затравку этанолята Соединения А (80 г, 0,13 моль) (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). На протяжении 1 ч добавляли гептан (6,4 л), смесь перемешивали на протяжении 12 ч, охлаждали до 15°C и фильтровали. Продукт промывали смесью этанола (90 мл) и гептана (4,8 л). Продукт сушили под азотом с получением этанолята Соединения А (1,33 кг) с выходом 81%.

Получение кристаллического безводного Соединения А:

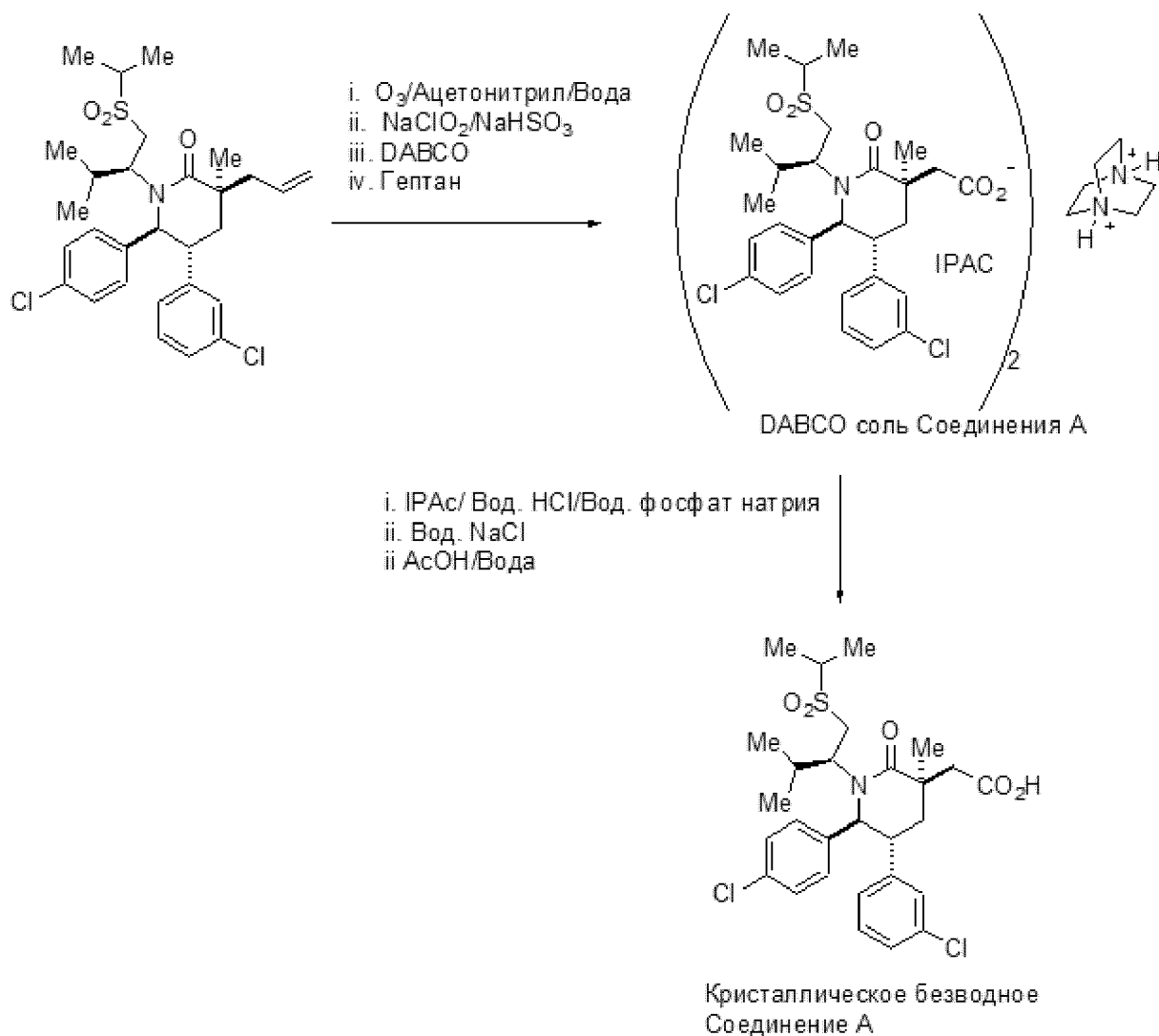
Этанолят Соединения А (1,0 кг, 1,62 моль) растворяли в метаноле (8,5 л) и полученный раствор фильтровали. Раствор нагревали до 35°C и добавляли воду (2,5 л). К раствору добавляли затравку кристаллического безводного Соединения А (50 г, 0,074 моль) и охлаждали до 20°C на протяжении 4 ч (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). Добавляли воду (2 л) на протяжении 30 мин. Смесь перемешивали на протяжении 30 мин. и фильтровали. Продукт сушили под азотом с получением кристаллического безводного Соединения А (0,86 кг) с выходом 93%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 7,36 (ш, 4H), 7,23 (т, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,16 (ддд, 1H, $J=7,9, 1,9, 1,0$ Гц), 7,02 (т, 1H, $J=1,9$ Гц), 6,98 (шд, 1H, $J=7,9$ Гц), 5,02 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 3,84 (дд, 1H, $J=13,4, 10,2$ Гц), 3,58 (ддд, 1H, $J=13,5, 11,3, 3,0$ Гц), 3,39 (спт, 1H, $J=6,8$ Гц), 3,17 (шд, 1H, $J=13,4$ Гц), 3,07 (шт, 1H, $J=8,6$ Гц), 2,95 (д, 1H, $J=13,9$ Гц), 2,51 (д, 1H, $J=13,9$ Гц), 2,13 (шт, 1H, $J=13,5$ Гц), 2,11 (спт,

1H, $J=6,8$ Гц), 2,04 (дд, 1H, $J=13,5,3,0$ Гц), 1,30 (2х д, 6H, $J=6,8$ Гц), 1,24 (с, 3H), 0,56 (д, 3H, $J=6,8$ Гц), 0,38 (д, 3H, $J=6,8$ Гц); Точная масса $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}]^+$: рассчитанная=568,1691, измеренная M/Z $[M+1]=568,1686$. Порошковая рентгенограмма соответствующая кристаллическому безводному соединению А показана на Фиг. 1.

Альтернативный путь получения кристаллического безводного соединения А предполагает получение DABCO соли вместо этанолята как показано на Схеме 3.

Схема 3-Способ получения DABCO соли



Получение DABCO соли Соединения А:

Озоном насыщали перемешиваемый раствор (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (4,0 кг, 7,27 моль) в смеси воды (6 л) и ацетонитрила (54 л), используя погруженный

разбрызгиватель C22 Hastelloy при 20°C на протяжении десяти часов. На протяжении 1 ч добавляли водный раствор хлорита натрия (80% масс., 2,5 кг, 29 моль) в воде (14 л), поддерживая температуру смеси ниже 40°C. Реакционную смесь перемешивали на протяжении 12 ч и на протяжении 2 ч добавляли раствор бисульфата натрия (3,0 кг, 29 моль) в воде (14 л), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 40°C. Смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фазы разделяли. К органическим фазам добавляли изопропилацетат (IPAC) (20 л) и 1М водный фосфат натрия pH 6 (8 л). Смесь перемешивали на протяжении 30 мин и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1М водным фосфатом натрия pH 6 (20 л) и 1М водным хлоридом натрия (20 л). Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 75 кг, к которому одновременно добавляли изопропилацетат (80 л). Содержание воды в растворе по Карлу-Фишеру было меньше чем один процент. Органическую фазу фильтровали. Раствор еще перегоняли до объема около 16 л. Раствор нагревали до 55°C и добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO, 424 г, 3,65 моль). Добавляли затравку соли (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) (136 г, 0,18 моль) в форме суспензии в изопропилацетате и гептане (1/1, 800 мл). Смесь перемешивали при 55°C на протяжении 20 минут и охлаждали до 20°C на протяжении 2 ч. Гептан добавляли (16,8 л) на протяжении 1 ч и смесь перемешивали при 20°C на протяжении 12 ч. Продукт фильтровали и остаток на фильтре промывали один раз смесью изопропилацетата и гептана (2/3, 21 л) и один раз смесью изопропилацетата и гептана (1/4, 21 л). Продукт сушили под азотом с получением DABCO соли Соединения А (4,64 кг) с выходом 87% (100% процентов площади в жидкостной хроматографии (LCAP), 78,9% масс. Соединения А). DABCO соль соединения А является сольватом изопропилацетата (IPAC) в соответствии со Схемой 3. DABCO соль Соединения А лучше подвергается очистке в контрольной точке, что повышает чистоту лекарственного вещества (Соединение А).

Как правило, чистота неочищенной реакционной смеси от 97 до 99 процентов чистоты площади в жидкостной хроматографии может быть улучшена до 100 процентов чистоты площади в жидкостной хроматографии (размер примеси не более чем 0,05 процентов площади в жидкостной хроматографии) с использованием кристаллизации соли DABCO. Для сравнения, повышение чистоты лекарственного вещества (Соединение А), используя этанолят Соединения А как контрольную точку, позволяет улучшить чистоту неочищенных реакционных смесей от 97 до 99 процентов площади в жидкостной хроматографии до от 99,5 до 99,6 процентов площади в жидкостной хроматографии (и множество примесей присутствуют в фильтрованном материале с более высокими уровнями, чем 0,05 процентов площади в жидкостной хроматографии).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м. ч. 0,49 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 0,64 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,23 (д, $J=6,0$ Гц, 12H), 1,41 (с, 6H), 1,43 (д, $J=7,6$ Гц, 12H), 2,02 (с, 6H), 2,05-2,00 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 4H), 2,71 (д, $J=13,2$, 2H), 2,84 (дд, $J=2,0$, 13,6, 2H), 2,90 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,96 (с, 12H), 3,11 (пент, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,67-3,22 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H), 4,07 (дд, $J=10,4$, 13,2 Гц, 2H), 4,99 (септ $J=6,4$ Гц, 2H), 5,13 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 7,10-6,98 (м, 8H), 7,35-7,10 (м, 8H), 13,2 (ш, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 15,3, 15,7, 20,3, 21,0, 21,4, 21,8, 25,6, 32,6, 39,6, 41,5, 44,5, 44,6, 44,8, 47,0, 54,8, 58,4, 67,6, 69,2, 76,7, 77,0, 77,4, 125,7, 126,9, 128,2, 128,5, 129,8, 133,9, 134,0, 137,5, 143,8, 170,7, 174,6, 176,3. Тпл. 103°C .

Получение кристаллического безводного Соединения А

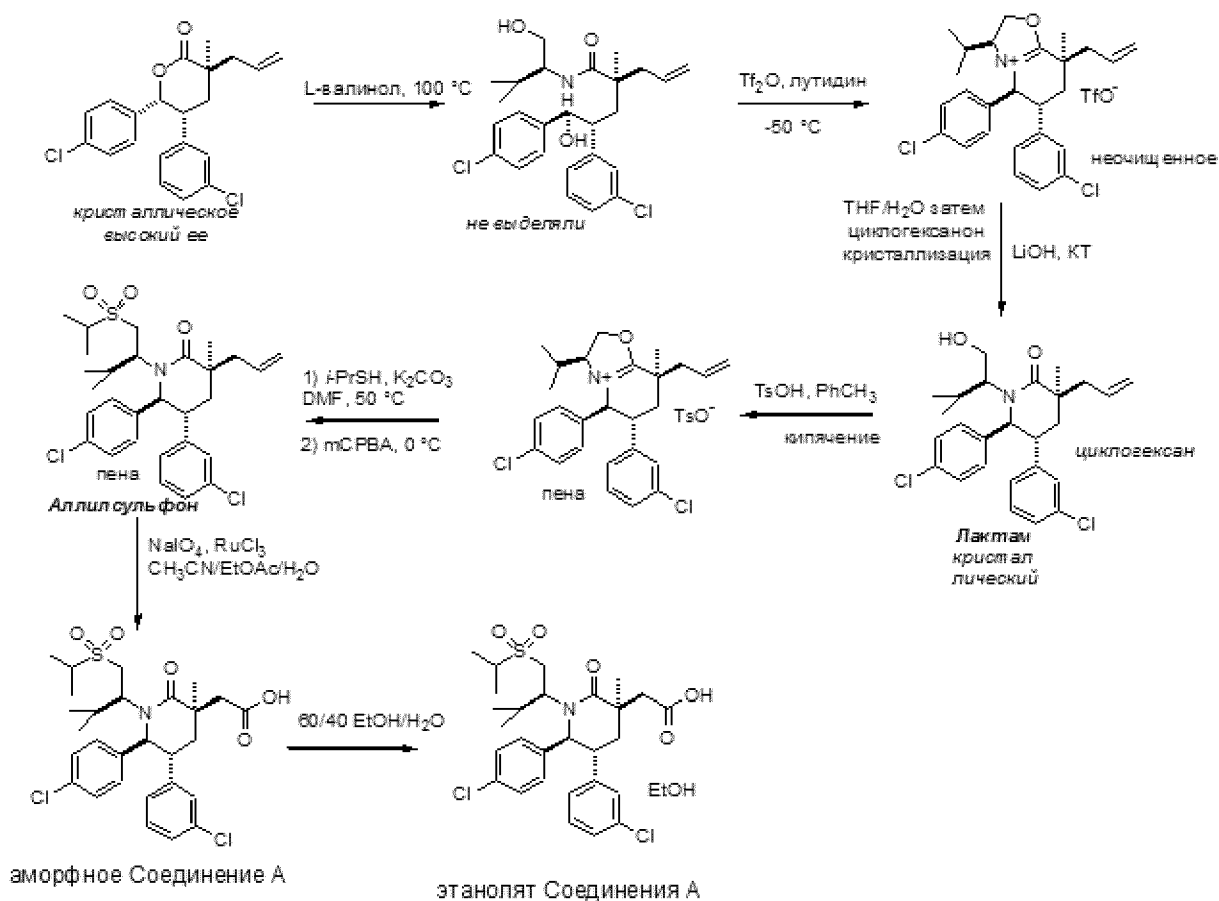
К соли (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) (8,28 кг, 5,79 моль) добавляли изопропилацетат (41,4 л) и воду (41,4 л). К смеси добавляли 4М водную хлористоводородную кислоту (3 л, 12,1 моль) и бифазную смесь перемешивали на протяжении 30 минут. Фазы разделяли и органические фазы дважды промывали 1М водным фосфатом натрия pH 6 (25 л) и один раз

