

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040642

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.08

(51) Int. Cl. C07D 271/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
201992421

(22) Дата подачи заявки
2018.05.18

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОЗАНИМОДА

(31) P1700216

(56) WO-A1-2018033149
WO-A1-2018049632
WO-A1-2017215617
WO-A1-2011060392
WO-A1-2011044307

(32) 2017.05.22

(33) HU

(43) 2020.03.27

(86) PCT/HU2018/050019

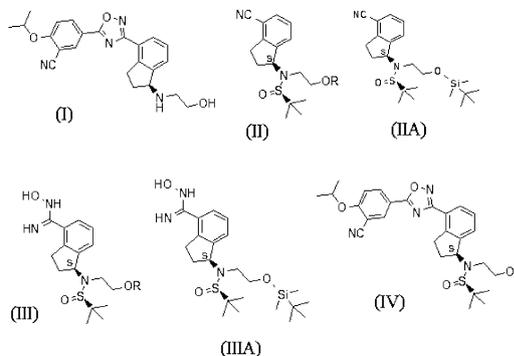
(87) WO 2018/215807 2018.11.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭГИШ ДЬЁДСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
Порч-Маккаи Марта, Шимиг Дьюла,
Мольнар Эникё, Петё Янош, Вольк
Балаж, Славик Ласло, Сабо Эва,
Халас Юдит (HU)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(57) Изобретение относится к новому способу получения озанимода указанной формулы и его солей присоединения кислоты посредством новых промежуточных соединений и к новой полиморфной форме озанимода основания.



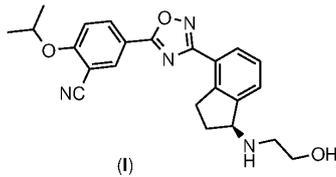
B1

040642

040642

B1

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения

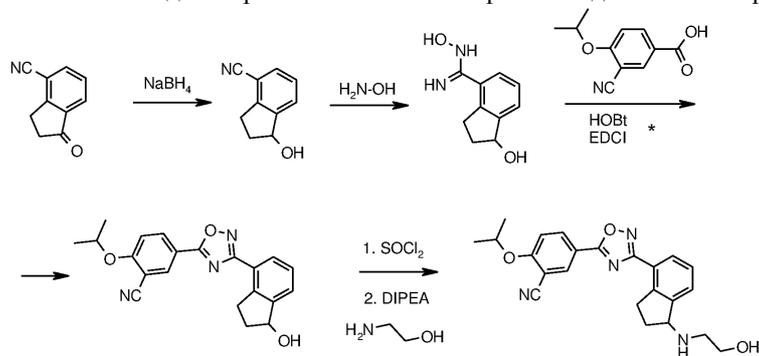


озанимод формулы (I) и его солей и к новым промежуточным продуктам, применяемым в фармацевтической промышленности в данном способе.

Озанимод является модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P) второго поколения, который находится в разработке для лечения рассеянного склероза, язвенного колита и болезни Крона. Озанимод является оптически активным веществом, асимметрический атом углерода которого находится в абсолютной S-конфигурации.

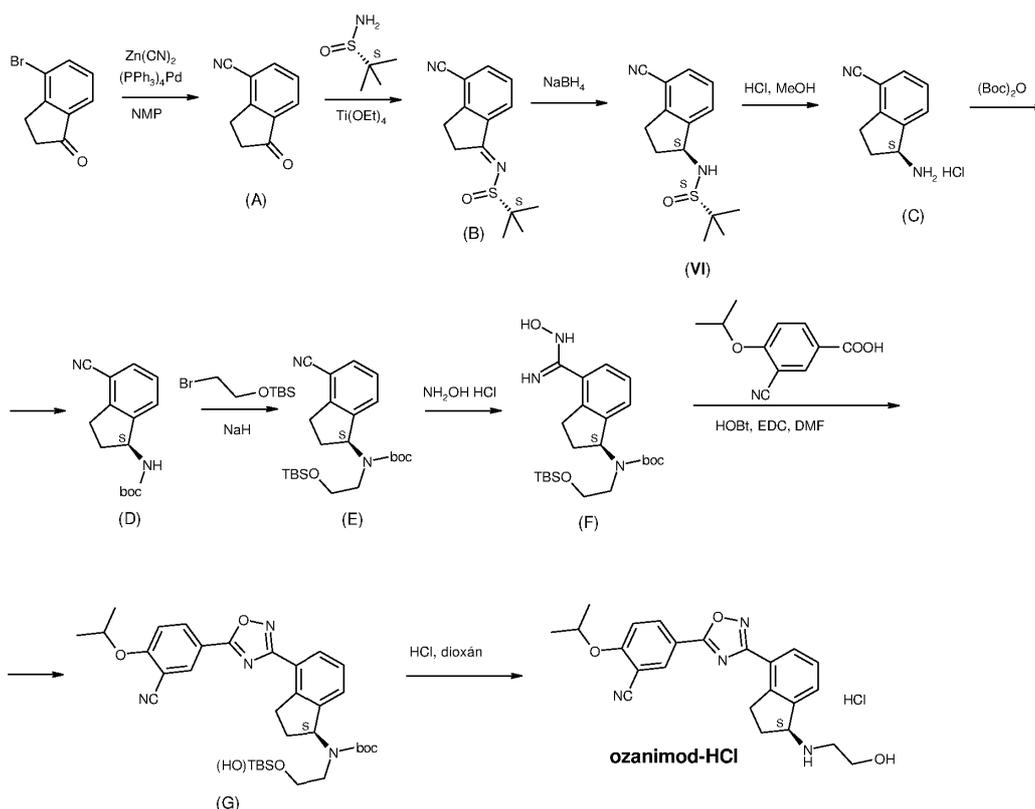
Предшествующий уровень техники

В международной заявке на патент под номером WO 2009151529 описано получение соответствующего озанимоду рацемического соединения. В связи с тем, что действующее вещество озанимод представляет собой оптически активное соединение, для его получения необходимо разделить рацемическую смесь. В заявке на патент под номером WO 2009151529 решение для этого не предложено.



* пример приведен для другой бензойной кислоты;
 HOBt - гидроксibenзотриазол;
 EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;
 DIPEA - илизопропилэтиламин.

В международной заявке на патент под номером WO 2011060392 описано получение озанимода путем хирального синтеза



DMF - ДМФА (диметилформамид);

dioxin - диоксан;

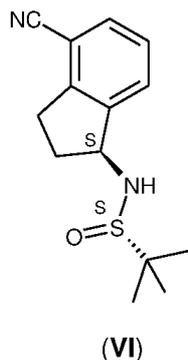
ozanimod-HCl - озанимода гидрохлорид;

NMP - *n*-метил-2-пирролидон.

В процессе синтеза 1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрил (A) подвергают реакции с оптически активным (S)-2-метилпропан-2-сульфинамидом, затем образовавшуюся связь C=N Шиффа основания (B) восстанавливают боргидридом натрия с получением таким путем ключевого промежуточного соединения формулы (VI). Вследствие асимметрической индукции, создаваемой введенной ранее хиральной группой, новый асимметрический атом углерода, образовавшийся в ходе реакции, в основном, имеет абсолютную конфигурацию S. После этого (S)-2-метилпропан-2-сульфинильную группу удаляют и в полученный первичный амин вводят защитную трет-бутоксикарбонильную группу. Полученный таким путем амид (D) алкилируют (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсианом. Затем после присоединения гидроксилamina к нитрильной группе образуют 1,2,4-оксадиазольное кольцо с использованием соответствующего производного бензойной кислоты. В ходе этой операции трет-бутилдиметилсилильная группа частично отщепляется. Затем озанимод получают путем удаления еще оставшейся трет-бутилдиметилсилильной группы и защитной группы Boc из смеси, полученной таким образом.

Аналогичная методика приведена в описании публикации под номером WO 2016164180, в которой описано получение дейтерированных производных.

Иными словами, в способе, описанном в заявках на патенты под номерами WO 2011060392 и WO 2016164180, хиральный центр устанавливается на начальном этапе синтеза. Асимметрическая индукция происходит в процессе восстановления боргидридом натрия, и, таким образом, соединение (VI) образуется в подавляющем большинстве.



(VI)

С другой стороны, полная селективность осуществляется необязательно, и также ожидается образо-

вание другого диастереоизомера в качестве загрязняющей примеси. Об этом следующим образом сказано в параграфе 263 публикации заявки на патент под номером WO 2011060392: представленный способ приводит в результате к конечному продукту, обогащенному желаемым энантиомером. Ни одна из публикаций заявок на патент под номерами WO 2011060392 и WO 2016164180 не включает в себя пример, в котором приведена энантиомерная чистота промежуточного соединения (VI) или представлена информация о его очистке. В обоих случаях полученный в ходе воплощений изобретения маслянистый или твердый продукт используют на последующих стадиях синтеза без очистки. В синтезах в соответствии с документами WO 2011060392 и WO 2016164180 на следующей стадии удаляют сульфинильную группу и продолжают синтез с использованием "обогащенного энантиомером", но не чистого амина формулы (С).

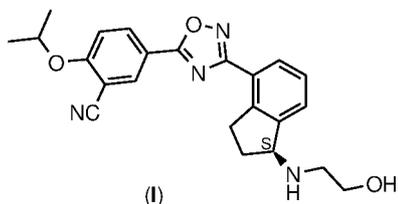
Во время процедуры утверждения действующих веществ в фармацевтической промышленности они должны соответствовать все более строгим требованиям к их физическим и химическим характеристикам. Поэтому в случае хиральных действующих веществ также чрезвычайно важна энантиомерная чистота. Специалисту в данной области техники очевидно, что на последующем этапе синтеза энантиомерные загрязняющие примеси продуктов отдельного этапа можно обнаружить только с помощью хиральной хроматографии, и в случае недостаточной энантиомерной чистоты отдельных промежуточных продуктов или конечного продукта озанимода их можно очистить только путем включения дополнительных промежуточных стадий очистки, таких как хиральная хроматография или способ, основанный на образовании диастереомерной соли. Хиральная хроматография экономически целесообразна в случае очистки меньших количеств, а для очистки посредством диастереомерных солей может потребоваться использование дорогостоящих разделяющих агентов и/или нескольких стадий перекристаллизации, что может увеличить продолжительность предусмотренного технологического процесса за счет стадий дополнительных операций.

Цель изобретения состоит в преодолении недостатков известных способов и в разработке способа получения озанимода формулы (I) и его солей, который можно просто и экономически целесообразно применять в промышленных масштабах с меньшим количеством стадий синтеза.

