(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292271 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.01

(22) Дата подачи заявки
2021.03.03

(51) Int. Cl. ***C07C 233/76*** (2006.01)
A01N 37/46 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ И СОЛЕВОЙ ФОРМЫ

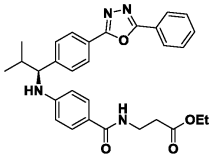
(31) **62/985,918**
(32) **2020.03.06**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/020595**
(87) **WO 2021/178486 2021.09.10**

(71) Заявитель:
АЛФАЛА КО., ЛТД. (TW)

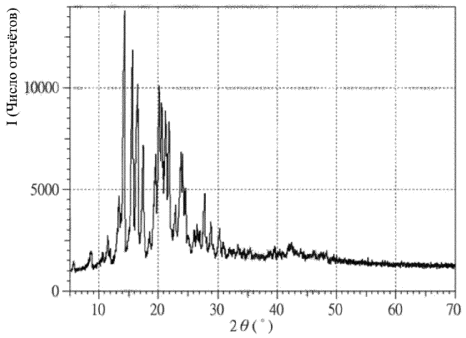
(72) Изобретатель:
Чунг Ченг-Хо, Тсенг Ши-Лианг, Хсу Хсианг-Ен (TW)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Раскрыты способы получения амидных соединений и их кристаллической и солевой формы. Одно из этих амидных соединений представлено следующей формулой (1):



которая характеризуется картиной рентгеновской дифракции (XRD), имеющей пиковые значения примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 20,1, 20,5 и 21,2° ± 0,2° 2θ.



202292271 A1

202292271 A1

Наш № 12575EA

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ И СОЛЕВОЙ ФОРМЫ

Описание

Данная заявка притязает на преимущество приоритета по отношению к предварительной заявке на патент США с серийным номером 62/985,918, поданной 6 марта 2020 года, которая тем самым включается в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрываемое изобретение относится к способам получения амидных соединений и их кристаллической и солевой формы.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

ALP001E является антагонистом рецептора глюкагона и используется для лечения сахарного диабета. ALP001E представляет собой лекарственный препарат класса II по Биофармацевтической системе классификации (BCS), что указывает на плохую растворимость в воде, но хорошую мембранную проницаемость. Он является стабильным в твердом состоянии и не чувствительным к световому облучению. Однако ALP001E в основной своей массе подвергается гидролитическому разложению в

присутствии влаги. Он также является чувствительным к кислотной или основной среде.

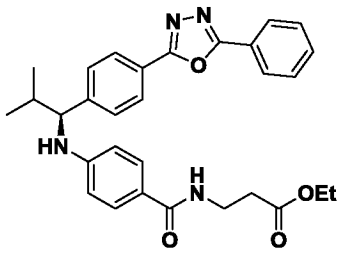
Из-за этих физико-химических и биофармацевтических свойств ALP001E было предпринято несколько попыток получить различные формы ALP001E, которые являются стабильными и обеспечивают желаемое высвобождение *in vitro* и биодоступность.

Таким образом, желательно предоставить новую форму ALP001E, так, чтобы ALP001E можно было использовать для клинического применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрываемое изобретение относится к способам получения амидных соединений и их кристаллической и солевой формы.

Один аспект настоящего раскрываемого изобретения направлен на кристаллическую форму соединения формулы (1),

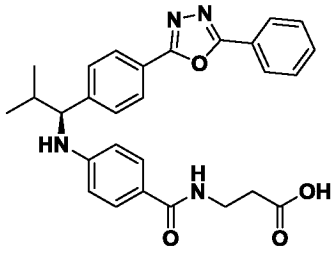


(1)

характеризующуюся картиной дифракции рентгеновских лучей (XRD), имеющей пиковые значения примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 20,1, 20,5 и 21,2° ± 0,2° 2θ.

Также в объем настоящего раскрываемого изобретения входит способ получения указанной выше кристаллической формы соединения формулы (1), включающий следующие стадии: кристаллизацию соединения формулы (1) в растворителе с получением указанной выше кристаллической формы соединения формулы (1), причем этот растворитель включает этанол, изопропанол, 1-бутанол, третбутанол, этилацетат, бутилацетат, ацетон, *н*-гептан, ацетонитрил или их комбинацию.