водным хлоридом натрия (7% масс., 33 л). Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 56 кг, к которому одновременно добавляли изопропилацетат (42 л). Измеренное содержание изопропилацетата и содержание воды по Карлу-Фишеру в растворе было менее чем один процент. Органическую фазу фильтровали. Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 20 кг, к которому одновременно добавляли уксусную кислоту (45 л). Раствор нагревали до 60°C и добавляли деионизированную воду (29 л) на протяжении 30 минут. Добавляли затравку (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (320 г, 0,56 моль) как суспензию в уксусной кислоте и деионизированной воде (3/2, 1 л). Смесь перемешивали при 60°C на протяжении 3 с и охлаждали до 20°C на протяжении 6 ч. Смесь перемешивали при 20°C на протяжении 12 ч. На протяжении 1 часа добавляли деионизированную воду (7 мл) и смесь перемешивали на протяжении еще одного часа. Продукт фильтровали и остаток на фильтре промывали один раз смесью уксусной кислоты и деионизированной воды (1/1, 13 л) и три раза деионизированной водой (3×65 л). Продукт сушили под азотом с получением (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (6,3 кг) с выходом 92% (100% LCAP, 100,3% масс., 320 м. ч. уксусной кислоты, <100 м. ч. воды).

Синтез Соединения А показан на Схеме А. Важным промежуточным соединением в синтезе является соединение (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфонат (также упоминаемый в данном документе как "оксоиминиевая соль" или "оксазолиниевая соль"). Вследствие сложностей с кристаллизацией TfO⁻ или TsO⁻ солей (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфоната, они не могут быть выделены. Кристаллизация полезна,

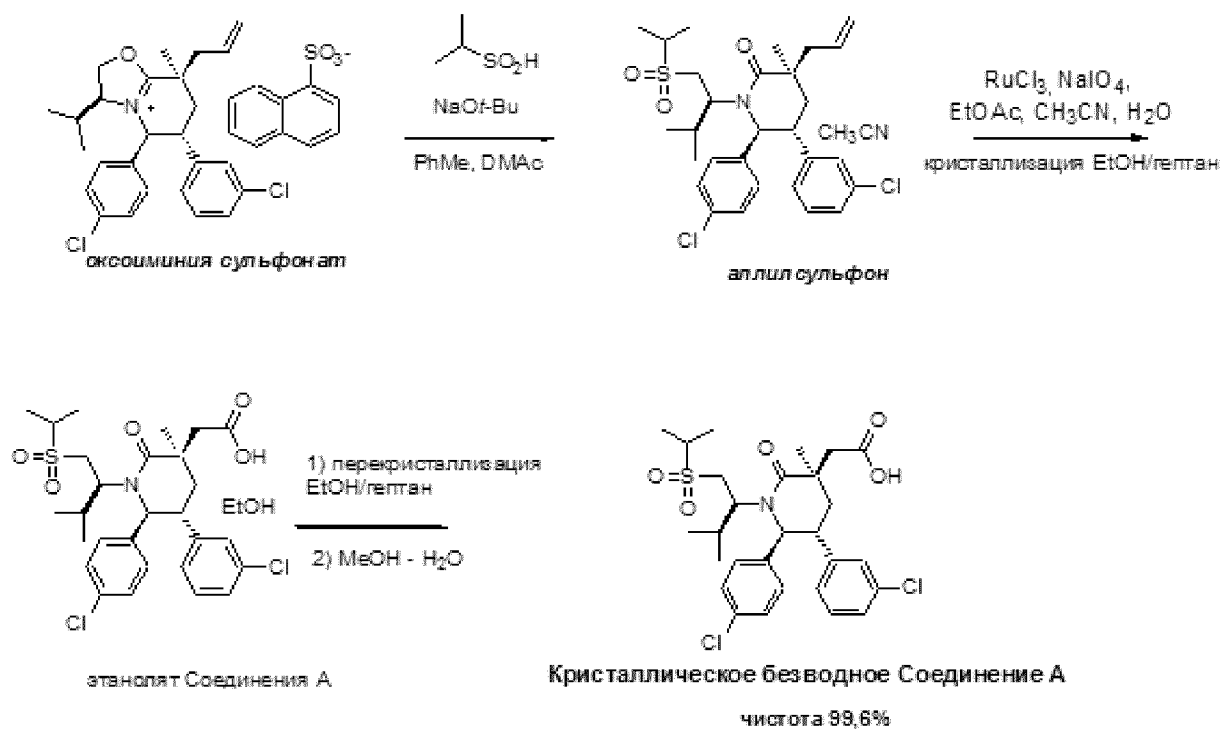
поскольку она может быть использована для удаления примесей, образующихся в процессе или находящихся в исходных материалах. Следовательно, может быть использован гидролиз в кристаллический лактам с последующим повторным формированием оксоиминиевой соли.

Схема А



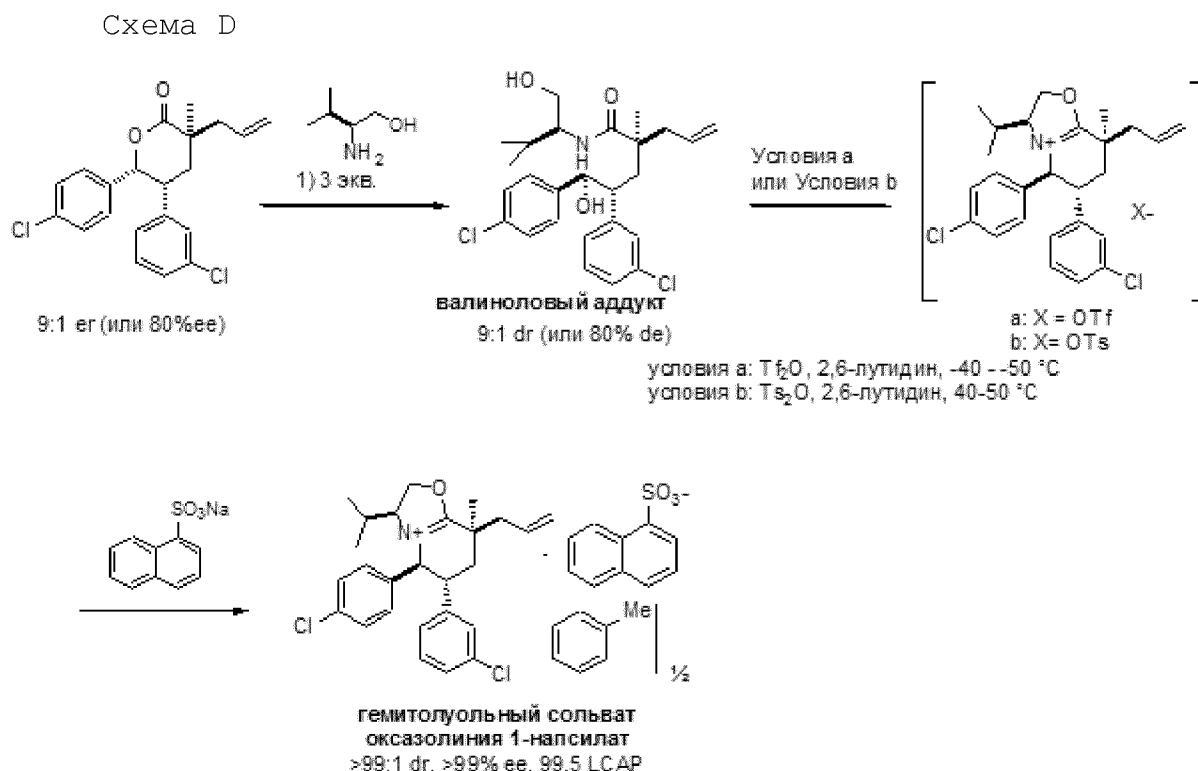
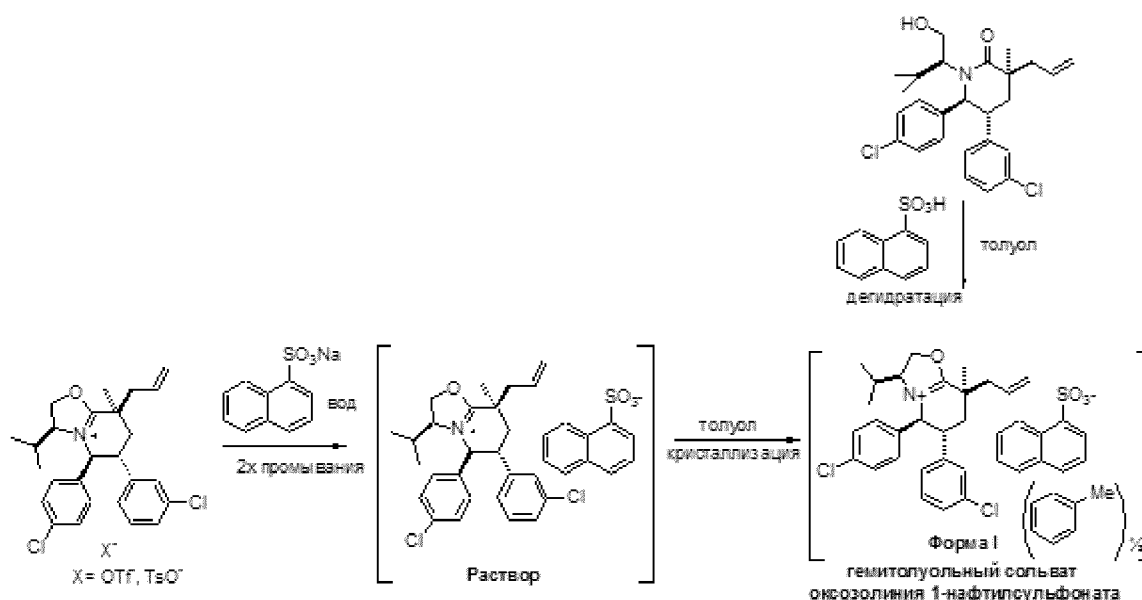
Настоящее изобретение описывает способ получения оксоиминиевой нафталинсульфонатной соли и, в частности, гемитолуольного сольвата оксоиминиевой нафталинсульфонатной соли, которая является кристаллической. Применение гемитолуольного сольвата оксоиминиевой нафталинсульфонатной соли предлагает улучшенный способ получения Соединения А (См., Схему В ниже).