Эта цель была достигнута в результате разработки пути синтеза, в котором трет-бутилсульфинильная группа на аминогруппе на хиральном атоме углерода промежуточных соединений сохраняется до конечной стадии синтеза, а удаление защитной группы Вос является необязательным, и побочные продукты с нежелательной стереохимией, образовавшиеся в результате неполной хиральной индукции трет-бутилсульфинила, проявляющейся в ходе восстановления боргидридом, образуются на последующих стадиях пути синтеза в виде не энантиомерных, а диастереомерных загрязняющих примесей, вследствие чего их легче анализировать и легче удалять с помощью операций очистки.

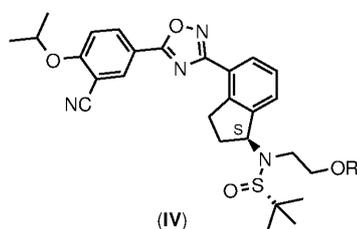
Сущность изобретения

Сущность изобретения составляет новый способ получения



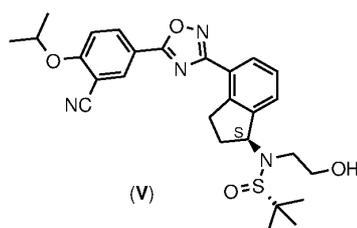
озанимода формулы (I) и его солей присоединения кислоты таким образом, что защитную группу/защитные группы, которые можно удалить в кислой среде, отщепляют в органическом растворителе

a)



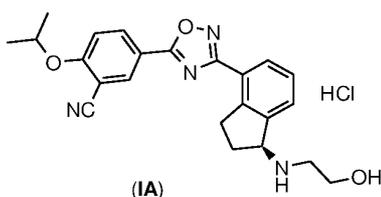
от соединения или соединений общей формулы (IV), в которой R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, либо

b)



от соединения формулы (V), либо

с) от соединений в смеси соединений общей формулы (IV) и формулы (V) в любом соотношении, и полученный таким путем озанимод необязательно преобразуют в его соль присоединения кислоты. Предпочтительно озанимод формулы (I) преобразуют в соль одновременно с удалением защитных групп. Наиболее предпочтительно озанимод преобразуют в



соль гидрохлорид формулы (I/A).

В соответствии с одним из предпочтительных воплощений настоящего изобретения в качестве защитной группы, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы в соединении общей формулы (IV), используют группы типа замещенного простого метилового эфира, предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксибензилоксиметильную или [(3,4-диметоксибензил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу.

В соответствии с другим предпочтительным воплощением настоящего изобретения в реакции используют смесь соединения общей формулы (IV) и формулы (V).

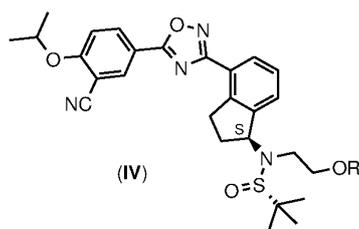
В качестве органического растворителя используют растворитель просто эфирного типа, такой как диоксан, спирт, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно 2-пропанол, этанол или метанол, наиболее предпочтительно 2-пропанол, или ароматический растворитель, предпочтительно толуол или ксилол, более предпочтительно толуол, в качестве ароматического растворителя.

В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения для отщепления защитной группы, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, используют кислоту, предпочтительно соляную кислоту, бромид водорода, йодид водорода, фторид водорода (HF), серную кислоту, азотную кислоту или ее соли, фторид тетрабутиламмония (ТБАФ), смесь ТБАФ и уксусной кислоты, водную смесь HF и тетрагидрофурана (ТГФ) или 1M водный раствор HIO_4 , растворенной в ТГФ.

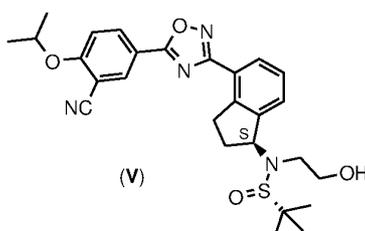
Было неожиданно обнаружено, что, если (S)-2-метилпропан-2-сульфинильную группу не удалять из соединения формулы (VI), она действует как подходящая защитная группа на последующих стадиях синтеза. Таким образом, на протяжении всего синтеза, кроме желаемого (S,S) диастереомера, нежелательная (R) конфигурация производного 1H-индена находится в форме (S,R) диастереомера. Как правило, различные физические характеристики диастереомеров дают возможность разделить их посредством кристаллизации. В связи с их различными физическими свойствами (растворимость, адсорбционные характеристики) они могут быть обнаружены и отделены друг от друга без хиральной хроматографии. Таким образом, нет необходимости в удалении (S)-2-метилпропан-2-сульфинильной группы и введении вместо нее трет-бутоксикарбонильной (Boc) защитной группы. За счет этого путь синтеза, ведущий к озанимоду, значительно сокращается.

Подробное описание изобретения

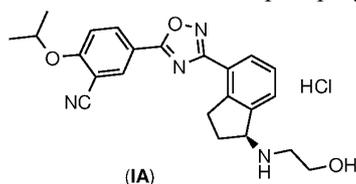
Настоящее изобретение, таким образом, представляет собой способ получения озанимода формулы (I) и его солей присоединения кислоты, отличающийся тем, что защитную группу или защитные группы, которые могут быть удалены в кислой среде, удаляют в органическом растворителе



из соединения или соединений общей формулы (IV), в которой R представляет собой атом водорода или защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, либо



из соединения формулы (V), либо из смеси этих соединений в любом соотношении, и полученный таким путем озанимод формулы (I) при необходимости необязательно преобразуют в его соль присоединения кислоты. Предпочтительно одновременно с удалением защитных групп озанимод формулы (I) преобразуют в соль. Наиболее предпочтительно озанимод преобразуют в



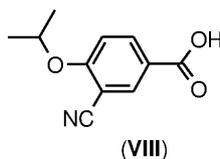
его соль гидрохлорид формулы (IA).

В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения в качестве защитной группы, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы в соединении общей формулы (IV), используют соединения типа замещенного простого метилового эфира, предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксибензилоксиметильную или [(3,4-диметоксибензил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этилюкси]этильную группу, группу типа простого силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу. В соответствии с одним из предпочтительных воплощений настоящего изобретения в способе используют смесь соединений общей формулы (IV) и формулы (V). В качестве органического растворителя в способе используют растворитель простоэфирного типа, предпочтительно диоксан, спирт, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно 2-пропанол, этанол или метанол, наиболее предпочтительно 2-пропанол, или ароматический растворитель, предпочтительно толуол или ксилол, более предпочтительно толуол. Кислота, используемая для осуществления способа, предпочтительно представляет собой неорганическую кислоту, такую как соляная кислота, бромид водорода, йодид водорода, фторид водорода (HF), или ее соли: фторид тетрабутиламмония (ТБАФ), смесь ТБАФ и уксусной кислоты, водный раствор HF и ТГФ, 1M водный раствор HIO_4 в ТГФ и т.д. (см. Peter G.M. Wuts; Theodora W. Greene, Greene's protective groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley Interscience, 2007), предпочтительно соляную кислоту. В соответствии с предпочтительным воплощением изобретения кислоту используют в концентрированном водном растворе, в смеси органического растворителя и воды или растворенной в органическом растворителе, предпочтительно используя в качестве растворителя диоксан, 2-пропанол, этанол или метанол.

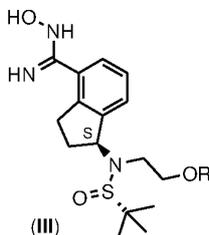
Было неожиданно обнаружено, что, если (S)-2-метилпропан-2-сульфинильную группу не удалять из соединения формулы (VI), она действует как подходящая защитная группа на последующих стадиях синтеза. Таким образом, нет необходимости в удалении (S)-2-метилпропан-2-сульфинильной группы и введении вместо нее защитной группы Boc. За счет этого путь синтеза, ведущий к озанимоду, значительно сокращается.

В способе в соответствии с настоящим изобретением получения соединения общей формулы (IV), в котором R представляет собой атом водорода или защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, соединение формулы (V) или их смесь получают таким образом, что

а) соединение формулы



3-циано-4-(изопропокси)бензойную кислоту (VIII) активируют в органическом растворителе, затем



подвергают реакции с соединением общей формулы (III), в котором R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, предпочтительно группу типа замещенного простого метилового эфира, более предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксibenзилоксиметильную или [(3,4-диметоксибензил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу, затем необязательно

b) полученное соединение формулы (IV) и соединения формулы (V) отделяют друг от друга.

Количества и доли соединения общей формулы (IV) и соединения формулы (V) изменяются. Эти доли зависят от температуры реакции и продолжительности реакции. Тем не менее, поскольку на следующей стадии оба соединения преобразуют в озанимод формулы (I), эти доли не имеют особого значения с точки зрения изобретения. Оба компонента смеси преобразуют в соль присоединения кислоты озанимода посредством отщепления защитной группы/защитных групп в зависимости от используемой кислоты.

В соответствии с предпочтительным воплощением изобретения 1,2,4-оксадиазольное кольцо замыкают посредством активации соединения формулы (VIII) 3-циано-4-(изопропокси)бензойной кислоты в органическом растворителе с последующей реакцией с соединением формулы (III). В качестве органического растворителя предпочтительно используют растворители амидного, ароматического, простозэфирного, сложноеэфирного, нитрильного или сульфоксидного типа, наиболее предпочтительно в качестве растворителя амидного типа используют диметилформамид, в качестве ароматического растворителя предпочтительно используют ксилол или толуол, наиболее предпочтительно толуол, в качестве растворителя простозэфирного типа наиболее предпочтительно используют тетрагидрофуран или диоксан, в качестве растворителя нитрильного типа используют ацетонитрил, в качестве растворителя сульфоксидного типа используют диметилсульфоксид и предпочтительно используют толуол или растворители сложноеэфирного типа, наиболее предпочтительно этилацетат. В способе в соответствии с изобретением бензойную кислоту формулы (VIII) предпочтительно активируют в присутствии органического основания, более предпочтительно в присутствии DIPEA (диизопропилэтиламина), TEA (триэтиламина), двузамещенным карбодиимидом, предпочтительно дициклогексилкарбодиимидом, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом, или карбонилдимидазолом в присутствии гидроксибензотриазола, или с этилцианоглиоксилат-2-оксимом, или с ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР). Наиболее предпочтительно ее активируют ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР).