Другой аспект настоящего раскрываемого изобретения направлен на кристаллическую форму соединения формулы (2),



(2)

характеризующуюся картиной рентгеновской дифракции XRD, имеющей пиковые значения примерно при 14,5, 18,6, 20,1, 21,8, 23,8, 25,0° ± 0,2° 2θ.

Также в объем настоящего раскрываемого изобретения входит способ получения указанной выше кристаллической формы соединения формулы (2), включающий следующие стадии: кристаллизацию соединения формулы (2) в растворителе с получением указанной выше кристаллической формы соединения формулы (2), причем этот растворитель включает метанол, этанол, изопропанол, 1-бутанол,

третбутанол, этилацетат, бутилацетат, ацетон, ацетонитрил, дихлорметан или их комбинацию.

Другой аспект настоящего раскрываемого изобретения направлен на соль соединения формулы (2).

Другой аспект настоящего раскрываемого изобретения направлен на аморфную форму соединения формулы (1) или формулы (2).

Это раскрываемое изобретение также охватывает применение кристаллической формы соединения формулы (1) или формулы (2), аморфной формы соединения формулы (1) или формулы (2) или соли соединения формулы (2), описанных выше, для снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном.

Другой аспект настоящего раскрываемого изобретения направлен на фармацевтическую композицию для снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном. Эта фармацевтическая композиция содержит: кристаллическую форму соединения формулы (1) или формулы (2), аморфную форму соединения формулы (1) или формулы (2) или соль соединения формулы (2), описанные выше, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

Это раскрываемое изобретение также охватывает применение фармацевтической композиции для снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном.

Композиция для перорального приема может быть любой дозированной лекарственной формой, приемлемой для перорального применения, включая капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального приема в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии принимают перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в сочетании с эмульгирующими или суспендирующими агентами. При желании можно добавлять определенные подсластители, ароматизаторы или красители. Твердые лекарственные формы для перорального применения могут быть приготовлены с помощью методов распылительной сушки, стратегии экструзии горячего расплава, технологиймикронизации и наноизмельчения.

Назальный аэрозоль или композиция для ингаляции могут быть приготовлены в соответствии с методами, хорошо известными в области создания фармацевтических композиций. Например, такую композицию можно приготовить в виде растворенной в физиологическом растворе с

использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники. Композиция, содержащая активное соединение, также может быть введена в форме суппозиториев для ректального введения.

Носитель, вспомогательное вещество и разбавитель в фармацевтической композиции должны быть «приемлемыми» в том смысле, что они являются совместимыми с активным ингредиентом композиции (а предпочтительно, способны стабилизировать этот активный ингредиент) и не являются вредными для пациента, подвергаемого лечению. Один или несколько солюбилизирующих агентов можно использовать в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки активного соединения. Примеры других носителей включают коллоидный оксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и D&CYellow #10.

Также в объем настоящего раскрываемого изобретения входит способ снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном.

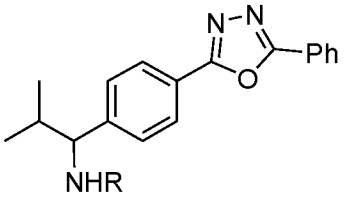
Этот способ включает: введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества кристаллической формы соединения формулы (1) или формулы (2), аморфной формы соединения формулы (1) или

формулы (2) или соли соединения формулы (2), описанных выше, или фармацевтической композиции, их содержащей.

Вышеописанная кристаллическая форма, аморфная форма или соль соединения формулы (1) или (2) или фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько из них, может быть введена пациенту перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный», используемый в данном документе, включает в себя техники подкожных, внутрикожных, внутривенных, внутримышечных, внутрисуставных, внутриартериальных, интрасиновиальных, внутригрудинных, внутриоболочечных, внутриочаговых и внутричерепных инъекций или инфузий.

Термин «проведение лечения», «лечить» или «лечение» относится к применению или приему соединения пациентом с целью излечить, смягчить, облегчить, изменить, исправить, улучшить или воздействовать на заболевание, симптом или предрасположенность. «Эффективное количество» относится к количеству соединения, которое требуется для оказания желаемого эффекта на пациента. Эффективные количества варьируются, как признано специалистами в данной области, в зависимости от пути введения, использования вспомогательного вещества и возможности совместного использования с другими терапевтическими методами лечения, такими как применение других активных агентов.