Схема В



Гемитолуольный гидрат оксоиминиевой соли получали путем нагревания (3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она и 1-нафталинсульфоновой кислоты в толуоле при дегидратирующих условиях. Кристаллический материал характеризовали как гемитолуольный сольват с помощью ЯМР, ДСК и XRPD. Эта кристаллическая форма является устойчивым при хранении вещество, которое, следовательно, хорошо подходит в качестве реагента для получения Соединения А. Один из путей получения оксоиминиевой соли состоит в ионном обмене с использованием 1-нафталин-сульфоната, с последующей кристаллизацией из толуола. Было установлено, что преимущества от использования 1-нафталинсульфоната, по сравнению с другими противоионами, включает быструю кинетику кристаллизации, предсказуемый хабитус и размер кристалла, низкую комнатную температуру растворения в толуоле (<10 мг/мл), высокую точку плавления (207–209°C), и самое главное, высокую способность к удалению примесей. Все примеси способов получения, включая стереоизомеры, были убраны обычным способом с процентом площади в жидкостной хроматографии менее 0,5 (LCAP) после одной кристаллизации. (См. Схему С ниже)

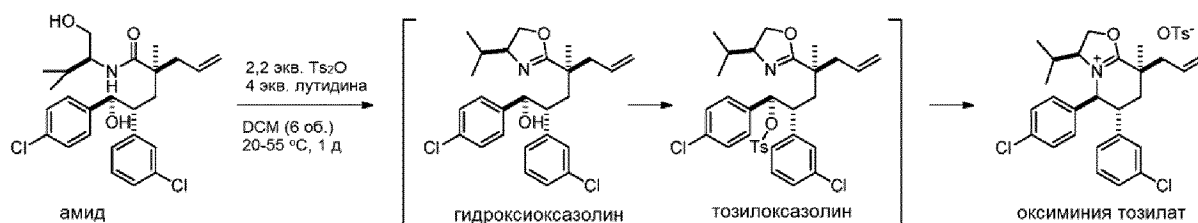
Схема С



Преимущества Условий а состоят в том, что реакцию можно проводить в одну стадию. Тем не менее, эти условия могут иметь побочные реакции (например, нежелательное элиминирование приводит к побочным продуктам стильбенового типа) и нежелательную криогенную обработку. Последним (условия б) является поэтапный процесс, с хорошо охарактеризованным

формированием промежуточных продуктов на пути к оксоиминиевой нафталинсульфонатной соли. Поскольку Ts_2O является более мягким реагентом, нежелательные двойные циклизации значительно снижаются и могут быть обеспечены более высокие выходы (>75% по сравнению с выходом <60%). Кроме того, процесс является более желательным для масштабов предусматривающих нагревание.

Схема Е



Постадийное превращение валинолового аддукта (помечен "амид" на Схеме Е) в оксоиминиевую нафталинсульфонатную соль в присутствии Ts_2O показано на Схеме Е.

Ниже приводится описание способа, который обеспечивает получение нескольких килограммов оксоиминиевой соли. Первая стадия способа предусматривает приведение в контакт (3*S*, 5*R*, 6*R*)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-она с L-валинолом при повышенной температуре. Приемлемой является низкая оптическая чистота (80% ee) и общая чистота (85%) исходных лактонов. Валиноловый аддукт образуется в виде диастереомерной смеси, которую переносили на последующие стадии синтеза.

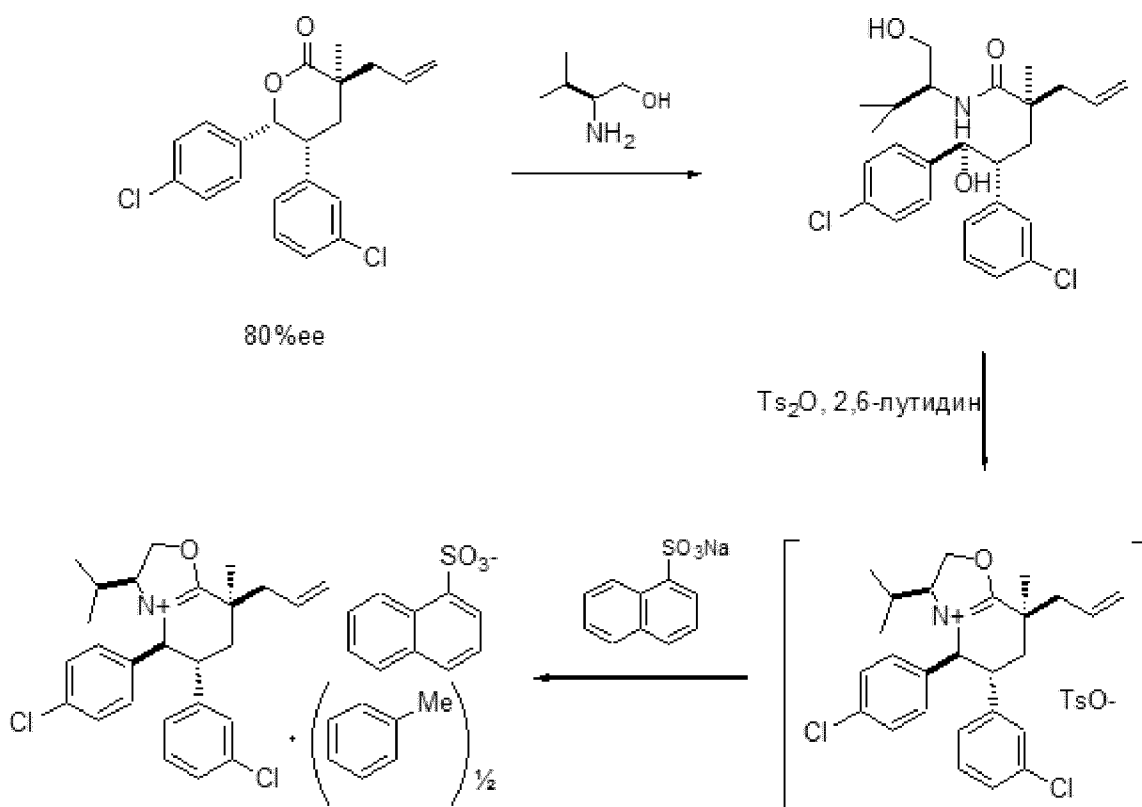
В присутствии 2,6-лутидина, реакция валинолового аддукта (амид на Схеме Е) с тозилowym ангидридом протекает, по существу, мгновенно при 15–25°C, с образованием гидроксиоксазолина как стабильного промежуточного соединения. В присутствии дополнительного количества тозилowego ангидрида и 2,6-лутидина, образуется второй наблюдаемый промежуточный продукт реакции, тозилоксазолин. В конце концов, после продолжительного нагревания реакционной смеси при ее температуре кипения (55°C на протяжении 1 дня), реакция завершалась с образованием оксоиминия тозилата.

Реакционную смесь гасили серной кислотой и промывали несколько раз раствором 1-нафтилсульфоната натрия для

облегчения обмена противоиона. После стадии перегонки, на которой растворитель реакции меняли с дихлорметана на толуол, оксоиминиевую соль кристаллизовали как стержневидный гемитолуольный сольват.

В целом, кристаллическая оксоиминиевая соль это выделяемый стабильный промежуточный продукт, который хорошо освобождается от различных примесей, таких как диастереомеры и стильбен, с помощью кристаллизации. Как материал для получения соединения А, гемитолуольный сольват оксоиминиевой соли имеет полезные функции, в том числе выделяемость с высокой химической и стереоизомерной чистотой, свойства насыпного материала пригодные для стандартных производственных технологий, и стабильность при хранении.

Схема F



Получение гемитолуольного сольвата оксоиминиевой соли:

В соответствии со Схемой F, L-Валинол (2,6 кг, 25,2 моль) расплавляли при 50°C и добавляли (3S,5R,6R)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2-он (3,6 кг, 84,0% масс., 80,8% ee, 7,9 моль). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали при этой температуре на протяжении 5 ч. Смесь

охлаждали до 20°C и добавляли дихлорметан (17,9 л). Добавляли водную 1N хлористоводородную кислоту (18,5 л) и бифазную смесь перемешивали на протяжении 10 мин. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водным раствором хлорида натрия (20% масс., 7 л). Органическую фазу перегоняли при атмосферном давлении с получением дистиллята массой 13,7 кг, к которому одновременно добавляли дихлорметан (3,3 л). Органическую фазу добавляли на протяжении 10 мин. к раствору ангидрида *p*-толуолсульфоновой кислоты (5,9 кг, 18 моль) в дихлорметане (23,0 л). На протяжении 1 ч добавляли 2,6-лутидин (3,56 кг, 33,2 моль), поддерживая температуру смеси ниже 25°C. Смесь перемешивали при 20°C на протяжении 40 мин. Смесь перегоняли при атмосферном давлении и при 40°C с получением дистиллята массой 13,0 кг. Смесь добавляли к водной 2N серной кислоте (19,5 кг) на протяжении 15 мин., поддерживая температуру ниже 20°C. Смесь перемешивали на протяжении 15 мин. и фазы разделяли. Органическую фазу дважды промывали водным раствором 1-нафтилсульфоната натрия (10% масс., 19,4 кг) и один раз водным раствором бикарбоната натрия (5% масс., 19,5 кг). Добавляли дигидрат 1-нафтилсульфоновой кислоты (64 г, 0,26 моль).

Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении и поддержании температуры на 50°C с получением дистиллята массой 39,9 кг, к которому одновременно добавляли толуол (27,0 л). В смесь добавляли затравку гемитолуольного сольвата оксоиминиевой соли (40 г, 0,06 моль) и перемешивали на протяжении 20 мин (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). Смесь охлаждали до 20°C и перемешивали на протяжении 20 ч. Смесь фильтровали. Продукт промывали толуолом (7,9 л) и сушили под азотом с получением гемитолуольного сольвата оксоиминиевой соли (3,7 кг, 63,6% масс., 99,7% ee, 99/1 ДС) с выходом 76%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03–8,00 (м, 1H), 7,93–7,90 (м, 3H), 7,56–7,42 (м, 6,5 H), 7,33 (с, 1H), 7,27–7,13 (м, 6H), 5,85 (м, 1H), 5,35 (м, 3H), 5,02 (м, 1H), 4,93 (т, 1H, J=9,98

Гц), 4,3 (м, 1Н), 4,09 (м, 1Н), 2,79 (м, 2Н), 2,39 (т, 1Н, $J=13,3$ Гц), 2,3 (с, 1,5 Н), 2,01 (дд, 1Н, $J=13,69, 3,13$ Гц), 1,34 (с, 3Н), 0,61 (д, 3Н, $J=6,46$ Гц), 0,53 (д, 3Н, $J=6,85$ Гц), 0,41 (м, 1Н)

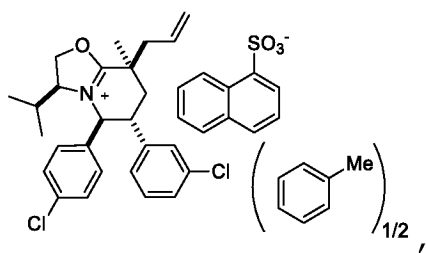
Безводная оксоиминиевая соль

Гемитолуольный сольват оксоиминиевой соли (1 г) растворяли в хлороформе (10 мл) и раствор концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли хлороформ (10 мл) и раствор снова концентрировали при пониженном давлении. В конце концов, к полученному остатку добавляли хлороформ (10 мл) и раствор концентрировали при пониженном давлении.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,13 (д, 1Н, $J=8,61$ Гц), 8,35 (д, 1Н, $J=7,24$ Гц), 7,86 (т, 2Н, $J=9,0$ Гц), 7,57 (м, 1Н), 7,48 (м, 2Н), 7,28 (м, 5Н), 7,09 (м, 3Н), 6,11 (д, 1Н, $J=11,15$ Гц), 5,81 (м, 1Н), 5,54 (м, 1Н), 5,32 (м, 2Н), 4,79 (м, 1Н), 4,64 (дд, 1Н, $J=9,00, 4,89$ Гц), 3,56 (м, 1Н), 2,89 (т, 1Н, $J=13,69$ Гц), 2,65 (м, 2Н), 1,97 (дд, 1Н, $J=14,08, 3,33$ Гц), 1,54 (с, 3Н), 0,66 (с, 3Н), 0,36 (м, 1Н), 0,59 (с, 3Н)

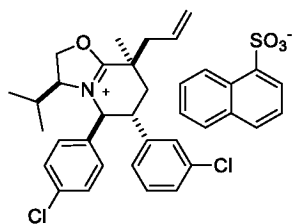
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения