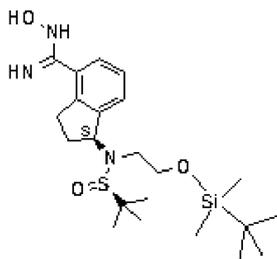
В условиях, используемых в процессе получения 1,2,4-оксадиазольного кольца, защитная группа R может частично или полностью отщепляться в зависимости от выбранной защитной группы и используемых условий. Таким образом, в зависимости от условий после замыкания кольца получают продукт, в котором защитная группа R либо остается без изменений (соединение общей формулы IV), либо защитная группа отщепляется, и образуется соединение формулы (V). В случае лишь частичного отщепления защитной группы получают смесь вышеуказанных соединений. От полученного таким путем продукта или от соединений, образующих смесь, которая состоит из компонента, представляющего собой соединение общей формулы (IV), из компонента, представляющего собой соединение формулы (V), отщепляют все еще остающиеся на них защитные группы и, таким образом, непосредственно получают соль присоединения кислоты озанимода. Таким образом, если защитная группа R частично отщепляется в процессе замыкания кольца, можно продолжать процесс без учета этого факта и подвергать смесь кислотному гидролизу, но возможно также отделить соединение общей формулы (IV) от соединения формулы (V) и отщеплять защитные группы по отдельности после разделения.

В соответствии с самым предпочтительным воплощением изобретения нет необходимости выде-

лять промежуточные соединения формул (IV) или (V) либо их смесь. Реакция соединения общей формулы (III) с соединением формулы (VIII) можно проводить в не смешиваемом с водой растворителе в присутствии основания, затем после завершения замыкания кольца, когда реакционная смесь содержит соединение формулы (IV) или (V) либо их смесь в любом соотношении и необязательно озанимода основание, реакционную смесь промывают водным раствором основания, предпочтительно раствором гидрокарбоната натрия или калия, и соевым раствором, затем полученный раствор толуола подвергают реакции с концентрированным раствором соляной кислоты, в результате чего защитные группы отщепляются, и озанимода гидрохлорид осаждается в форме кристаллов.

При необходимости полученную таким путем соль присоединения кислоты озанимода, например озанимода гидрохлорид, преобразуют в основание и подвергают перекристаллизации. Преимущество этого состоит в том, что полученное кристаллическое основание или соль, полученная из него с использованием соляной кислоты, обладают более высокой химической чистотой по сравнению с неочищенным озанимода гидрохлоридом. В данном случае способ включает в себя преобразование неочищенного озанимода гидрохлорида в основание путем добавления предпочтительно неорганического основания в органическом растворителе или в смеси органического растворителя и воды с последующим отделением озанимода основания от органической фазы. Полученное таким путем основание растворяют в органическом растворителе и отделяют с помощью соляной кислоты, предпочтительно 37%-го водного раствора соляной кислоты. В качестве растворителя используют галогенированный углеводород, предпочтительно дихлорметан, ароматический растворитель, предпочтительно толуол, или растворитель нитрильного типа, предпочтительно ацетонитрил. В качестве основания можно использовать гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты щелочных металлов, предпочтительно гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты калия или натрия.

Таким образом, в соответствии с самым предпочтительным воплощением изобретения соединение общей формулы (III), предпочтительно соединение формулы



(III/A),

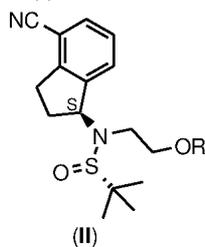
подвергают реакции с соединением формулы (VIII) в ароматическом растворителе, предпочтительно в толуоле или ксилоле, наиболее предпочтительно в толуоле, таким образом, что соединение формулы (VIII) предпочтительно активируется двузамещенным карбодимидом, предпочтительно дициклогексилкарбодимидом, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимидом, в присутствии органического основания, более предпочтительно в присутствии DIPEA (диизопропилэтиламина), TEA (триэтиламина), или карбонилдиимидазолом в присутствии гидроксибензотриазола или этилцианоглиоксилат-2-оксима, либо ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР), наиболее предпочтительно ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР); затем после завершения реакции реакционную смесь при необходимости промывают водным раствором основания и/или насыщенным раствором соли, затем к ароматическому растворителю, предпочтительно толуолу, добавляют концентрированную соляную кислоту и выделяют и необязательно очищают выпавший в осадок озанимода гидрохлорид.

Соединение общей формулы (III), предпочтительно соединение формулы (III/A), и соединение формулы (VIII), основание и активирующие реактивы смешивают при температуре от 20 до 30°C, предпочтительно от 20 до 25°C, затем температуру реакционной смеси повышают до температуры от 60°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно до температуры от 65 до 100°C, наиболее предпочтительно до температуры от 80 до 85°C, и поддерживают при этой температуре до завершения реакции, впоследствии реакционную смесь охлаждают, а затем при необходимости промывают водным щелочным раствором, предпочтительно гидрокарбоната натрия или калия, и при необходимости насыщенным раствором хлорида натрия, затем органическую фазу подвергают реакции с концентрированным раствором соляной кислоты (37%), предпочтительно при температуре от 60°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно до температуры от 65 до 85°C, наиболее предпочтительно до температуры от 70 до 75°C, затем после этого реакционную смесь охлаждают, выпавшие в осадок кристаллы фильтруют, высушивают и необязательно преобразуют в основание. В предпочтительном воплощении изобретения озанимода осаждают в форме соли гидрохлорида и преобразуют в кристаллическое озанимода основание.

В результате преобразования в основание и перекристаллизации основания, при необходимости, чистота активного вещества значительно повышается. Иными словами, преобразование соли гидрохлорида в основание является самым предпочтительным способом очистки активного вещества.

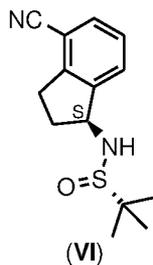
В соответствии с другим воплощением изобретения после перекристаллизации из ацетонитрила получают очень чистую и стабильную полиморфную форму I озанимода.

Используемое в способе в соответствии с изобретением соединение общей формулы (III), в котором R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, предпочтительно группу типа замещенного простого метилового эфира, более предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксibenзилоксиметильную или [(3,4-диметоксibenзил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа простого силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу, получают таким образом, что

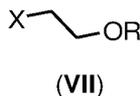


соединение общей формулы (II), в которой R представляет собой такую же группу, как указано выше, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу, подвергают реакции с гидроксиламином гидрохлоридом в органическом растворителе в присутствии основания. В качестве органического растворителя в этой реакции используют спирт, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно этанол. В качестве органического основания используют третичный амин, предпочтительно триэтиламин или диизопропилэтиламин.

Соединение формулы (II), используемое в способе в соответствии с изобретением, получают путем реакции



соединения формулы (VI) в органическом растворителе с основанием, затем его реакции с

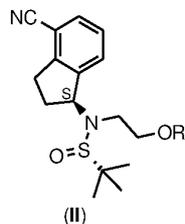


соединением формулы (VII), в которой формула R представляет собой такую же группу, как описано выше, и X представляет собой Cl, Br или I. Наиболее предпочтительно в качестве соединения (VII) используют (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан. При взаимодействии соединения формулы (II) и соединения общей формулы (VII) в качестве растворителя предпочтительно используют растворитель амидного типа, более предпочтительно диметилформамид, растворитель простогоэфирного типа, предпочтительно тетрагидрофуран, ацетонитрил или смесь перечисленных растворителей, наиболее предпочтительно диметилформамид. В качестве основания для реакции соединения формулы (II) и соединения общей формулы (VII) используют гидрид натрия, трет-бутилат калия, карбонат цезия или гексаметилдисилазан, предпочтительно гидрид натрия.

В соответствии с самым предпочтительным воплощением изобретения производное общей формулы (III) может быть также получено из соединения формулы (VI) таким образом, что соединение общей формулы (II) не выделяют.

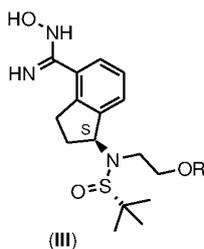
силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу, а X представляет собой Cl, Br или I.

b) полученное



соединение формулы (II), в которой R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, предпочтительно группу типа замещенного простого метилового эфира, более предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксibenзилоксиметильную или [(3,4-диметоксibenзил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа простого силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу, подвергают реакции с гидроксиламина гидрохлоридом в органическом растворителе, предпочтительно в спирте, содержащем от 1 до 4 атомов углерода, наиболее предпочтительно в этаноле, в присутствии основания, предпочтительно органического основания, наиболее предпочтительно триэтиламина, затем

с) полученное



соединение общей формулы (III) активируют в органическом растворителе в присутствии органического основания, предпочтительно диизопропилэтиламина или триэтиламина, двузамещенным карбодиимидом, например дициклогексилкарбодиимидом, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом или карбонилдиимидазолом, в присутствии гидроксibenзотриазола или этилцианоглиоксидат-2-оксима, или ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР), затем активированное соединение подвергают реакции с 3-циано-4-(изопропилокси)бензойной кислотой формулы (VIII). Предпочтительно в качестве органического растворителя используют растворители амидного, ароматического, простоэфирного, сложноэфирного, нитрильного или сульфоксидного типа, в качестве растворителя амидного типа наиболее предпочтительно используют диметилформамид, в качестве ароматического растворителя наиболее предпочтительно используют толуол, в качестве растворителя простоэфирного типа наиболее предпочтительно используют тетрагидрофуран или диоксан, в качестве растворителя нитрильного типа используют ацетонитрил, в качестве растворителя сульфоксидного типа используют диметилсульфоксид, таким образом, что реакцию проводят при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 50 до 100°C, наиболее предпочтительно от 85 до 90°C, таким образом, что 3-циано-4-(изопропилокси)бензойную кислоту формулы (VIII) активируют при температуре от комнатной до 100°C, предпочтительно от 50 до 100°C, наиболее предпочтительно от 85 до 90°C, наиболее предпочтительно в этилацетате или толуоле, ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) в присутствии триэтиламина.

Объект изобретения также относится к способу очистки солей озанимода формулы (I), предпочтительно соли гидрохлорида, таким образом, что озанимод формулы (I) выделяют из реакционной смеси в виде основания или соли присоединения кислоты, предпочтительно соли гидрохлорида, преобразуют в основание, при необходимости основание подвергают перекристаллизации, затем полученное очищенное основание кристаллизуют и при необходимости преобразуют в соль присоединения кислоты, предпочтительно в соль гидрохлорида, используя соляную кислоту. В качестве растворителя используют галогенированный углеводород, предпочтительно дихлорметан, ароматический растворитель, наиболее предпочтительно толуол, или растворитель нитрильного типа, предпочтительно ацетонитрил.