Также в объем настоящего раскрываемого изобретения входит соединение формулы (3) или его соль,



(3)

где R представляет собой H, алкил с 1 - 6 атомами углерода, при желании замещенный фенилом, алкенил с 2 - 6 атомами углерода, $-S(=O)R_1$, $-P(=O)R_2R_3$ или фенил, замещенный $-COOR_4$;

где R_1 представляет собой алкил с 1 - 6 атомами углерода, R_2 представляет собой арил, R_3 представляет собой арил и R_4 представляет собой H или алкил с 1 - 6 атомами углерода.

Термин «алкил» в данном документе относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей 1 - 12 атомов углерода (например, C_1-C_{10}, C_1-C_8 и C_1-C_6). Примеры включают метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил и третбутил.

Термин «алкенил» в данном документе относится к линейным или разветвленным углеводородным группам с по меньшей мере одной двойной связью и включает, например, линейные или разветвленные углеводородные группы с 2 - 12 атомами углерода с по меньшей мере одной двойной связью, линейные или разветвленные углеводородные группы с 2 - 8 атомами углерода с по меньшей мере с одной двойной связью или линейные или разветвленные углеводородные группы с 2 - 6 атомами углерода с по меньшей мере с одной двойной связью. Примеры

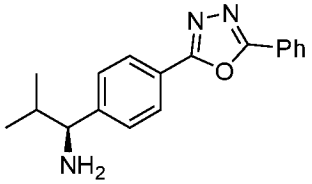
алкенила включают, но без ограничения ими, винил, пропенил или бутенил.

Термин «арил» относится к моноциклической с 6 атомами углерода, бициклической с 10 атомами углерода, трициклической с 14 атомами углерода ароматической кольцевой системе. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил и антраценил.

Алкил, алкенил и арил, упомянутые в данном документе, включают как замещенные, так и незамещенные фрагменты. Возможные заместители алкенила и арила включают, но без ограничения ими, алкил с 1 - 10 атомами углерода, алкенил с 2 - 10 атомами углерода,алкинил с 2 - 10 атомами углерода, циклоалкил с 3 - 20 атомами углерода, циклоалкенил с 3 - 20 атомами углерода, гетероциклоалкил с 1 - 20 атомами углерода, гетероциклоалкенил с 1 - 20 атомами углерода, C_1-C_{10}-алкокси, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси, амино, C_1-C_{10}-алкиламино, C_1-C_{20}-диалкиламино, ариламино, диариламино, C_1-C_{10}-алкилсульфонамино, арилсульфонамино, C_1-C_{10}-алкилимино, арилимино, C_1-C_{10}-алкилсульфонимино, арилсульфонимино, гидроксил, галоген, тио, C_1-C_{10}-алкилтио, арилтио, C_1-C_{10}-алкилсульфонил, арилсульфонил, ациламино, аминоацил, аминотиоацил, амидо, амидино, гуанидин, уреидо, тиоуреидо, циано, нитро, нитрозо, азидо, ацил, тиоацил, ацилокси, карбоксил и сложный эфир карбоновой кислоты. С другой стороны, возможные заместители в алкиле включают все перечисленные выше заместители,

кроме алкила с 1 - 10 атомами углерода. Циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил также могут быть конденсированы друг с другом.

Также в объем настоящего раскрываемого изобретения входит способ получения соединения формулы (3-1), включающий следующие стадии:



(3-1)

взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1).

Также в объем настоящего раскрываемого изобретения входит способ получения соединения формулы (1), включающий следующие стадии: взаимодействие соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (1).

Кроме того, в объем настоящего раскрываемого изобретения входит способ получения соединения формулы (2), включающий следующие стадии: превращение соединения формулы (1) в соединение формулы (2).

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления раскрываемого изобретения изложены в описании ниже. Другие отличительные признаки, объекты и преимущества раскрываемого изобретения будут очевидны из описания и из пунктов формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

ФИГ. 1 показывает рентгеновскую дифрактограмму (XRD) кристаллической формы соединения формулы (1) в соответствии с Примером 2 настоящего раскрываемого изобретения.