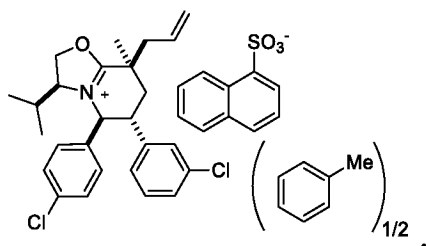


включающий

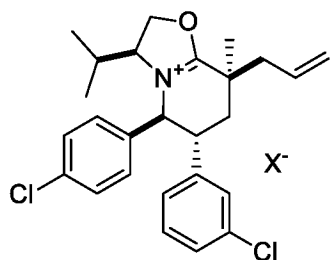
взаимодействие соединения



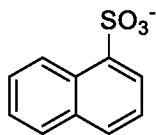
с толуолом с образованием соединения



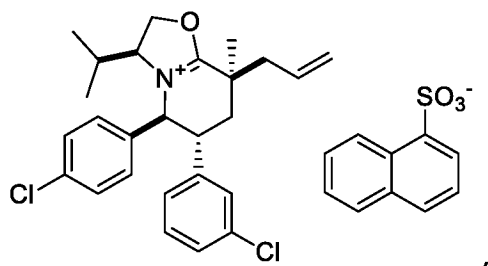
2. Способ по п.1, дополнительно включающий взаимодействие соединения

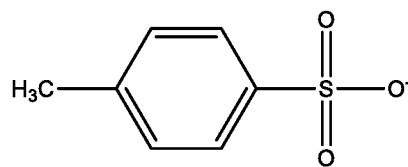


с соединением



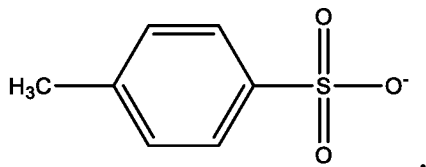
с образованием соединения



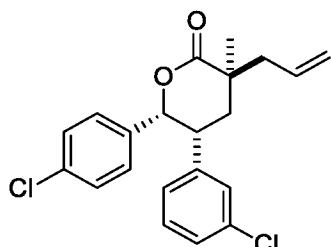


где X^- представляет собой $CF_3SO_3^-$ или

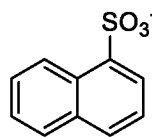
3. Способ по п.2, где X представляет собой



4. Способ по п.1, дополнительно включающий взаимодействие



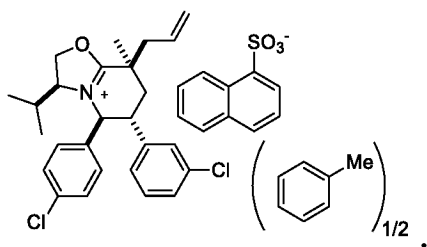
с L-валинолом с последующей дегидратацией, и



затем взаимодействие с

с

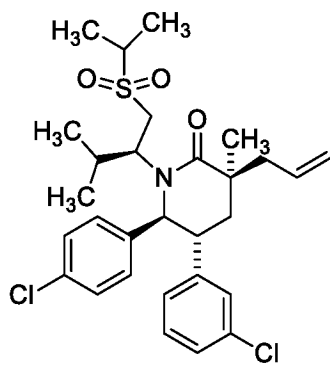
образованием



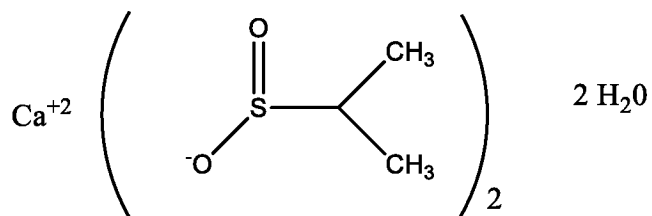
5. Способ по п.4, где дегидратирующие условия включают реакцию с трифторметансульфоновым ангидридом или ангидридом п-толуолсульфоновой кислоты в присутствии основания.

6. Способ по п.5, где основание представляет собой 2,6-лутидин.

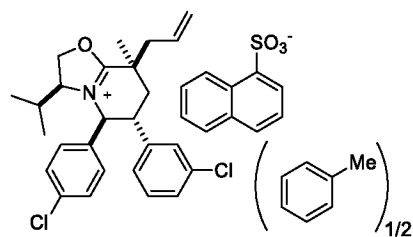
7. Способ получения соединения



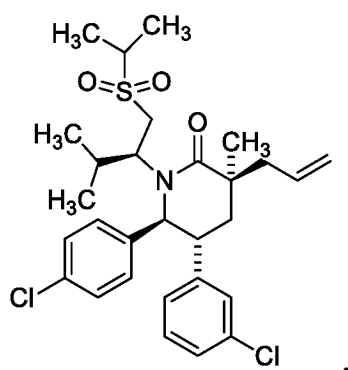
включающий взаимодействие



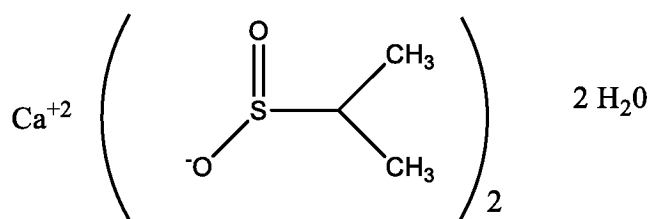
с образованием соединения



с

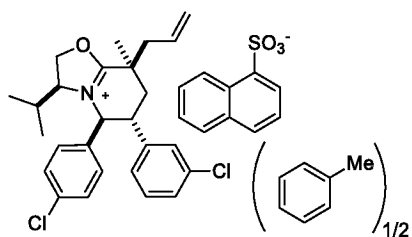


8. Способ по п.7, дополнительно включающий растворение



в подходящем растворителе.

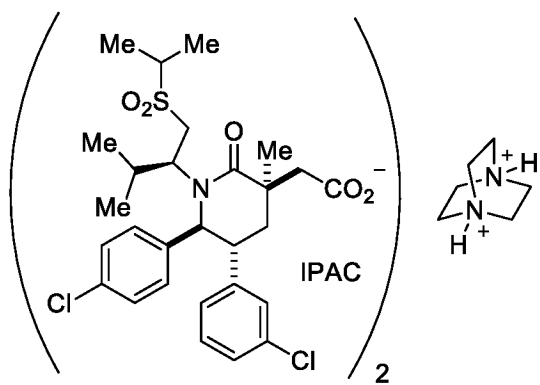
9. Способ по п.7, дополнительно включающий растворение



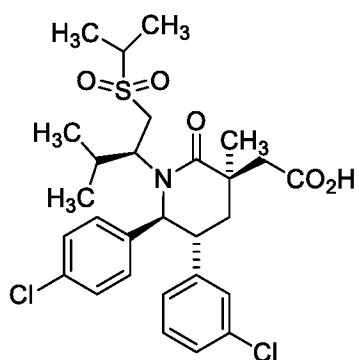
в подходящем растворителе.

10. Способ по любому из п.п.8 или 9, где подходящий растворитель представляет собой толуол.

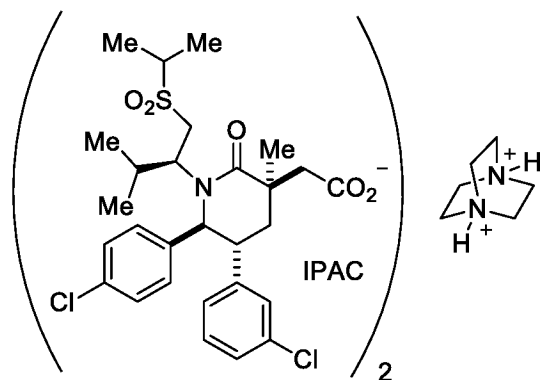
11. Способ получения соединения



включающий взаимодействие соединения

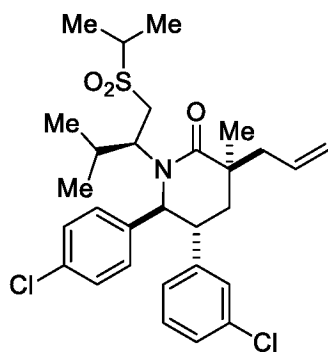


с 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO) с образованием

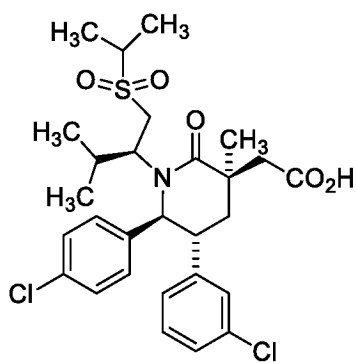


соединения

12. Способ по п.11, дополнительно включающий взаимодействие соединения

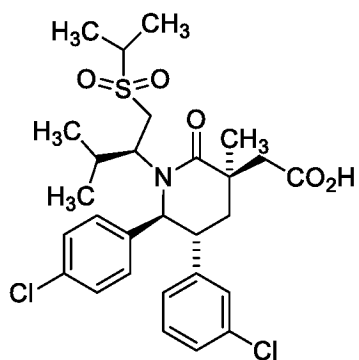


в условиях окисления с образованием соединения



13. Способ по п.12, отличающийся тем, что окисление проводят, используя озон, с последующим окислением по Пиннику.