При использовании ацетонитрила в исключительно предпочтительном способе осаждается новая кристаллическая полиморфная форма озанимода. Ниже приведены положения характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме этой новой кристаллической полиморфной формы озанимода основания формы I [$2\theta \pm 0,2\theta$]: 5,77; 11,56; 15,36; 19,54; 27,00, предпочтительно [$2\theta \pm 0,2\theta$]: 5,77;

11,56; 12,98; 13,38; 13,90; 15,36; 16,23; 19,54; 25,37; 27,00, еще более предпочтительно [$2\theta \pm 0,20$]: 2,86; 5,77; 8,66; 10,77; 10,87; 11,14; 11,56; 12,20; 12,98; 13,38; 13,90; 14,59; 15,36; 16,23; 17,19; 17,43; 17,73; 18,44; 18,94; 19,54; 20,28; 20,41; 21,10; 21,65; 21,87; 22,10; 22,43; 22,79; 23,36; 23,75; 23,95; 24,62; 25,37; 26,16; 27,00; 27,90; 28,86; 29,20; 29,85; 31,00; 31,62; 32,85; 33,13; 34,33.

Сводные данные о характеристических пиках на порошковой рентгеновской дифрактограмме представлены в следующей ниже таблице:

Пик	2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)	Пик	2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	2,86	30,90	28	21	20,28	4,38	8
2	5,77	15,32	100	22	20,41	4,35	2
3	8,66	10,22	21	23	21,10	4,21	4
4	10,77	8,22	13	24	21,65	4,11	24
5	10,87	8,14	8	25	21,87	4,07	6
6	11,14	7,94	14	26	22,10	4,02	11
7	11,56	7,65	28	27	22,43	3,97	19
8	12,20	7,25	9	28	22,79	3,90	6
9	12,98	6,82	42	29	23,36	3,81	31
10	13,38	6,62	97	30	23,75	3,75	11
11	13,90	6,37	34	31	23,95	3,72	16
12	14,59	6,07	24	32	24,62	3,62	61
13	15,36	5,77	14	33	25,37	3,51	55
14	16,23	5,46	45	34	26,16	3,41	28
15	17,19	5,16	12	35	27,00	3,30	41
16	17,43	5,09	4	36	27,90	3,20	26
17	17,73	5,00	9	37	28,86	3,09	12
18	18,44	4,81	6	38	29,20	3,06	2
19	18,94	4,69	13	39	29,85	2,99	1
20	19,54	4,54	37	40	31,00	2,89	2

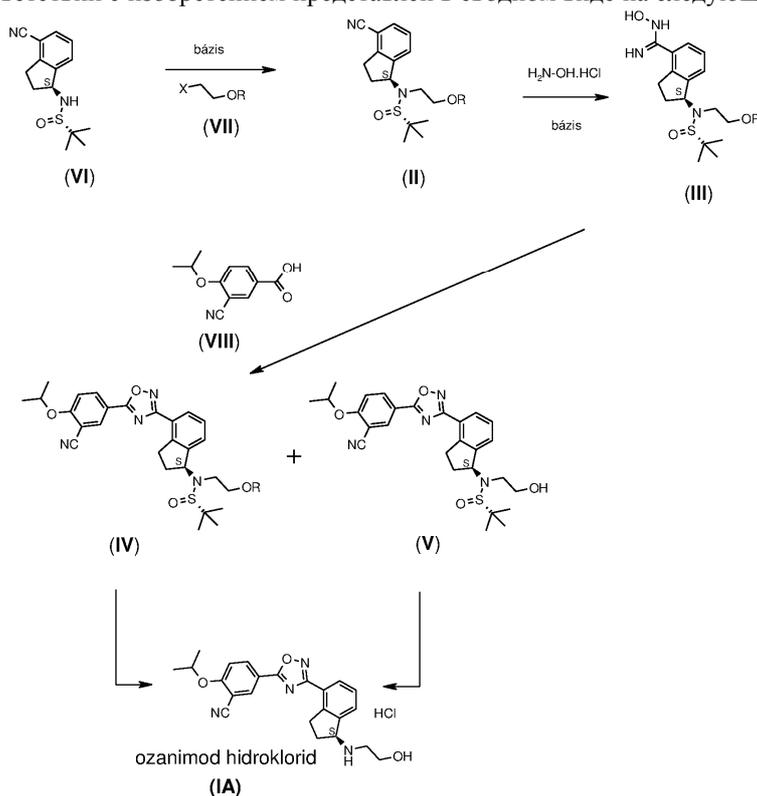
На следующей схеме показана порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфной формы I озанимода основания в соответствии с изобретением.

Полиморфная форма I озанимода основания в соответствии с изобретением обладает достаточной стабильностью даже в течение длительного хранения или в качестве исходного сырья для фармацевтического препарата. В соответствии с результатами испытаний, проведенных авторами изобретения, влажность воздуха не влияет на стабильность кристаллов, их полиморфная природа не изменяется, поэтому при использовании этого продукта в качестве действующего вещества полиморфного характера не ожидают изменений биологической эффективности в условиях растворения и абсорбции.

Полиморфная форма I озанимода основания в соответствии с изобретением наиболее предпочтительно может быть получена путем суспендирования озанимода в ацетонитриле, затем в результате нагревания полученной суспензии озанимод основание растворяется, любые твердые загрязняющие примеси необязательно отфильтровывают, при необходимости раствор оставляют для отстаивания, затем полученный раствор охлаждают, и выпавшие в осадок кристаллы предпочтительно повторно растворяют путем повторного нагревания, затем после охлаждения раствор снова выпавшего в осадок озанимода полиморфной формы I фильтруют и необязательно промывают холодным ацетонитрилом.

Мониторинг описанных в изобретении реакций и испытания промежуточных продуктов проводят с помощью флэш-хроматографии, используя устройство для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) Shimadzu. Образцы растворяли в смеси вода-ацетонитрил 80:20 и проводили испытания с использованием нейтрального (в буферном растворе ацетата аммония) и кислотного (в растворе муравьиной кислоты) метода.

Способ в соответствии с изобретением представлен в сводном виде на следующей схеме:



Bázis - основание;

ozanimod hidroklorid - озанимода гидрохлорид.

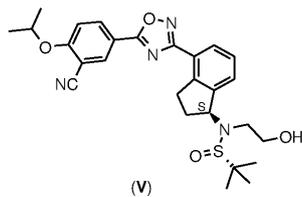
В соответствии с наиболее общей формой осуществления изобретения соединение формулы (VI) преобразуют в соединение формулы (II) в присутствии основания, в котором R представляет собой группу, приведенную выше. После этого соединение общей формулы (II) подвергают реакции с гидросиламином, предпочтительно с гидросиламина гидрохлоридом, в присутствии основания, затем полученное соединение общей формулы (II) подвергают реакции с соединением формулы (VIII), и образовавшиеся в условиях реакции соединения общей формулы (IV) и (V) или их смесь преобразуют в озанимода гидрохлорид формулы (IA) путем отщепления защитных групп.

Таким образом, объект изобретения относится к представленному способу в целом, а также к каждой его стадии, а также к следующим новым промежуточным соединениям.

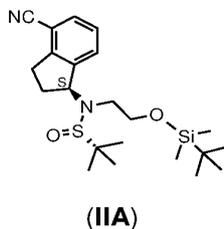
Соединение общей формулы (IV), в которой R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, предпочтительно R представляет собой соединение типа замещенного простого метилового эфира, например метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксibenзилоксиметильную, [(3,4-диметоксибензил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу, или группу типа замещенного простого этилового эфира, например этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа простого силилового эфира, например триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу.

Соединение общей формулы (II), в которой R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, предпочтительно группу типа замещенного простого метилового эфира, более предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксibenзилоксиметильную или [(3,4-диметоксибензил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа простого силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу.

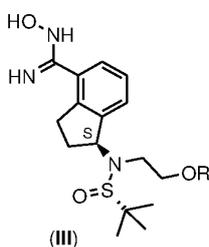
Соединение формулы



Соединение формулы

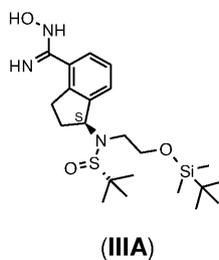


Соединение общей формулы

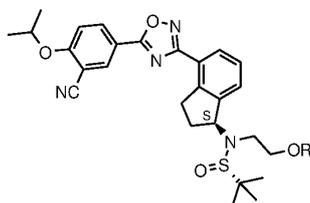


в которой R представляет собой предпочтительно группу типа замещенного простого метилового эфира, более предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксibenзилоксиметильную или [(3,4-диметоксibenзил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа простого силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу.

Соединение формулы (IIIA)

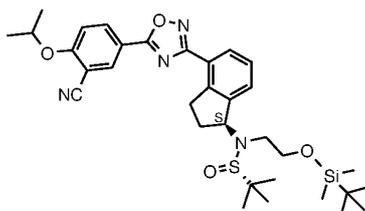


Соединение формулы (IV)



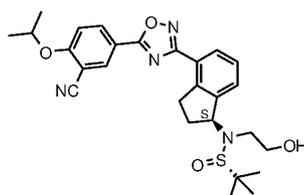
в которой R представляет собой предпочтительно группу типа замещенного простого метилового эфира, более предпочтительно метоксиметильную, бензилоксиметильную, параметоксibenзилоксиметильную или [(3,4-диметоксibenзил)окси]метильную группу, тетрагидропиранильную группу или группу типа замещенного простого этилового эфира, предпочтительно этоксиэтильную или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильную группу, группу типа простого силилового эфира, предпочтительно триметилсилильную, триизопропилсилильную, трет-бутилдиметилсилильную или трифенилсилильную группу, наиболее предпочтительно трет-бутилдиметилсилильную группу.

Соединение формулы



(IVA)

Соединение формулы



(V)

и смесь соединений формул (IV) и (V) в любом соотношении.

Преимущества изобретения

Путь синтеза в соответствии с изобретением значительно более эффективен и более предпочтителен с точки зрения промышленного применения по сравнению с описанными в литературе способами получения действующего вещества озанимод. В этом способе устранена необходимость в замещении (S)-2-метилпропан-2-сульфинильной группы трет-бутоксикарбонильной группой, что делает путь синтеза значительно короче.

Кроме того, в результате использования способа в соответствии с изобретением выход технологического процесса значительно повышается, а затраты энергии снижаются.

Другое преимущество изобретения состоит в том, что, хотя соответствующие диастереомерные загрязняющие примеси также образуются из нежелательного диастереомера, образовавшегося во время восстановления Шиффа основания (B) в ходе последующих стадий синтеза, их очистка и аналитические испытания значительно проще по сравнению с известными энантиомерными смесями, которые известны из описанных в литературе способов.