ФИГ. 2 показывает дифрактограммуXRDкристаллической формы соединения формулы (1) в соответствии с Примером 3 настоящего изобретения.

ФИГ. 3 показывает дифрактограммуXRD кристаллической формы соединения формулы (1) в соответствии с Примером 4 настоящего изобретения.

ФИГ. 4 показывает дифрактограммуXRD кристаллической формы соединения формулы (1) в соответствии с Примером 5 настоящего изобретения.

ФИГ. 5 показывает дифрактограммуXRD кристаллической формы соединения формулы (2) в соответствии с Примером 12 настоящего изобретения.

ФИГ. 6 показывает дифрактограммуXRDкристаллической формы соединения формулы (2) в соответствии с Примером 13 настоящего изобретения.

ФИГ. 7 показывает дифрактограммуXRD натриевой соли соединения формулы (2) в соответствии с Примером 14 настоящего изобретения.

ФИГ. 8 показывает дифрактограммуXRD калиевой соли соединения формулы (2) в соответствии с Примером 15 настоящего изобретения.

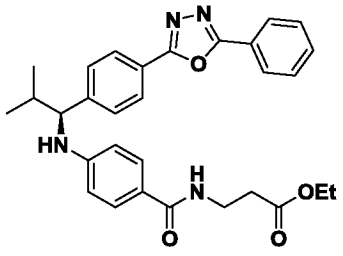
ФИГ. 9 показывает дифрактограммуXRD магниевой соли соединения формулы (2) в соответствии с Примером 16 настоящего изобретения.

ФИГ. 10 показывает дифрактограммуXRD кальциевой соли соединения формулы (2) в соответствии с Примером 17 настоящего изобретения.

ФИГ. 11 показывает дифрактограммуXRD аморфной формы соединения формулы (1) в соответствии с Примером 18 настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее раскрываемое изобретение предоставляет кристаллическую форму соединения формулы (1),



(1)

характеризующуюся картиной дифракции рентгеновских лучей (XRD), имеющей пиковые значения примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 20,1, 20,5 и 21,2° ± 0,2° 2θ.

В одном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы соединения формулы (1) может дополнительно иметь пики примерно при 17,4, 21,7 или 23,7° ± 0,2° 2θ. Типичная кристаллическая форма соединения формулы (1) характеризуется рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 17,4, 20,1, 20,5, 21,2 и 21,7° ± 0,2° 2θ. Другая типичная кристаллическая форма соединения формулы (1) характеризуется

рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 17,4, 20,1, 20,5, 21,2 и 23,7° ± 0,2° 2θ. Другая типичная кристаллическая форма соединения формулы (1) характеризуется рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 20,1, 20,5, 21,2, 21,7 и 23,7° ± 0,2° 2θ. Другая типичная кристаллическая форма соединения формулы (1) характеризуется рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 17,4, 20,1, 20,5, 21,2 и 23,7° ± 0,2° 2θ.

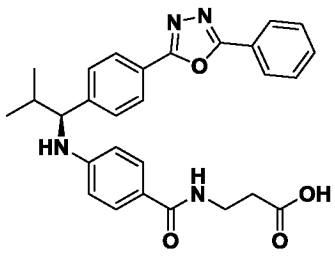
В вышеупомянутом варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы соединения формулы (1) может быть по существу такой, как изображено на любой из с ФИГ. 1 по ФИГ. 4.

В вышеупомянутых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (1) может иметь кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую пик эндотермы плавления примерно при 136 – 138 °C.

Настоящее раскрываемое изобретение также предоставляет способ получения указанной выше кристаллической формы соединения формулы (1), включающий следующие стадии: кристаллизацию соединения формулы (1) в растворителе с получением указанной выше кристаллической формы соединения формулы (1). Кристаллическая форма соединения формулы (1) может быть полученапутем перекристаллизации этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-

оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноата в подходящем растворителе. Примеры растворителя могут включать, но без ограничения ими, этанол, изопропанол, 1-бутанол, третбутанол, этилацетат, бутилацетат, ацетон, *н*-гептан, ацетонитрил или их комбинацию. В данном случае, если используют два или более растворителей, соединение формулы (1) можно растворить в смеси двух или более растворителей, или соединение формулы (1) можно растворить в одном растворителе с образованием смеси с последующим последовательным добавлением в эту смесь других растворителей. Кроме того, соединение формулы (1) можно кристаллизовать при температуре, варьирующейся от 0 °C до 40 °C в течение времени от 2 часов до 12 часов, например, от 5 °C до 10 °C, от 15 °C до 25 °C или от 20 °C до 30 °C. Кроме того, перед кристаллизацией соединения формулы (1) можно избирательно проводить стадию нагревания, чтобы облегчить растворение соединения формулы (1). Температура этой стадии нагревания может быть, например, температурой кипения с обратным холодильником.

Настоящее раскрываемое изобретение предоставляет кристаллическую форму соединения формулы (2),



(2)

характеризующуюся картиной дифракции рентгеновских лучей (XRD), имеющей пиковые значения примерно при 14,5, 18,6, 20,1, 21,8, 23,8, 25,0° ± 0,2° 2θ.

В одном варианте осуществления дифрактограмма XRD кристаллической формы соединения формулы (2) может дополнительно иметь пики примерно при 19,9, 22,0, 28,5 или 31,0° ± 0,2° 2θ. Типичная кристаллическая форма соединения формулы (2) характеризуется рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики примерно при 14,5, 18,6, 19,9, 20,1, 21,8, 22,0, 23,8 и 25,0° ± 0,2° 2θ. Типичная кристаллическая форма соединения формулы (2) характеризуется рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики примерно при 14,5, 18,6, 20,1, 21,8, 23,8, 25,0, 28,5 и 31,0° ± 0,2° 2θ.

В вышеупомянутом варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы соединения формулы (2) может быть по существу такой, как изображено на ФИГ. 5 или ФИГ. 6.

В вышеупомянутых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (2) может иметь кривую ДСК, имеющую пик эндотермы плавления примерно при 168 – 170 °C. Кроме того, кристаллическая форма соединения формулы (2) может иметь кривую ДСК, дополнительно имеющую другой пик эндотермы плавления примерно при 85 – 95 °C.

Настоящее раскрываемое изобретение также предоставляет способ получения указанной выше кристаллической формы соединения формулы (2), включающий следующие стадии: кристаллизацию соединения формулы (2) в растворителе с получением указанной выше кристаллической формы соединения формулы (2). Кристаллическая форма соединения формулы (2) может быть получена путем перекристаллизации(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2)-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановой кислоты в подходящем растворителе. Примеры растворителя могут включать, но без ограничения ими, метанол, этанол, изопропанол, 1-бутанол, третбутанол, этилацетат, бутилацетат, ацетон, ацетонитрил, дихлорметан или их комбинацию. В данном случае, если используют два или более растворителей, соединение формулы (2) можно растворить в смеси двух или более растворителей, или соединение формулы (2) можно растворить в одном растворителе с образованием смеси с последующим последовательным добавлением в эту смесь других растворителей. Кроме того, соединение формулы (2) можно кристаллизовать при температуре, варьирующейся от 0 °C до 40 °C в течение времени от 2 часов до 12 часов, например, от 15 °C до 25 °C. Кроме того, перед кристаллизацией соединения формулы (2) может быть избирательно проведена стадия нагревания для облегчения растворения соединения формулы (2). Температура этой стадии нагревания может быть, например, температурой кипения с обратным холодильником.

Настоящее раскрываемое изобретение предоставляет солевую форму соединения формулы (2).

В одном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма солевой формы соединения формулы (2) может быть по существу такой, как показано на любой из с ФИГ. 7 по ФИГ. 10.

В вышеупомянутом варианте осуществления солевая форма соединения формулы (2) может представлять собой соль металла группы IA или группы IIA.

В вышеупомянутых вариантах осуществления солевая форма соединения формулы (2) может представлять собой соль натрия, соль калия, соль магния или соль кальция.

Настоящее раскрываемое изобретение предоставляет аморфную форму соединения формулы (1) или формулы (2).

В одном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма аморфной формы соединения формулы (1) может быть по существу такой, как показано на ФИГ. 11.

Настоящее раскрываемое изобретение также представляет применение любой из кристаллической формы соединения формулы (1) или формулы (2), аморфной формы соединения формулы (1) или формулы (2) или соли

соединения формулы (2), описанных выше, для снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном.