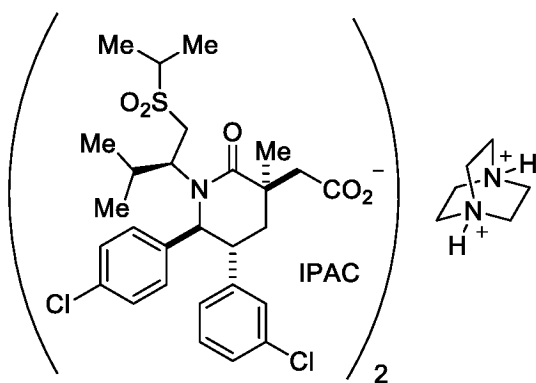
14. Способ получения соединения



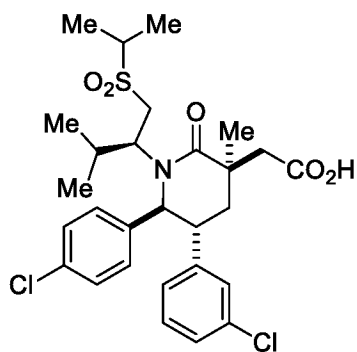
включающий

взаимодействие

соединения

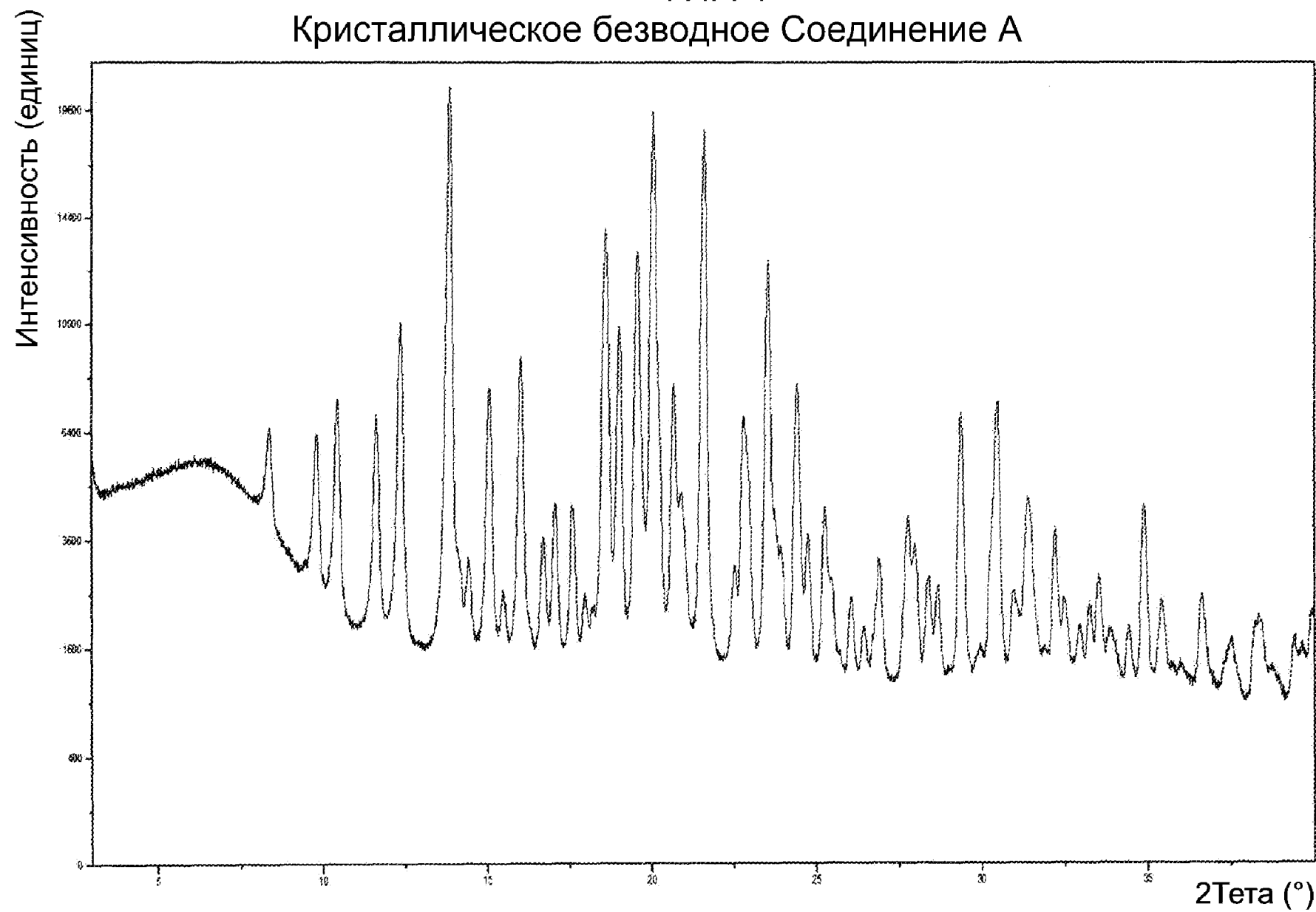


с кислотой с получением соединения

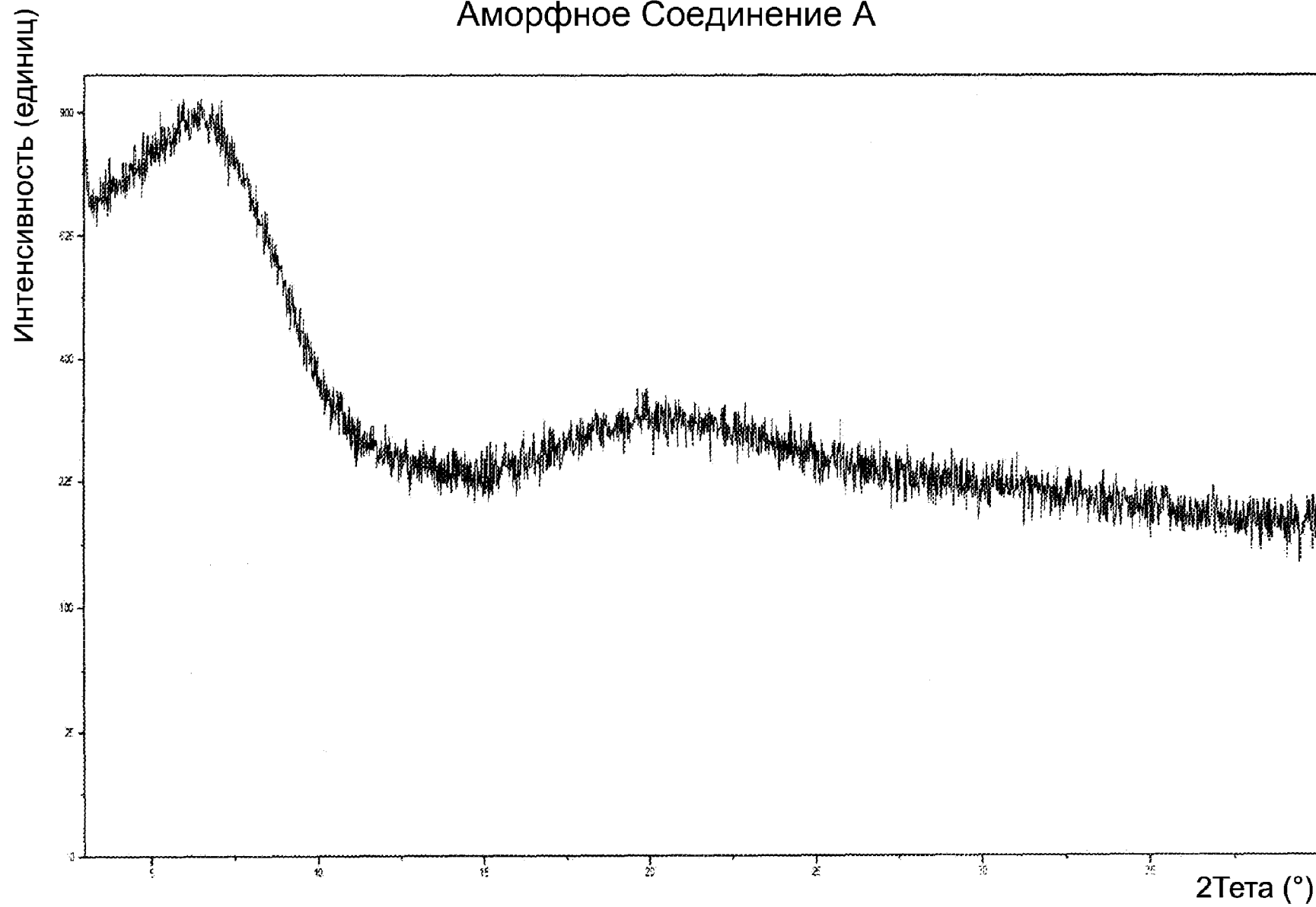


15. Способ по п.14, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

ФИГ. 1
Кристаллическое безводное Соединение А

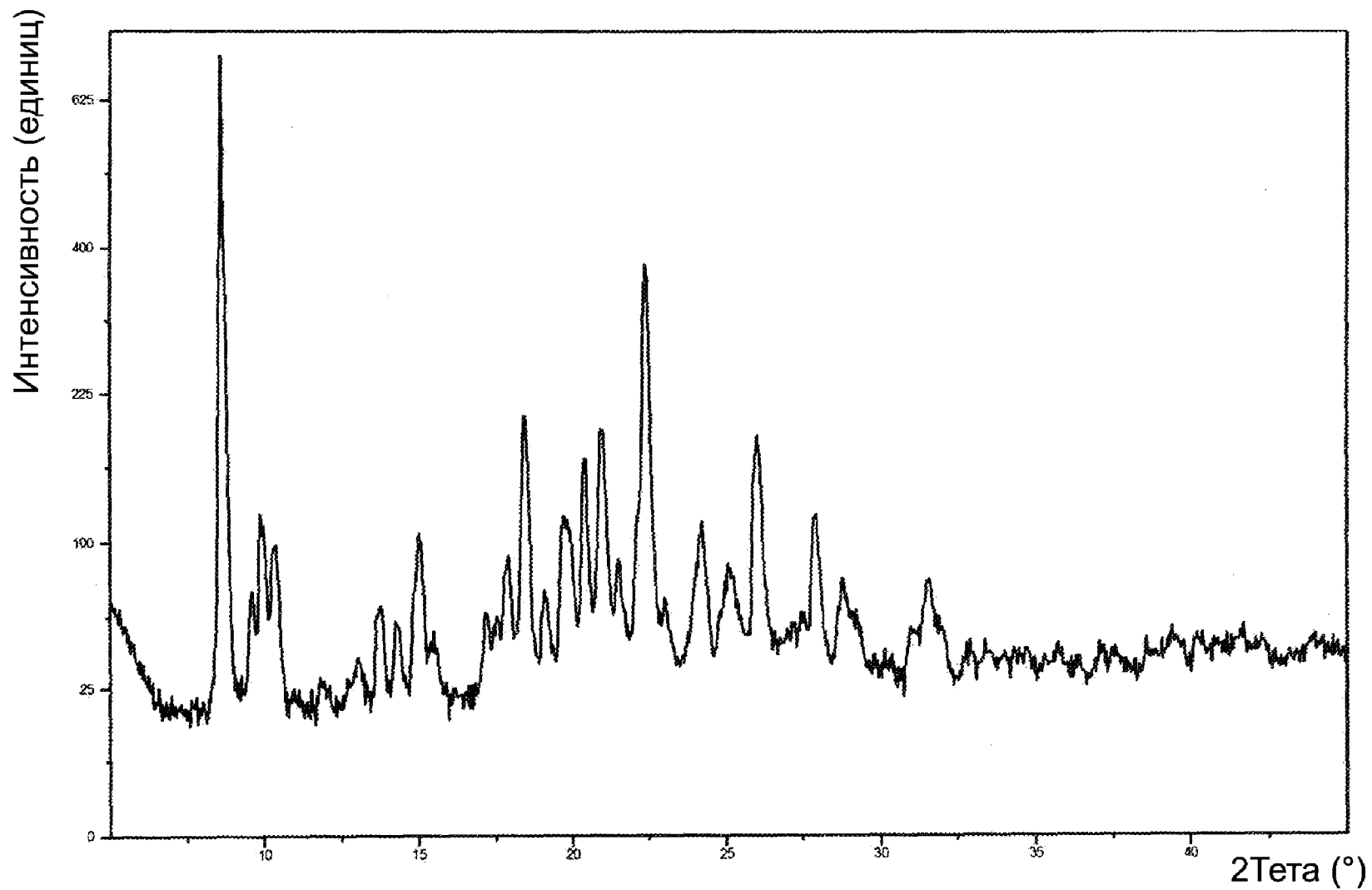


ФИГ. 2
Аморфное Соединение А