Дополнительное преимущество этого способа состоит в том, что при получении соединений формул (I) и (IA) из соединения общей формулы (III), предпочтительно из соединения формулы (III/A), и соединения формулы (VIII), неожиданно обнаружено, что при использовании ароматического растворителя, предпочтительно толуола или ксилола, наиболее предпочтительно толуола, замыкание кольца и удаление защитных групп может быть выполнено в той же реакционной смеси без смены растворителя, что, с одной стороны, уменьшает затраты, а, с другой стороны, также уменьшает нагрузку для окружающей среды.

Другое преимущество изобретения состоит в том, что применение основания в соответствии с изобретением, предпочтительно полиморфная форма I основания, позволяет экстрагировать продукт приемлемой чистоты для применения в качестве лекарственного средства без необходимости в каких-либо дополнительных стадиях очистки.

Графические материалы

Фиг. 1 и 2 - формулы промежуточных соединений и реактивов настоящего способа;
 фиг. 3 - порошковая рентгеновская дифрактограмма озанимода основания формы I;
 фиг. 4 - изотерма сорбции воды озанимода основания формы I при 25°C;
 фиг. 5 - порошковая рентгеновская дифрактограмма озанимода основания формы I после двух циклов динамической сорбции паров (Dynamic Vapor Sorption, DVS) (см. пример 6).

Далее изобретение проиллюстрировано приведенными ниже примерами без ограничения объема защиты этими примерами.

Примеры

Используемая методика хроматографической очистки: экстракцию отдельных компонентов из смесей выполняют, используя метод колоночной хроматографии, с помощью хроматографа Teledyne ISCO CombiFlash Rf на колонках RediSep Rf с использованием в качестве элюента смеси гексан-этилацетат с градиентом от 0 до 140 мин, гексан: этилацетат 100 от 0 до 34:66; от 140 до 160 мин 34: от 66 до 0:100. Спектры ¹H ЯМР (протонный магнитный резонанс) записывают с помощью спектрометра Varian Gemini 200, Bruker Avance III и Inova 500 в растворителях CDCl₃ или DMSO-d₆, используя тетраметилсилан (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ) приведены в млн⁻¹, а постоянные взаимодействия (J) приведены в Герцах (Гц).

Используя способы, аналогичные способам получения промежуточных соединений озанимода, были получены стандарты, имеющие чистоту по меньшей мере 95% из диастереомерных загрязняющих примесей. Мониторинг описанных в изобретении реакций и испытания промежуточных соединений проводят методом флэш-хроматографии, используя устройство ЖХ-МС Shimadzu. Образцы растворяют в смеси вода-ацетонитрил в соотношении 80:20 и проводят испытания с использованием нейтрального (в буферном растворе ацетата аммония) и кислотного (в растворе муравьиной кислоты) метода.

Измерения порошковых рентгеновских дифрактограмм проводят, как описано ниже.

Условия измерения порошковых рентгеновских дифрактограмм

Устройство: порошковый рентгеновский дифрактометр
PANalytical Empyrean

Настройка измерения: пропускание

Рентгеновская трубка

Тип: трубка высокого разрешения Empyrean с
длиннофокусной тонкой фокусировкой

Анод: Cu

Длина волны: $K\alpha$ (1,541874 Å)

Фокус: линейный фокус

Оптические элементы со стороны источника

Щель расходимости: щель фиксированного размера $1/2^\circ$

Зеркало: фокусирующее эллиптическое зеркало

Щель Соллера: 0,04 рад

Щель ограничителя

диффузии: щель фиксированного размера $1/2^\circ$

Оптические элементы со стороны дифрактора

Щель ограничителя

диффузии: программируемый размер щели в фиксированном
режиме: $1/2$

Щель Соллера: 0,04 рад

Столик для образца

Тип: отражение-пропускание, с вращающимися
держателями образца

Скорость вращения образца: 1 оборот/секунда

Поглотитель прямого пучка

(«лучевой нож»): пропускание

Детектор

Тип: детектор PIXcel 3D, площадь 1×1

Режим работы: режим работы сканирующего линейного
детектора (1D)

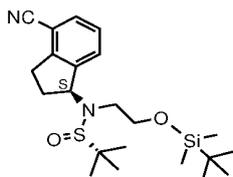
040642

Активное окно детектора	
Размер:	3,3473°
Подготовка образца:	образцы помещают между двумя майларовыми полосками без напыления
Условия измерения	
Температура:	комнатная температура
Ускоряющее напряжение:	45 кВ
Анодный ток накала:	40 мА
Метод сканирования:	непрерывное (θ/θ) сканирование
Диапазон измерения:	от 2,0000 до 34,9964° 2 θ
Шаговый зазор:	0,0131° 2 θ
Продолжительность шага:	109,650 секунд
Кол-во циклов измерения:	1
Продолжительность измерения:	приблизительно 20 минут

Динамическая сорбция паров (DVS)

Устройство:	Анализатор динамической сорбции паров (DVS) ТА Q5000SA
Атмосфера:	Поток азота
Скорость потока газа-носителя:	200 мл/мин N ₂
Растворитель:	Вода
Скорость потока в весовом отсеке:	10 мл/мин N ₂
Температура, поддерживаемая в весовом отсеке:	35 °С
Тип тигля:	Платиновый 100 мкл, открытый
Метод измерения:	Настраиваемый
Предварительная сушка:	Нет
Температура измерения:	25 °С, изотермическая
Диапазон измерения:	ОВ (относительная влажность) от 0 до 95 %
Начальная относительная влажность:	ОВ 20 %
Фазы измерения:	Десорбция – адсорбция – десорбция
Размер шага:	ОВ 5 %
Критерий постоянства массы:	менее или равно 0,01 % в течение 5 минут
Максимальная длительность шага:	приблизительно 360 минут
Периодичность отбора образцов:	5 с/точка
Количество циклов:	2

Пример 1. (S)-N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-[(1S)-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (ПА)

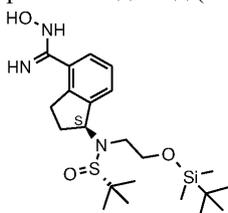


(IIA)

В многорлую колбу емкостью 500 мл в атмосфере аргона отмеряют гидрид натрия (4,85 г; 60% дисперсия в масле; 121,2 ммоль), добавляют диметилформамид (30 мл) при комнатной температуре, затем охлаждают до 0°C и добавляют к нему по каплям раствор (S)-N-[(1S)-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (VI (см. WO 2011060392) 7,96 г; 30,3 ммоль) в диметилформамиде (30 мл). К этой смеси добавляют по каплям (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан ((VIIA), 30,0 г, 97%; 33,0 мл; 121,6 ммоль). Затем эту смесь оставляют для подогрева до комнатной температуры и перемешивают. Затем к реакционной смеси добавляют раствор гидрокарбоната натрия. При перемешивании смесь разбавляют водой и этилацетатом, фазы разделяют, органическую фазу промывают водой (2×150 мл), высушивают на сульфате магния и выпаривают в вакууме. Полученное таким путем масло используют на следующей стадии синтеза без очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,58 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,54 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,32 (1H, t, J=7,6 Гц), 5,15 (1H, t, J=7,6 Гц), 3,58-3,72 (2H, m), 3,18-3,26 (1H, ddd, J=12,3, 9,3, 3,9 Гц), 3,08-3,16 (1H, m), 3,05 (1H, t, J=8,4 Гц), 2,92-3,02 (1H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 1,23 (9H, s), 0,85 (9H, s), 0,05 (6H, s).

Пример 2. (1S)-1-({2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино)-N-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксимид (IIIА)

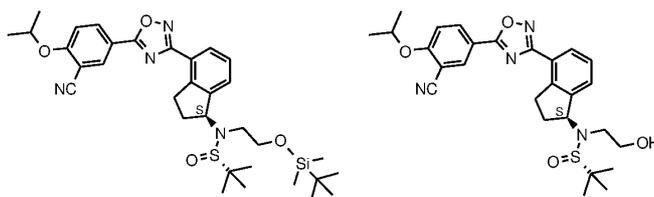


(IIIА)

В односторонней колбе емкостью 500 мл в атмосфере аргона при 25°C к (S)-N-{2-[(третбутилдиметилсилил)окси]этил}-N-[(1S)-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамиду (IIA), полученному на предшествующей стадии, добавляют этанол (128 мл), триэтиламин (12,5 мл; 9,1 г; 91,0 ммоль) и гидроксилamina гидрохлорид (6,32 г; 91,0 ммоль), смесь нагревают до 50°C, затем перемешивают при этой температуре в течение приблизительно 6 ч. Реакционную смесь выпаривают, затем к остатку после выпаривания добавляют воду и дихлорметан, затем фазы разделяют, органическую фазу промывают водой (200 мл), затем насыщенным раствором хлорида натрия, а затем высушивают и выпаривают. Остаток после выпаривания промывают диизопропиловым эфиром (60 мл), кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают холодным диизопропиловым эфиром (10 мл), в результате чего получают 14,7 г (выход 82% в расчете на (VI) (S)-N-[(1S)-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид) белых кристаллов.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,43 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,41 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,27 (1H, m), 5,11 (1H, t, J=7,6 Гц), 4,82 (2H, bs), 3,58-3,72 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, ddd, J=12,3, 9,3, 3,9 Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,14-2,26 (1H, m), 1,25 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,01 (6H, s).

Пример 3. Получение смеси (S)-N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (IVA) и ((S)-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (V)



(IVA)

(V)

В устройство с многорлой колбой емкостью 500 мл в атмосфере аргона при 25°C добавляют (S)-N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид ((IIIА); 12,25 г; 27,0

ммоль), при перемешивании его растворяют в толуоле (220 мл) и добавляют 3-циано-4-(пропан-2-илокси)бензойную кислоту ((VIII); 8,31 г; 40,5 ммоль) и триэтиламин (13,65 г; 18,7 мл; 135 ммоль), а затем добавляют по каплям ТЗР (17,16 г 50% раствора; 16,0 мл; 27,0 ммоль). Полученную таким путем реакционную смесь перемешивают при 85-90°C, затем охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют воду и разделяют фазы. Органическую фазу промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушивают, а затем выпаривают в вакууме. Полученную таким путем смесь, содержащую (S)-N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (IVA) и образовавшийся из него ((S)-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (V), используют на следующей стадии синтеза без очистки.

При использовании раскрытого в описательной части кислотного способа в устройстве для ЖХ-МС Shimadzu соединение IVA достигает времени удерживания (ВУ): 6,31 мин, а соединение V достигает времени удерживания (ВУ): 4,24 мин.

Разделение с помощью колоночной хроматографии используют для идентификации компонентов смеси; в соответствии со способом, приведенным в описательной части, время удерживания соединения (IVA): 56 мин.