Настоящее раскрываемое изобретение также предоставляет фармацевтическую композицию для снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном, которая может содержать: кристаллическую форму соединения формулы (1) или формулы (2), аморфную форму соединения формулы (1) или формулы (2) или соль соединения формулы (2), описанные выше, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель

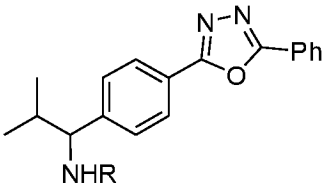
Настоящее раскрываемое изобретение также представляет применение вышеуказанной фармацевтической композиции для снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном.

Настоящее раскрываемое изобретение также предоставляет способ снижения уровня гликемии у пациента или лечения нарушений, связанных с глюкагоном, который может включать: введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества кристаллической формы соединения формулы (1) или формулы (2), аморфной формы соединения формулы (1) или формулы (2) или соли соединения формулы (2), описанных выше, или фармацевтической композиции, их содержащей.

В настоящем раскрываемом изобретении вышеупомянутый пациент может быть млекопитающим, например, человеком, свиньей, лошадью, коровой, собакой, кошкой, мышью или крысой.

В настоящем раскрываемом изобретении заболевания, состояния или нарушения, связанные с глюкагоном, могут представлять собой, например, гипергликемию, диабет II типа, метаболический синдром, нарушенную толерантность к глюкозе, глюкозурию, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию, диабетическую ретинопатию, гиперинсулинемию, синдром резистентности к инсулину, катаракты, ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и инфаркт миокарда. Однако настоящее раскрываемое изобретение не ограничивается этим, и фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может применяться для лечения любых других заболеваний, состояний или нарушений, связанных с сигнальным путем глюкагона. В одном аспекте настоящего раскрываемого изобретения заболевания, состояния или нарушения, связанные с глюкагоном, могут представлять собой гипергликемию, диабет типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, синдром резистентности к инсулину или ожирение. В другом аспекте настоящего раскрываемого изобретения заболевания, состояния или нарушения, связанные с глюкагоном, могут представлять собой диабет II типа.

Настоящее раскрываемое изобретение также предоставляет новые соединения формулы (3) или их соли,

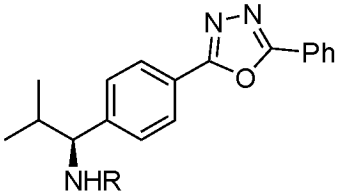


(3),

где R представляет собой H, алкил с 1 - 6 атомами углерода, при желании замещенный фенилом, алкенил с 2 - 6 атомами углерода, $-S(=O)R_1$, $-P(=O)R_2R_3$ или фенил, замещенный $-COOR_4$, причем R_1 представляет собой алкил с 1 - 6 атомами углерода, R_2 представляет собой арил, R_3 представляет собой арил и R_4 представляет собой H или алкил с 1 - 6 атомами углерода.

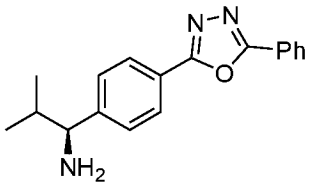
В одном варианте осуществления каждое из соединений формулы (3) имеет R, представляющий собой H, бензил, аллил, $-S(=O)R_1$, $-P(=O)R_2R_3$ или фенил, замещенный $-COOR_4$,причем R_1 представляет собой пропил, R_2 представляет собой фенил, R_3 представляет собой фенил и R_4 представляет собой H или этил. В этом варианте осуществления приводимое для примера соединение формулы (3) имеет R, представляющий собой H.

В вышеупомянутом варианте осуществления каждое из соединений формулы (3) может быть представлено следующей формулой (3'),



(3').

В этом варианте осуществления приводимое для примера соединение формулы (3) представлено следующей формулой (3-1),

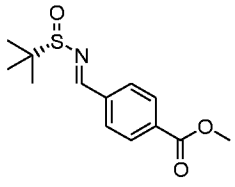


(3-1).

Настоящее раскрываемое изобретение также представляет способ получения вышеуказанного соединения формулы (3-1), включающий следующие стадии: взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1).