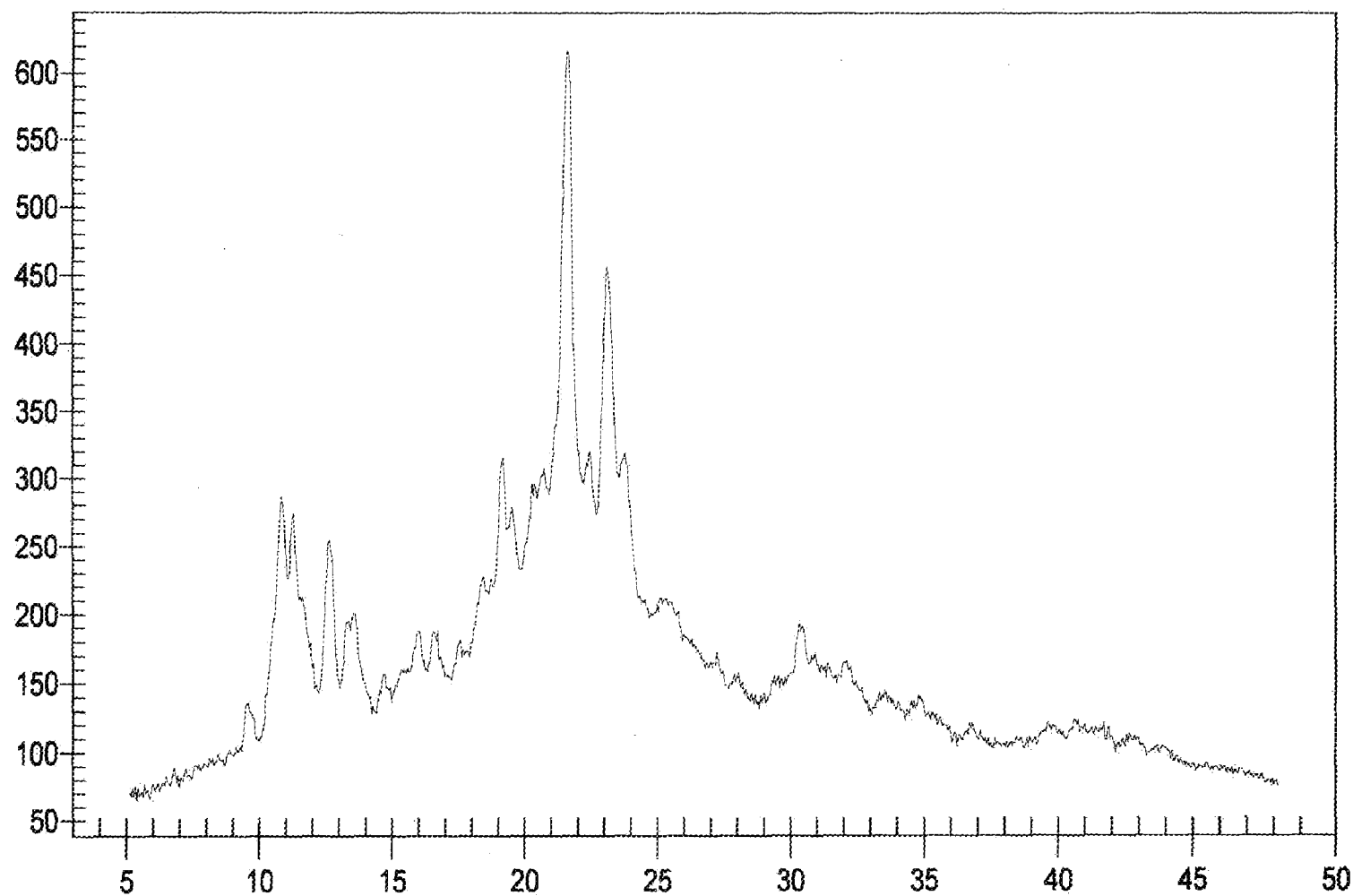


ФИГ. 3

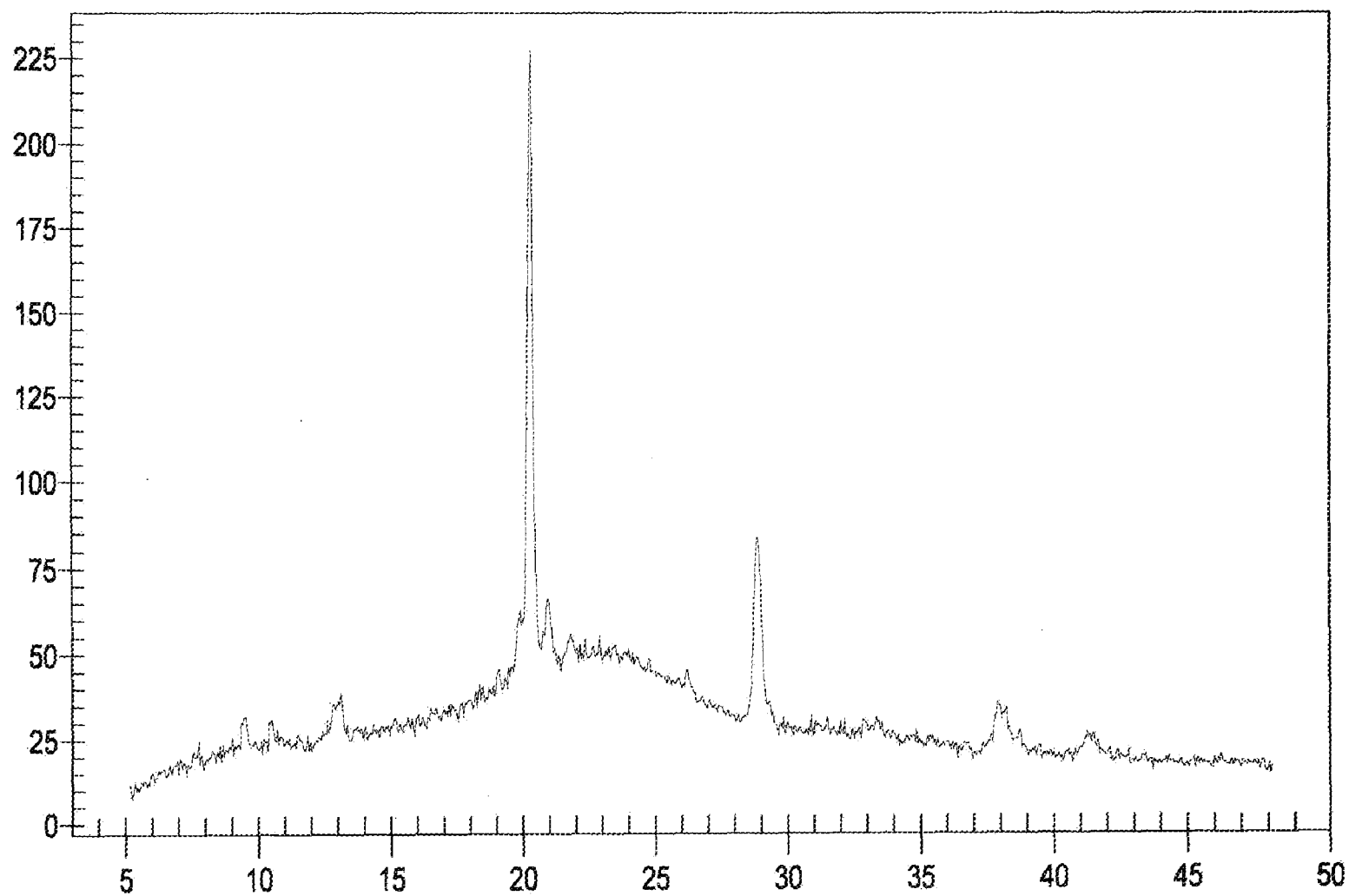
Кристаллический гемитолуольный сольват (3*S*,5*S*,6*R*,^{*p*}*S*)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2- α]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфонат



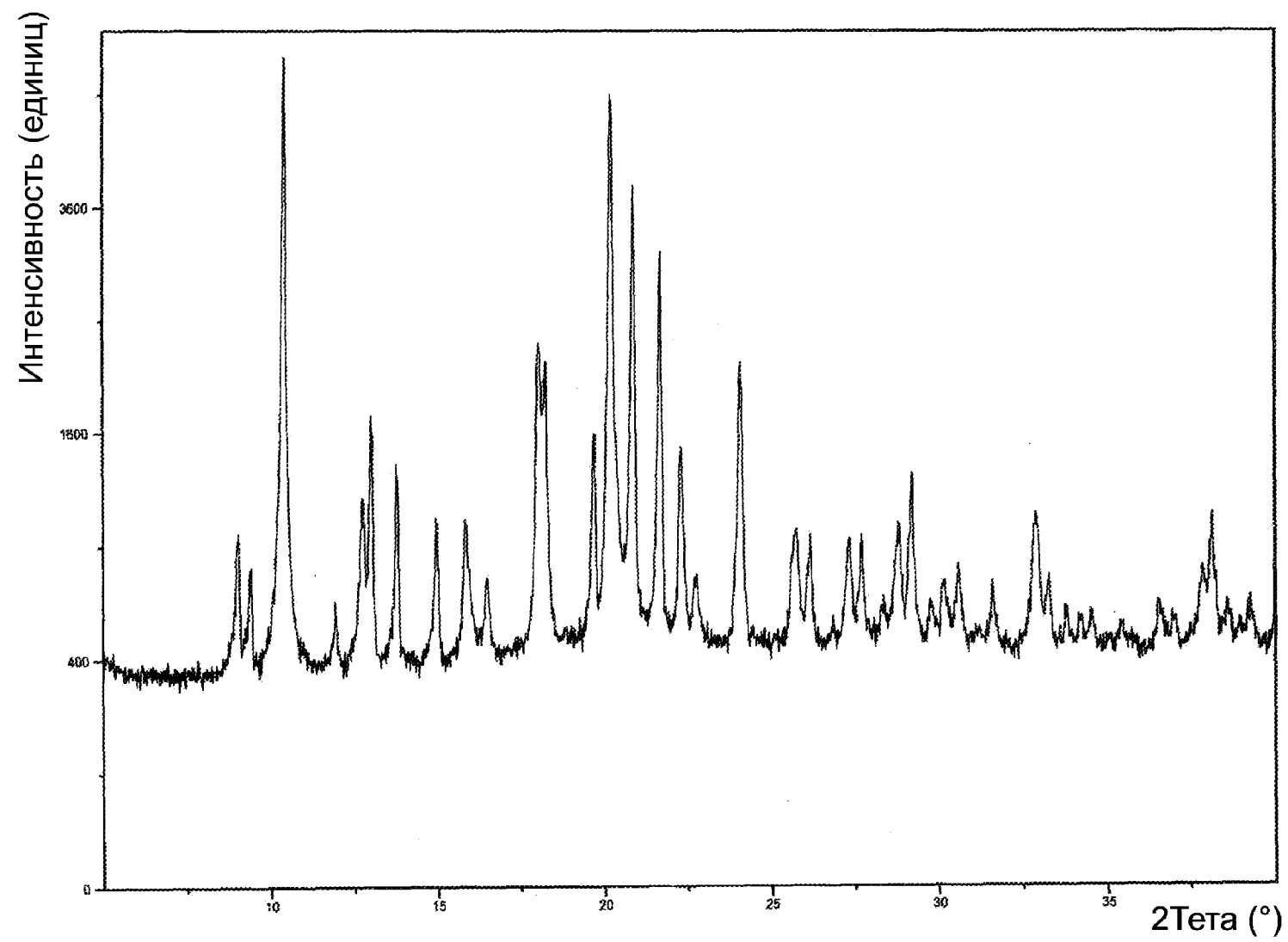
ФИГ. 4
Кристаллическая форма 1 Соединения А



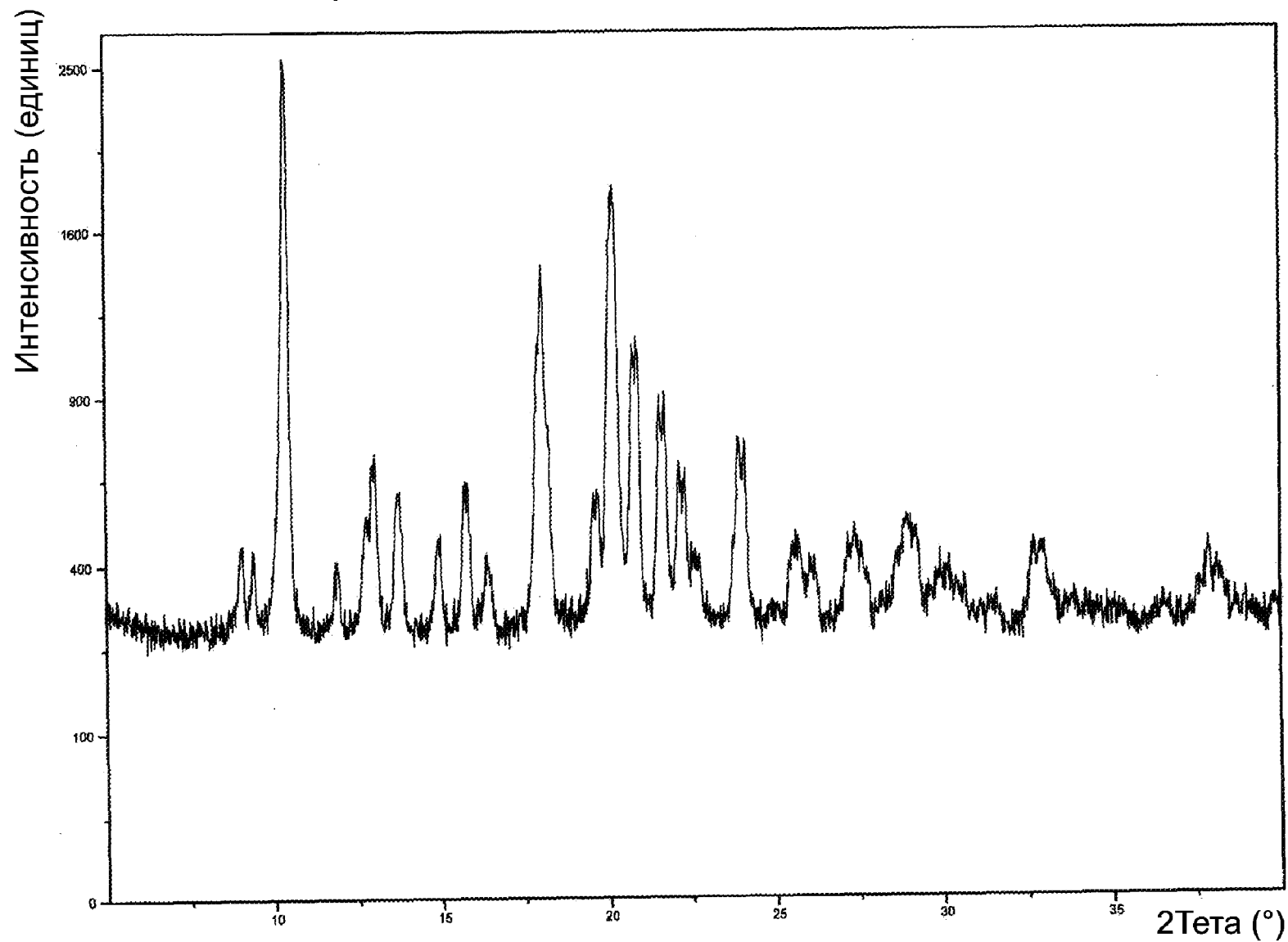
ФИГ. 5
Кристаллическая форма 2 Соединения А