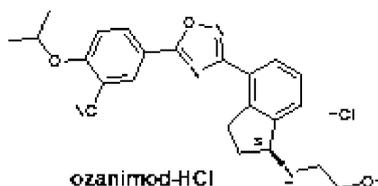
(IVA) (образец, очищенный хроматографическим способом):

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,44 (1H, d, J=2,1 Гц), 8,35 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Гц), 8,11 (1H d, J=7,6 Гц), 7,53 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,39 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,17 (1H, d, J=8,9 Гц), 5,18 (1H, t, J=7,6 Гц), 4,80 (1H, квинт, J=6,0 Гц), 3,58-3,72 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, ddd, J=12,3, 9,3, 3,9 Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 1,48 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,25 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,01 (6H, s).

(V) (образец, очищенный хроматографическим способом): в соответствии со способом, приведенным в описательной части, время удерживания соединения V: 145 мин.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,43 (1H, d, J=1,8 Гц), 8,33 (1H, dd, J=8,8, 1,9 Гц), 8,13 (1H d, J=7,5 Гц), 7,58 (1H, d, J=7,1 Гц), 7,42 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,13 (1H, d, J=8,8 Гц), 5,11 (1H, t, J=7,6 Гц), 4,80 (1H, квинт, J=6,0 Гц), 3,46-3,50 (5H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 2,55-2,59 (1H, m), 2,35-2,38 (1H, m), 1,53 (1H, s); 1,48 (5H, d, J=6,0 Гц), 1,26 (9H, s).

Пример 4. 5-{3-[(1S)-1-[(2-Гидроксиэтил)амино]-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-(пропан-2-илокси)бензонитрила гидрохлорид (озанимода гидрохлорид, соль гидрохлорид соединения (I))



Ozanimod-HCl - озанимода гидрохлорид.

а) Способ.

Полученную в соответствии с примером 3 смесь (11,2 г) перемешивают с 2-пропанолом (80 мл) до получения гомогенного раствора, затем добавляют к нему по каплям раствор хлорида водорода в 2-пропанол (20,25 мл; 6,35 ммоль/мл; 128,6 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивают при 50°C, охлаждают, снова перемешивают в течение 2 ч при 0-5°C. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, в результате чего получают 6,2 г (выход, рассчитанный для IIIA (S)-N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида, составляет 52%) озанимода гидрохлорида. Общий выход синтеза, проведенного без выделения промежуточных продуктов (B), (IIA), (IVA) и (V), рассчитанный для исходного вещества 1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрила (A), составляет 26,6%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9,19 (2H, bs), 8,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,41 (1H, dd, J=9,9, 2,3 Гц), 8,16 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,95 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,58 (2H, m), 5,28 (1H, t, J=5,0 Гц), 4,99 (1H, квинт, J=6,0 Гц), 4,90 (1H, m), 3,71 (2H, q, J=5,0 Гц), 3,47 (1H, m), 3,35 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,32 (1H, m), 1,39 (6H, d, J=6,0 Гц).

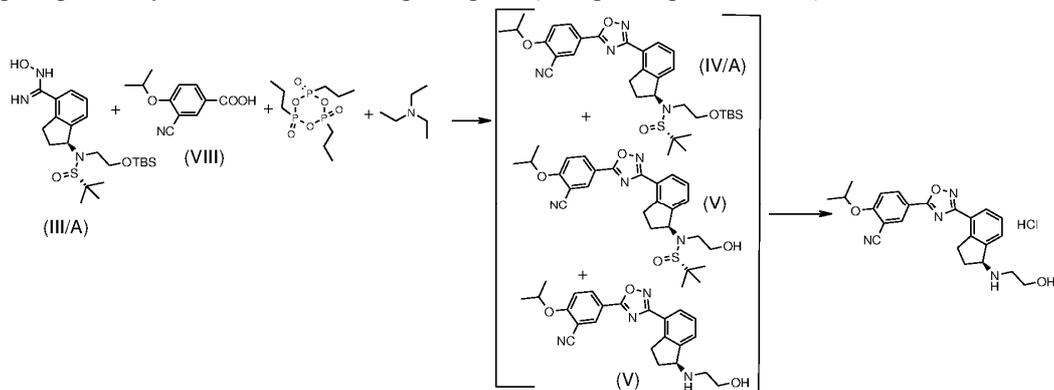
б) Способ.

(S)-N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (IVA; 220 мг; 0,353 ммоль) перемешивают с 2-пропанолом (1,5 мл) до получения гомогенного раствора, затем добавляют к нему по каплям раствор концентрированной соляной кислоты (37%; 0,1 мл) при комнатной температуре, затем реакционную смесь перемешивают при 50°C, охлаждают и снова перемешивают в течение 2 ч при температуре от 0 до 5°C. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, в результате чего получают 120 мг (77%) озанимода гидрохлорида.

с) Способ.

(S)-N-[(1S)-4-{5-[3-циано-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (V; 114 мг; 0,224 ммоль) перемешивают с 2-пропанолом (1,0 мл) до получения гомогенного раствора, затем добавляют к нему концентрированную соляную кислоту (37%; 0,05 мл) при комнатной температуре, а затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, охлаждают и снова перемешивают в течение 2 ч при температуре от 0 до 5°C. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, в результате чего получают 89 мг (90%) озанимода гидрохлорида.

Пример 5. Получение озанимода гидрохлорида (однореакторный способ)



Реакция.

Сочетание и получение неочищенного гидрохлорида.

К суспензии 13,75 г (30,3 ммоль) соединения формулы (III/A), отмеренного в многорлую колбу емкостью 500 мл, оборудованную подводом газа, холодильником, барботером, капельной воронкой и термометром на 25°C, в атмосфере аргона в 80,0 мл абсолютного толуола, полученной после перемешивания, добавляют 6,22 г (30,3 ммоль) соединения формулы (VIII) и 21,0 мл (15,33 г; 151,5 ммоль) Et₃N и 9,0 мл (15,15 ммоль) 50% раствора ТЗР в этилацетате по каплям. Полученный раствор нагревают до 90°C, а затем перемешивают при этой температуре до тех пор, пока соединение формулы (III/A), предшественник соединения формулы (IV/A) и предшественник соединения формулы (V) не станет возможно обнаружить в реакционной смеси на основании ЖХ-МС (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией).

Реакционную смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Затем фазы разделяют, и органическую фазу промывают 2 раза по 70 мл насыщенным раствором NaCl. Толуольную фазу нагревают до 85°C и при интенсивном перемешивании добавляют по каплям 10,0 мл (4 экв., 121,2 ммоль) 37% водного раствора соляной кислоты. Температуру повышают до 90°C, и в течение кратковременного периода кристаллы начинают выпадать в осадок. Перемешивание при этой температуре продолжают до тех пор, пока не станет возможным обнаружить соединение формулы (IV/A) (M+N: 623), соединение формулы (V) (M+N: 509) и O-силилированное производное озанимода (M+N: 519) на основании ЖХ-МС. После этого реакционную смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры при перемешивании, затем охлаждают до температуры от 0 до 5°C, продолжая перемешивание в течение 1 ч.

Кристаллический продукт фильтруют и промывают 3 раза по 10 мл холодного толуола. Таким образом получают 8,5 г (63,6%) озанимода гидрохлорида.

Пример 6. Получение озанимода основания полиморфной формы I.

3,60 г неочищенного озанимода гидрохлорида суспендируют в смеси 58 мл дихлорметана и 35 мл воды и при перемешивании добавляют по каплям 9 мл 2 моль/л раствора NaHCO₃. Фазы разделяют и органическую фазу выпаривают до сухого состояния. 1,85 г полученного таким путем озанимода основания суспендируют в 36 мл ацетонитрила. Смесь выдерживают при температуре кипения до получения гомогенного раствора. Раствор кипятят в течение 5 мин с 0,2 г активного углерода, затем фильтруют. Кристаллическую массу, выпавшую в осадок из фильтрата, снова нагревают до температуры кипения растворителя, затем полученный таким путем раствор оставляют для охлаждения до комнатной температуры.

Затем поддерживая смесь при температуре от 0 до 5°C, ее перемешивают еще в течение 1 ч. После этого смесь фильтруют и кристаллы промывают 2 раза по 3 мл холодного ацетонитрила. Таким образом, получают 1,51 г полиморфного кристаллического продукта формы I, для которого в следующей таблице приведены сводные данные полос порошковой рентгеновской дифрактограммы:

Пик	2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)	Пик	2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	2,86	30,90	28	21	20,28	4,38	8
2	5,77	15,32	100	22	20,41	4,35	2
3	8,66	10,22	21	23	21,10	4,21	4
4	10,77	8,22	13	24	21,65	4,11	24
5	10,87	8,14	8	25	21,87	4,07	6
6	11,14	7,94	14	26	22,10	4,02	11
7	11,56	7,65	28	27	22,43	3,97	19
8	12,20	7,25	9	28	22,79	3,90	6
9	12,98	6,82	42	29	23,36	3,81	31
10	13,38	6,62	97	30	23,75	3,75	11
11	13,90	6,37	34	31	23,95	3,72	16
12	14,59	6,07	24	32	24,62	3,62	61
13	15,36	5,77	14	33	25,37	3,51	55
14	16,23	5,46	45	34	26,16	3,41	28
15	17,19	5,16	12	35	27,00	3,30	41
16	17,43	5,09	4	36	27,90	3,20	26
17	17,73	5,00	9	37	28,86	3,09	12
18	18,44	4,81	6	38	29,20	3,06	2
19	18,94	4,69	13	39	29,85	2,99	1
20	19,54	4,54	37	40	31,00	2,89	2

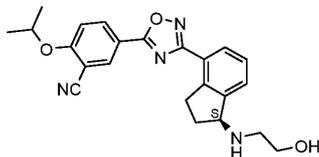
Порошковая рентгеновская дифрактограмма этого соединения соответствует фиг. 3.

Пример 7. Измерение динамической сорбции паров (DVS) полиморфной формы I озанимода основания в соответствии с примером 6.

Полиморфная форма I озанимода основания слегка гигроскопично. При относительной влажности 95% масса образца увеличилась на 0,6%. Изотерма первого цикла сорбции показана на фиг. 4. При повторении цикла сорбции изотерма не изменилась. Неизменный характер кристаллической структуры после более чем двух циклов доказан порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 5, которая аналогична дифрактограмме первичных кристаллов, показанной на фиг. 3. На основании этого видно, что полиморфная форма I озанимода основания стабильно при 25°C и нечувствительно к влажности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

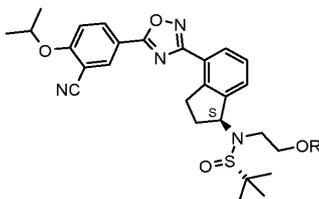
1. Способ получения озанимода формулы



(I)

или его солей присоединения кислоты, характеризующийся тем, что защитную группу или группы, которые могут быть удалены в кислой среде, удаляют в органическом растворителе из

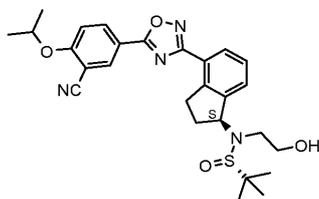
а) соединения общей формулы



(IV),

в которой R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, или

b) из соединения формулы



(V),

или

c) из смеси соединения общей формулы (IV) и соединения формулы (V) в любом соотношении.