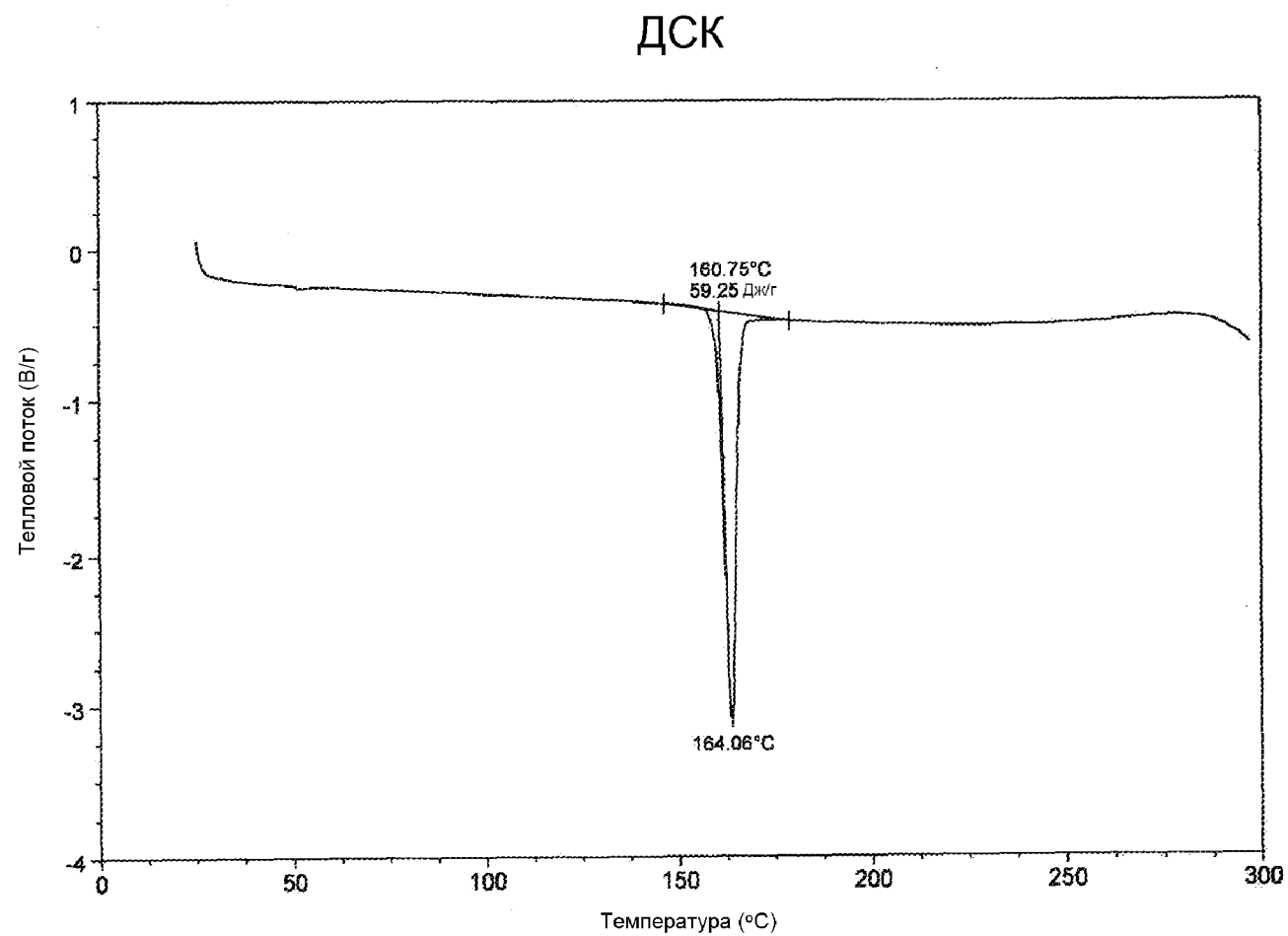
ФИГ. 6
Этанолат Соединения А



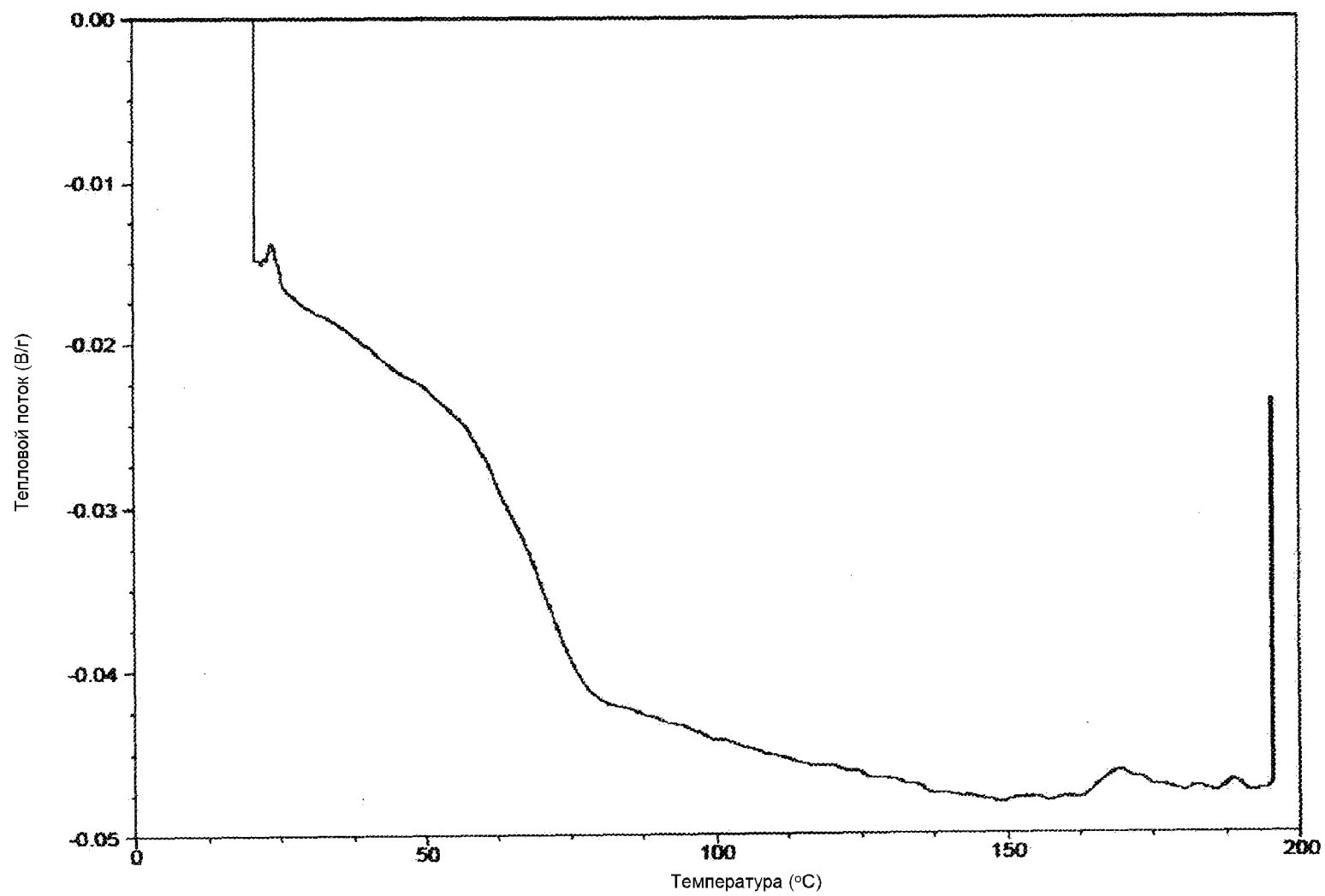
ФИГ. 7
Пропанольный сольват Соединения А



ФИГ. 8
ДСК кристаллического безводного Соединения А

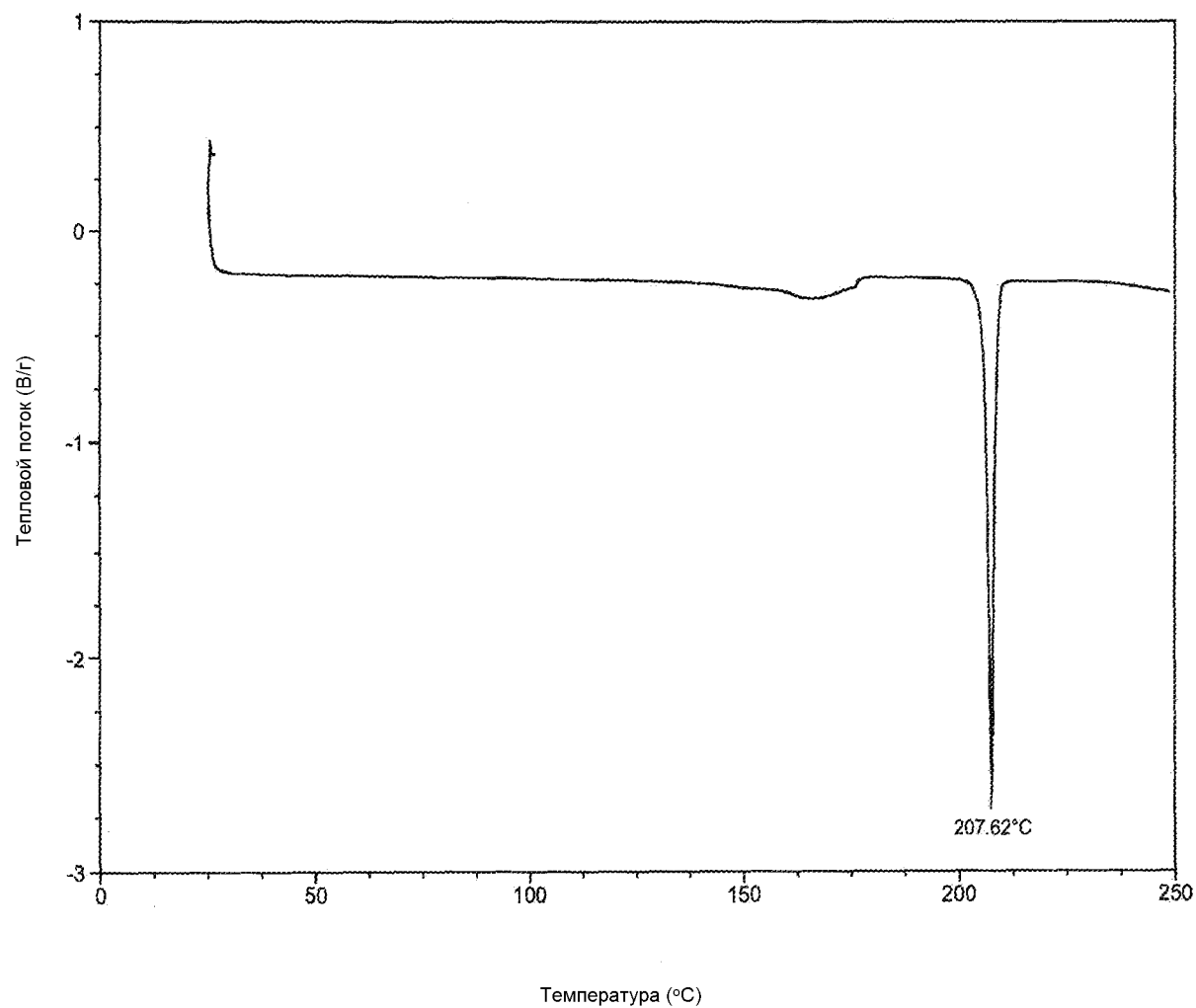


ФИГ. 9
ДСК аморфного Соединения А

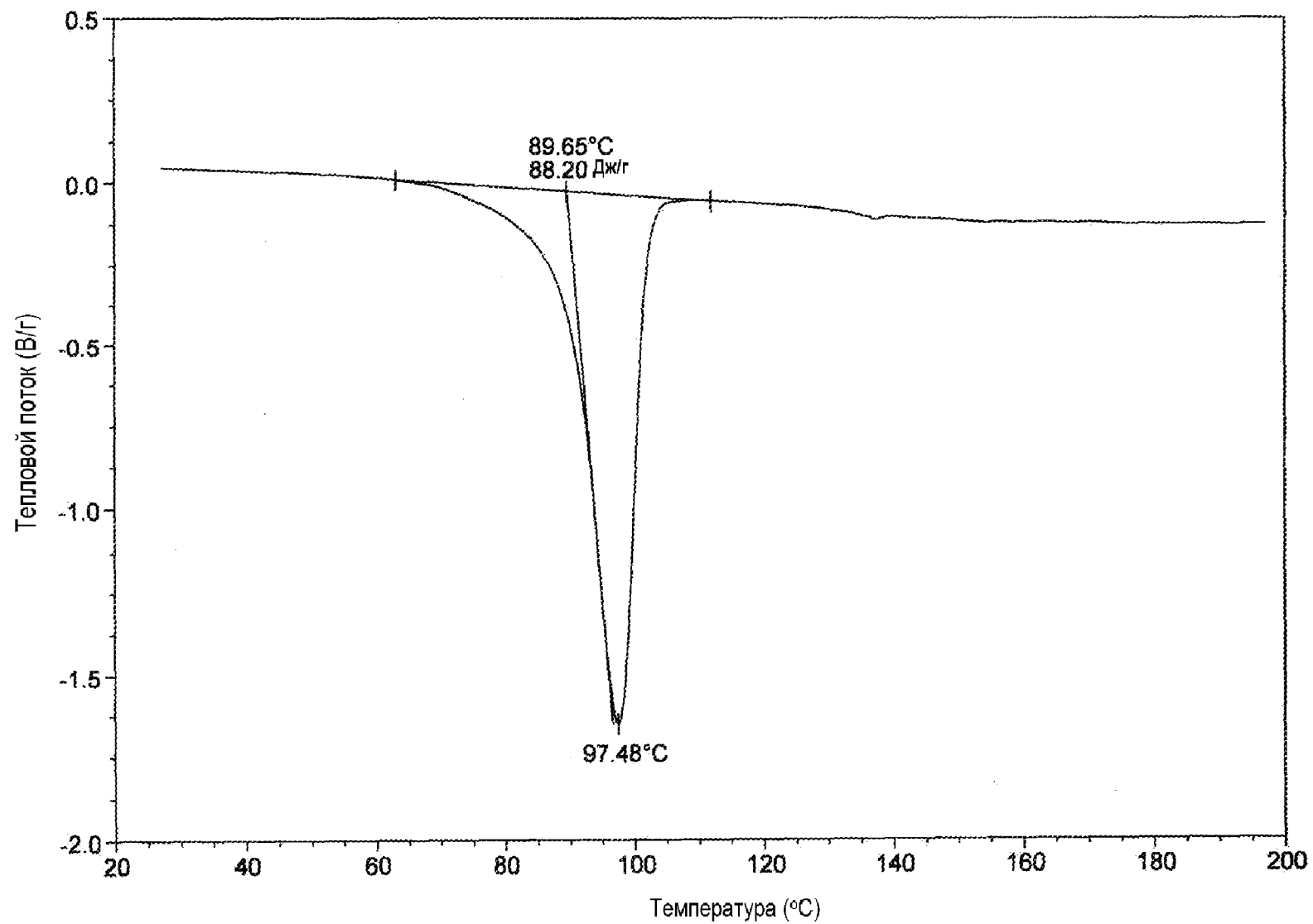


ФИГ. 10

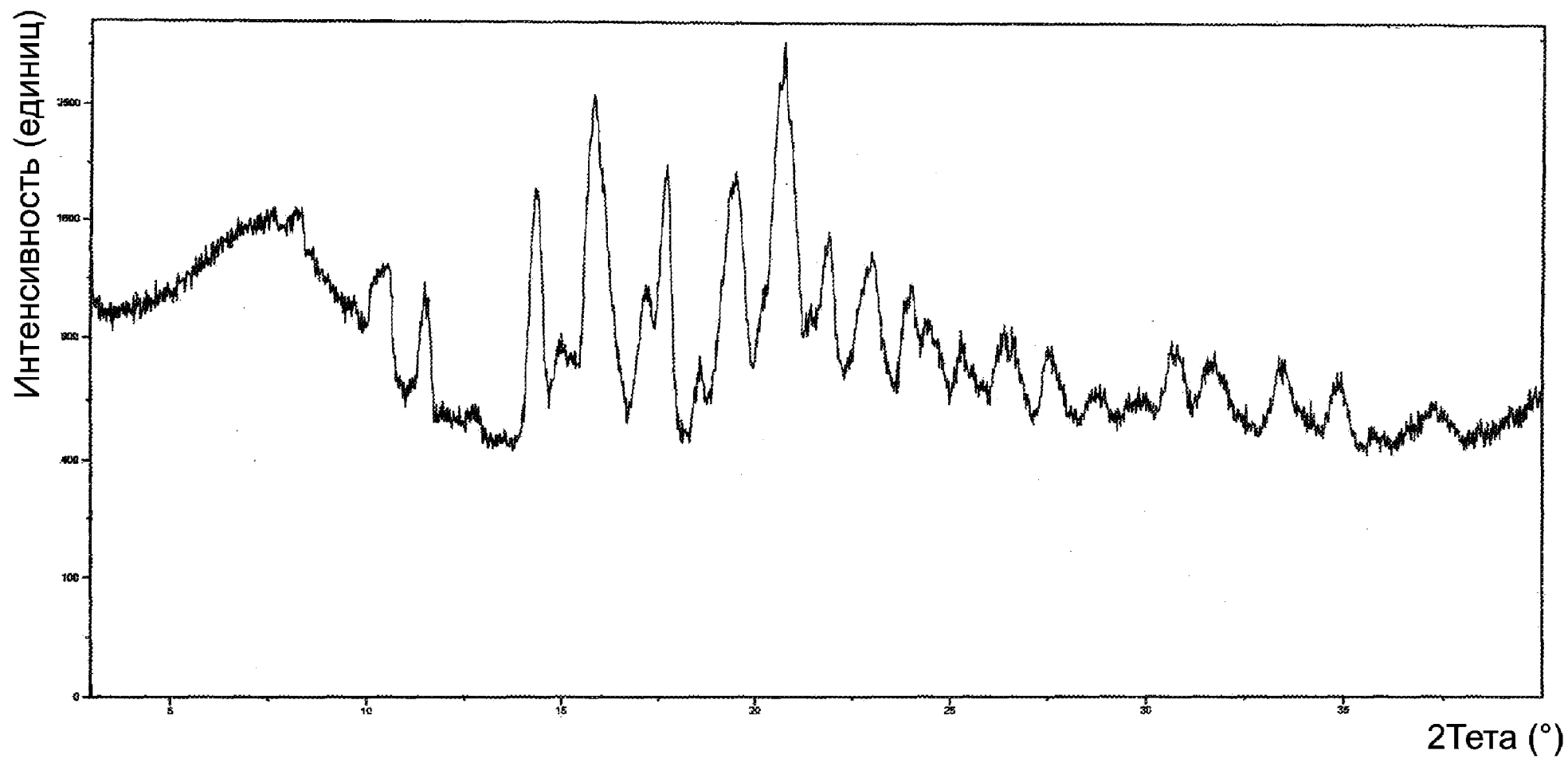
ДСК кристаллического гемитолуольного сольвата (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2- α]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфоната



ФИГ. 11
ДСК этанолята Соединения А

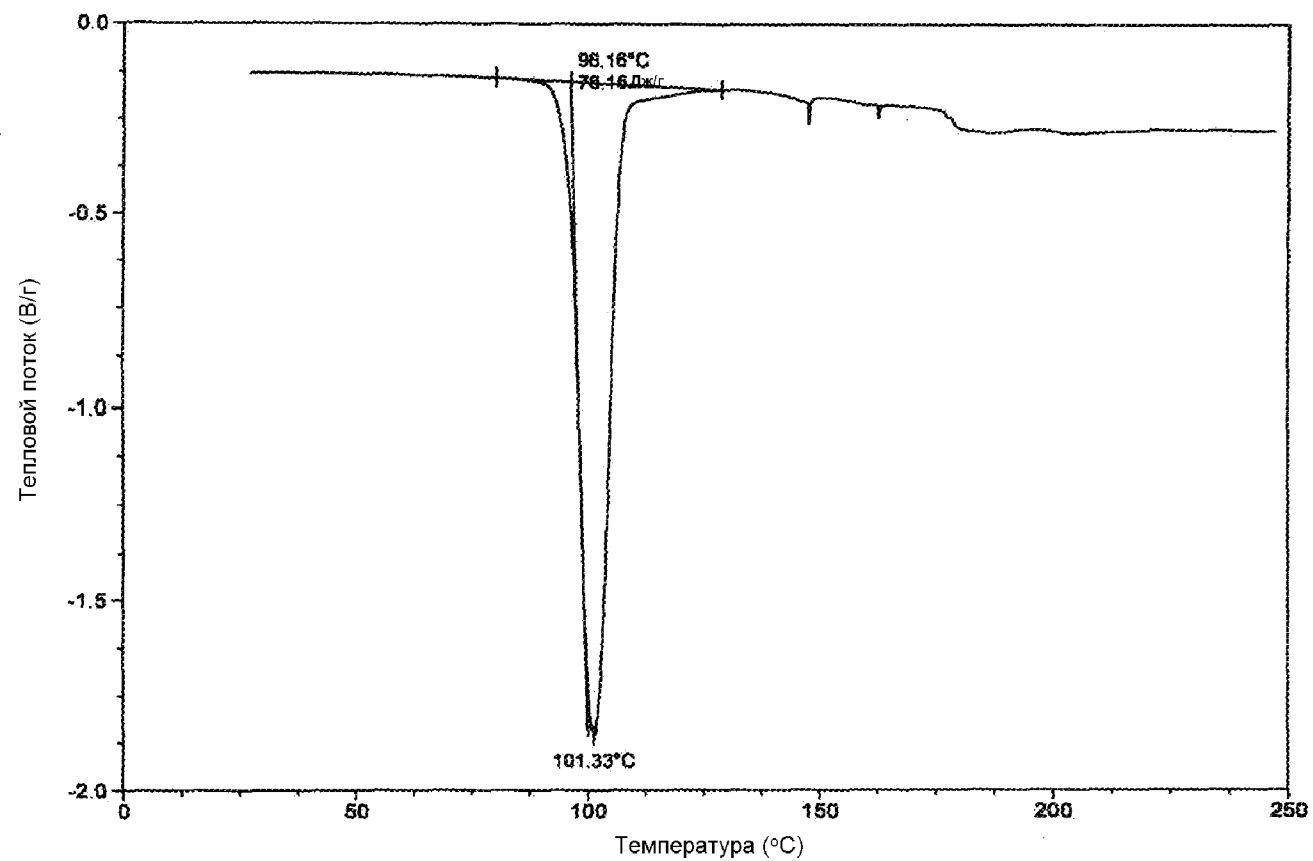


ФИГ. 12
Рентгенограмма DABCO соли Соединения А



ФИГ. 13
ДСК DABCO соли Соединения А

ДСК



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference A1836-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/041594	International filing date (<i>day/month/year</i>) 9 June 2014 (09-06-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 10 June 2013 (10-06-2013)
Applicant AMGEN INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/041594

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/041594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D211/76 A61K31/45 A61P35/00 C07C309/04 C07D498/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/153509 A1 (AMGEN INC [US]; BARTBERGER MICHAEL DAVID [US]; GONZALEZ BUENROSTRO ANA) 8 December 2011 (2011-12-08) cited in the application pages 129, line 12 - line 15; scheme 3; scheme 7; example 361; example 362; claim 27 (second compound) ----- -/--	1-38



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2014

Date of mailing of the international search report

18/08/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moriggi, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/041594

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Haruo Nakayama ET AL: "Hydrates of Organic Compounds. X. The Formation of Clathrate Hydrates of Tetrabutylammonium Alkanesulfonates", Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 833-837, XP055133190, DOI: 10.1246/bcsj.59.833 Retrieved from the Internet: URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/bcsj1926/59/3/59_3_833/_pdf [retrieved on 2014-08-05] table 1; compound 5 -----	12
X,P	DAQING SUN ET AL: "Discovery of AMG 232, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable MDM2-p53 Inhibitor in Clinical Development", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 4, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 1454-1472, XP055116592, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401753e scheme 7; compound 2 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/041594

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011153509	A1	08-12-2011	
		AR 082763 A1	09-01-2013
		AU 2011261263 A1	13-12-2012
		CA 2799972 A1	08-12-2011
		CN 103180296 A	26-06-2013
		CO 6710897 A2	15-07-2013
		CR 20120659 A	11-03-2013
		EA 201291356 A1	28-06-2013
		EP 2576510 A1	10-04-2013
		JP 5420797 B2	19-02-2014
		JP 2013530958 A	01-08-2013
		JP 2014062093 A	10-04-2014
		KR 20140032929 A	17-03-2014
		MA 34342 B1	01-06-2013
		PE 02292013 A1	22-03-2013
		SG 186147 A1	30-01-2013
		TW 201211020 A	16-03-2012
		US 2011319378 A1	29-12-2011
		US 2014011796 A1	09-01-2014
		UY 33430 A	30-12-2011
		WO 2011153509 A1	08-12-2011

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-38

The present application

1.1. claims: 1-6

Crystalline forms of Compound A, its pharmaceutical compositions and uses

1.2. claims: 7-11, 13-16

The naphthalene sulfonate salt of the synthetic intermediate and further salts thereof as well as the processes for their preparation

1.3. claim: 17

The process of claim 17

1.4. claims: 12, 18-28

The process for the preparation of Compound A starting from the toluene solvate, naphthalene sulfonate salt of the synthetic intermediate as well as the salt of 2-propylsulfonic acid useful in said process

1.5. claims: 29-32

Ethanolate form of Compound A

1.6. claims: 33-38

The process for the preparation of Compound A using the DABCO salt of Compound A as well as the DABCO salt itself