2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что в реакции используют смесь соединения общей формулы (IV) и соединения формулы (V).

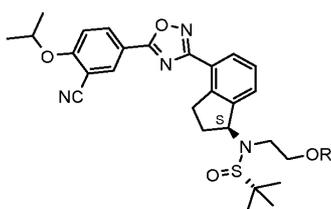
3. Способ по п.1 или 2, характеризующийся тем, что озанимод формулы (I) преобразуют в соль присоединения кислоты.

4. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что в качестве органического растворителя используют растворитель простозэфирного типа, спирт, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, или ароматический растворитель.

5. Способ по любому из пп.1-4, характеризующийся тем, что для отщепления защитной группы, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, выбранной из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, используют кислоту, выбранную из водного раствора соляной кислоты, соляной кислоты, бромида водорода, йодида водорода, фторида водорода (HF), серной кислоты, азотной кислоты или их солей, фторида тетрабутиламмония (ТБАФ), смеси ТБАФ и уксусной кислоты, водной смеси HF и тетрагидрофурана (ТГФ) или 1М водного раствора HIO_4 , растворенной в ТГФ.

6. Способ по п.5, характеризующийся тем, что кислота, используемая для отщепления защитной группы, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, выбранной из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, находится в водном растворе, в смеси органического растворителя и воды или в растворенном в растворителе виде, где растворитель выбран из диоксана, 2-пропанола, этанола или метанола.

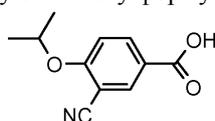
7. Способ по любому из пп.1-6, характеризующийся тем, что получение соединения общей формулы



(IV),

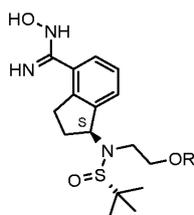
в которой R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, или соединения формулы (V), или смеси соединения общей формулы (IV) и соединения формулы (V) осуществляют так, что

a) 3-циано-4-(изопропилокси)бензойную кислоту формулы



(VIII)

активируют в органическом растворителе, затем подвергают реакции с соединением общей формулы



(III),

в которой R представляет собой защитную группу, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, затем необязательно

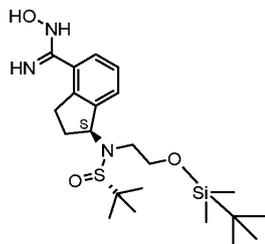
b) полученное соединение общей формулы (IV) и соединение формулы (V) отделяют друг от друга.

8. Способ по п.7, характеризующийся тем, что в качестве органического растворителя используют растворители амидного, ароматического, простоэфирного, сложноэфирного, нитрильного или сульфоксидного типов.

9. Способ по п.7 или 8, характеризующийся тем, что бензойную кислоту формулы (VIII) активируют двузамещенным карбодиимидом в присутствии органического основания.

10. Способ по любому из пп.7-9, характеризующийся тем, что соединения общей формулы (IV) или (V) или их смесь преобразуют в озанимод без выделения или какой-либо дополнительной очистки.

11. Способ по п.10, характеризующийся тем, что соединение общей формулы (III), предпочтительно соединение общей формулы



(III/A),

подвергают реакции с соединением формулы (VIII) в ароматическом растворителе, таким образом, что соединение формулы (VIII) активируют двузамещенным карбодиимидом в присутствии органического основания, или

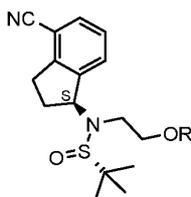
карбонилдиимидазолом в присутствии гидроксibenзотриазола или этилцианоглиоксилат-2-оксима, или ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ГЗР),

затем после завершения реакции реакционную смесь при необходимости промывают водным раствором основания и/или насыщенным раствором соли, затем к ароматическому растворителю добавляют концентрированную соляную кислоту и выделяют и необязательно очищают выпавший в осадок озанимода гидрохлорид.

12. Способ по п.11, характеризующийся тем, что соединение общей формулы (III), предпочтительно соединение формулы (III/A), и соединение формулы (VIII), основание и активирующие реактивы объединяют при температуре от 20 до 30°C, затем температуру реакционной смеси повышают до температуры от 60°C до температуры кипения растворителя и поддерживают при этой температуре до завершения реакции, впоследствии реакционную смесь охлаждают, а затем при необходимости промывают водным щелочным раствором гидрокарбоната и при необходимости насыщенным раствором хлорида натрия, затем органическую фазу подвергают реакции с концентрированным водным раствором соляной кислоты (37%), при температуре от 60°C до температуры кипения растворителя, затем после этого реакционную смесь охлаждают, выпавшие в осадок кристаллы фильтруют, высушивают и необязательно преобразуют в основание.

13. Способ по любому из пп.1-12, характеризующийся тем, что озанимод осаждают в форме соли соляной кислоты и преобразуют кристаллический озанимод в основание.

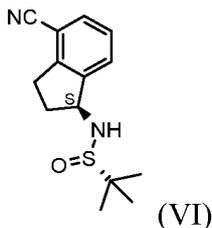
14. Способ по любому из пп.7-13, характеризующийся тем, что используемое в способе соединение общей формулы (III), в котором формула R представляет собой то же, что и в п.7, получают таким образом, что соединение общей формулы



(II),

в котором R представляет собой то же, что и в п.7, подвергают реакции с гидроксиламина гидрохлоридом в органическом растворителе в присутствии основания.

15. Способ по п.14, характеризующийся тем, что производное общей формулы (III) получают из соединения формулы



(VI)

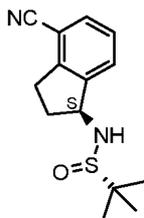
таким путем, что промежуточный продукт общей формулы (II) не выделяют.

16. Способ по п.15, характеризующийся тем, что при получении соединения общей формулы (II) после завершения реакции реакцию смесь, содержащую ДМФА (диметилформамид) и избыток алкилирующего агента, экстрагируют смесью воды или льда и растворителя сложноэфирного типа, и масло, полученное в результате выпаривания фазы растворителя сложноэфирного типа, растворяют без дополнительной очистки в растворителе спиртового типа, выбранного из спирта, содержащего 1-4 атома углерода, затем подвергают реакции с гидроксиламином в присутствии основания.

17. Способ по п.16, характеризующийся тем, что в качестве алкилирующего агента используют (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан, в качестве основания используют гидрид натрия, и полученное соединение формулы (II/A) растворяют в спирте, содержащем от 1 до 4 атомов углерода, и подвергают реакции с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии триэтиламина.

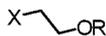
18. Способ по п.14 или 15, характеризующийся тем, что в качестве основания используют третичный амин.

19. Способ по любому из пп.14, 15 или 18, характеризующийся тем, что соединение общей формулы (II) получают таким образом, что соединение формулы



(VI)

подвергают реакции с основанием в органическом растворителе, затем подвергают реакции с соединением формулы



(VII),

в котором формула R представляет собой то же, что и в п.7, а X представляет собой Cl, Br или I.

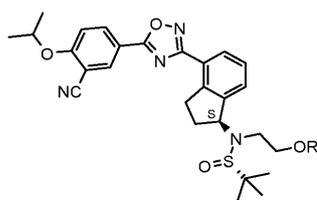
20. Способ по п.19, характеризующийся тем, что в качестве органического растворителя используют растворитель амидного типа, растворитель простозэфирного типа, ацетонитрил или смесь перечисленных растворителей.

21. Способ по п.19 или 20, характеризующийся тем, что используют гидрид натрия, трет-бутилат калия, карбонат цезия или гексаметилдисилазан, предпочтительно гидрид натрия.

22. Способ по любому из пп.19-21, характеризующийся тем, что в качестве соединения (VII) используют (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан.

23. Способ по п.1, характеризующийся тем, что

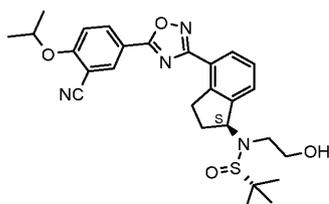
а) соединение общей формулы



(IV),

в котором R представляет собой защитную группу, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, или

b) соединение формулы



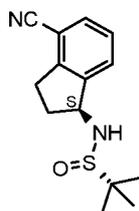
(V),

или

с) смесь соединения общей формулы (IV), где R представляет собой защитную группу, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, и соединения формулы (V) в любом соотношении подвергают реакции в спирте, содержащем от 1 до 4 атомов углерода, с соляной кислотой, и полученный озанимод преобразуют в соль соляной кислоты.

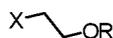
24. Способ по п.23, характеризующийся тем, что соединение общей формулы (IV), в которой R представляет собой защитную группу, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, или соединения формулы (V), либо их смесь получают таким образом, что

a) соединение формулы



(VI)

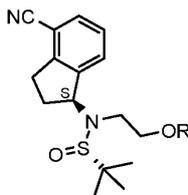
подвергают реакции в органическом растворителе диметилформамиде с использованием гидрида натрия в качестве основания с соединением формулы



(VII),

в которой R представляет собой защитную группу, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, X представляет собой Cl, Br или I, затем

b) полученное соединение формулы

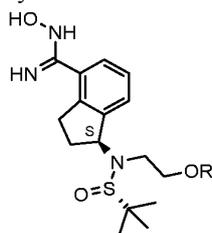


(II),

в которой R представляет собой защитную группу, выбранную из групп типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, групп типа замещенного простого этилового эфира или групп типа простого силилового эфира, подвергают реакции с гидроксиламина гидрохлоридом в спирте, содержащем от 1 до 4 атомов углерода, в присутствии триэтиламина в качестве органического

основания, затем

с) полученное соединение общей формулы

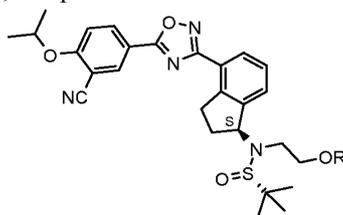


(III)

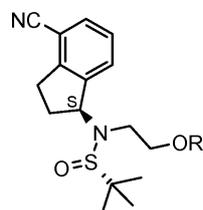
подвергают реакции с 3-циано-4-(изопропилокси)бензойной кислотой формулы (VIII), активированной ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) в этилацетате.

25. Способ по любому из пп.1-24, характеризующийся тем, что в качестве заместителя R используют защитные группы типа замещенного простого метилового эфира, выбранные из метоксиметильной, бензилоксиметильной, параметоксибензилоксиметильной или [(3,4-диметоксибензил)окси]метильной группы, тетрагидропиранильную группу, защитную группу типа замещенного простого этилового эфира, выбранную из этоксиэтильной или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильной группы, защитную группу типа простого силилового эфира, выбранную из триметилсилильной, триизопропилсилильной, трет-бутилдиметилсилильной или трифенилсилильной группы.

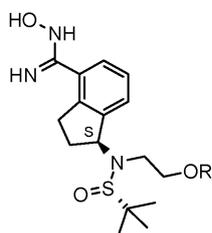
26. Соединение общей формулы, выбранной из



(IV),



(II),

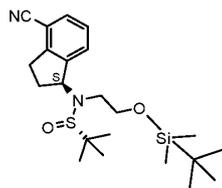


(III),

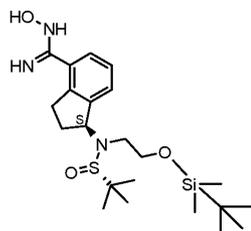
в которой R представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в кислой среде и служит для временной защиты гидроксильной группы, выбранную из группы типа замещенного простого метилового эфира, тетрагидропиранильной группы, группы типа замещенного простого этилового эфира или группы типа простого силилового эфира.

27. Соединение по п.26, характеризующееся тем, что использованы защитные группы типа замещенного простого метилового эфира, выбранные из метоксиметильной, бензилоксиметильной, параметоксибензилоксиметильной или [(3,4-диметоксибензил)окси]метильной групп, тетрагидропиранильная группа, защитная группа типа замещенного простого этилового эфира, выбранная из этоксиэтильной или 1-[2-(триметилсилил)этокси]этильных групп, защитная группа типа простого силилового эфира, выбранная из триметилсилильной, триизопропилсилильной, трет-бутилдиметилсилильной или трифенилсилильной групп.

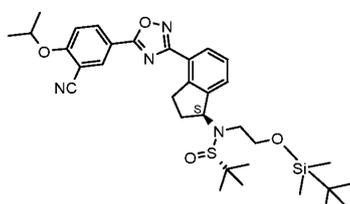
28. Соединение формулы, выбранной из



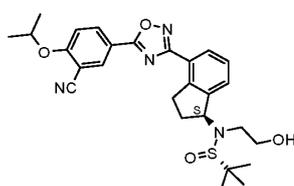
(IIA),



(IIIA),



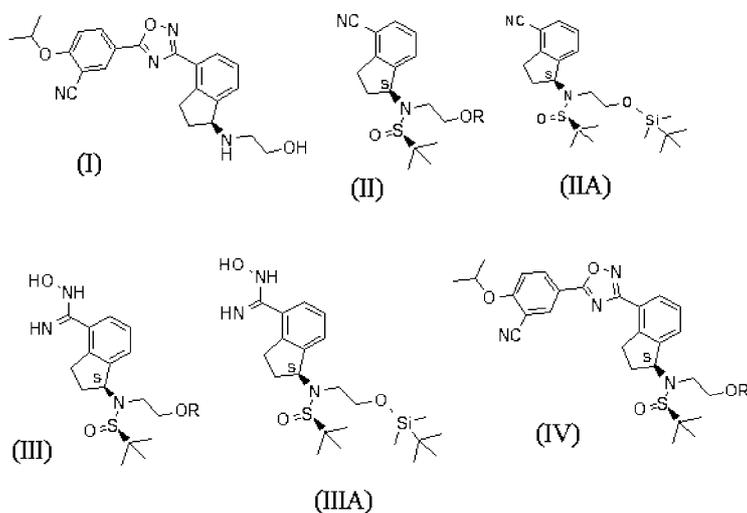
(IVA),



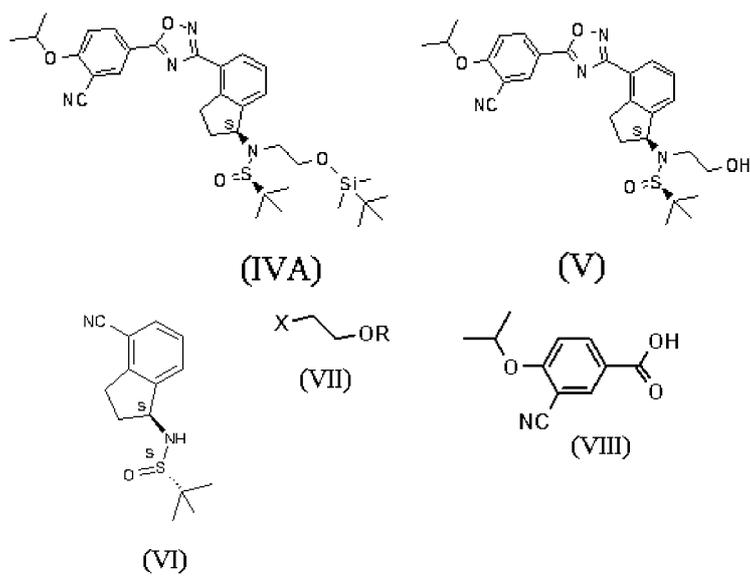
(V).

29. Смесь соединения формулы (V), как определено в п.28, и соединения общей формулы (IV), как определено в п.26, в любом соотношении.

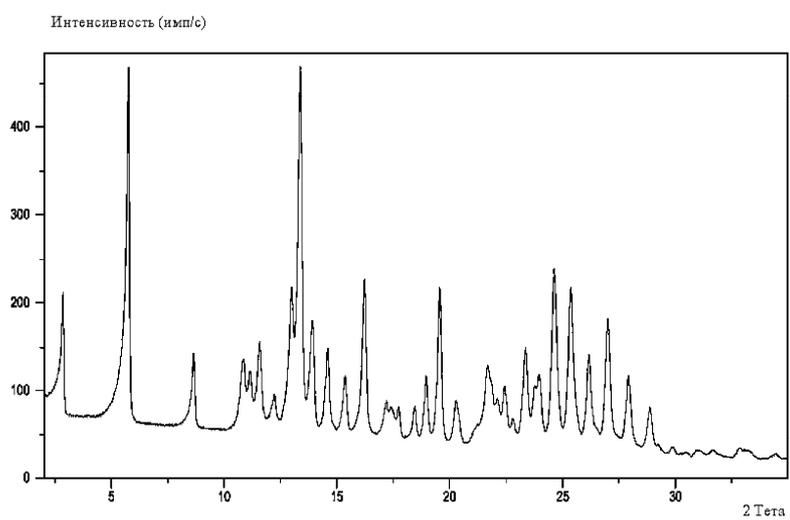
30. Смесь соединения формулы (V), как определено в п.28, и соединения общей формулы (IVA), как определено в п.28, в любом соотношении.



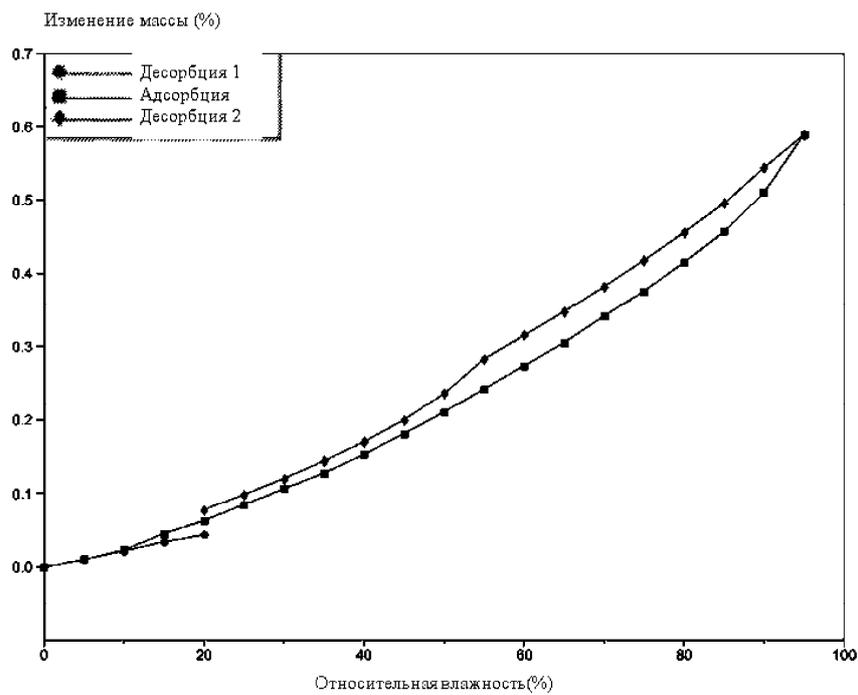
Фиг. 1



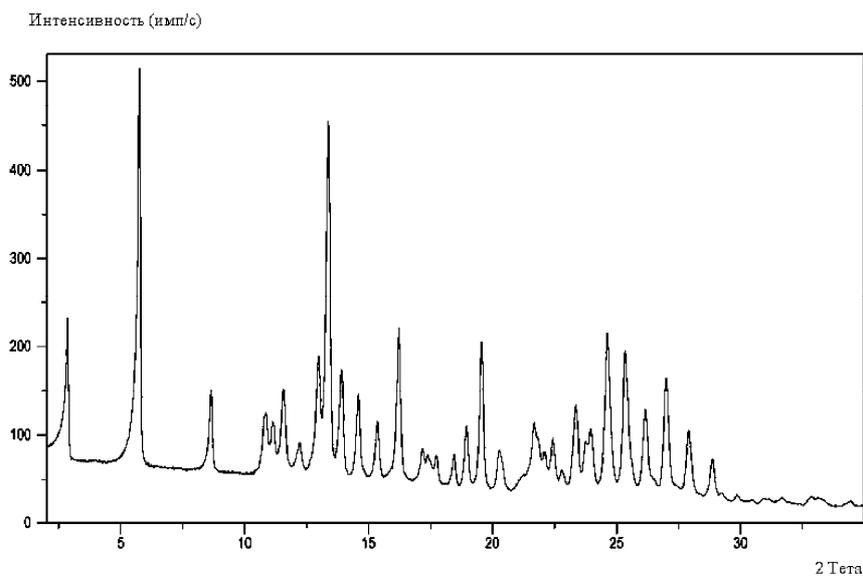
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2