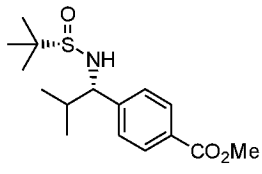
В одном варианте осуществления стадия взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1) может включать в себя следующие стадии:

взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (A),



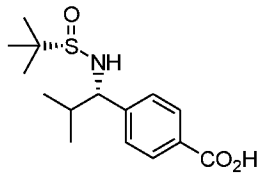
(A)

взаимодействие соединения формулы (A) с образованием соединения формулы (B),



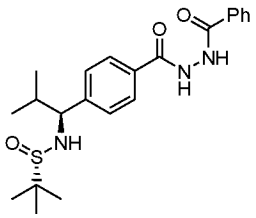
(B)

взаимодействие соединения формулы (B) с образованием соединения формулы (C),



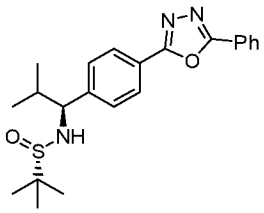
(C)

взаимодействие соединения формулы (C) с образованием соединения формулы (D),



(D)

взаимодействие соединения формулы (D) с образованием соединения формулы (E), и

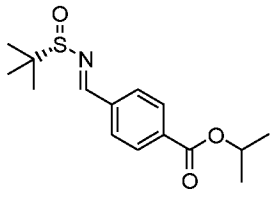


(E)

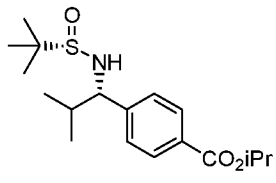
взаимодействие соединения формулы (E) с образованием соединения формулы (3-1).

На стадии взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (A) метил-4-формилбензоат может быть подвергнут реакции с (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамидом с получением соединения формулы (A) с использованием Cs_2CO_3. В качестве альтернативы, метил-4-формилбензоат может быть подвергнут реакции с (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамидом с получением соединения формулы (A) с использованием

тетраизопропоксида титана, и в этом случае вместе с соединением формулы (A) может дополнительно образоваться соединение формулы (A'),


(A').

На стадии взаимодействия соединения формулы (A) с образованием соединения формулы (B) соединение формулы (A) может быть подвергнуто реакции с изопропилмагнийхлоридом с получением соединения формулы (B). В случае, когда вместе с соединением формулы (A) образуется соединение формулы (A'), вместе с соединением формулы (B) также может дополнительно образоваться соединение формулы (B')


(B').

На стадии взаимодействия соединения формулы (B) с образованием соединения формулы (C) соединение формулы (B) можно превратить в соединение формулы C с использованием основания, такого как LiOH, NaOH или KOH. В случае, когда вместе с соединением формулы (B) образуется соединение формулы (B'), соединение формулы (B') также можно превратить в соединение формулы (C) с использованием указанного выше основания.

В данном случае соединение формулы (C) может быть перекристаллизовано с использованием подходящего растворителя. Примеры подходящего растворителя могут включать, но без ограничения ими, ацетон, этилацетат, метанол, этанол, простой метилтретбутиловый эфир (TBME), простой эфир или их комбинацию.

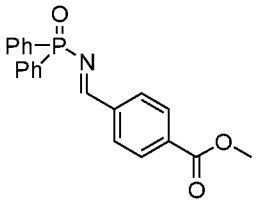
На стадии взаимодействия соединения формулы (C) с образованием соединения формулы (D) соединение формулы (C) может быть подвергнуто реакции с бензогидразидом с образованием соединения формулы (D).

На стадии взаимодействия соединения формулы (D) с образованием соединения формулы (E) реакцию циклизации можно проводить в присутствии *пара*-толуолсульфонилхлорида и триэтиламина.

На стадии взаимодействия соединения формулы (E) с образованием соединения формулы (3-1) сульфинильная группа соединения формулы (E) может быть удалена с использованием кислоты, например, HCl.

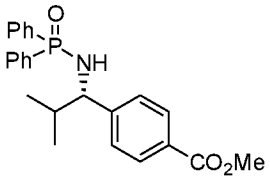
В другом варианте осуществления стадия взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1) может включать следующие стадии:

взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (G),



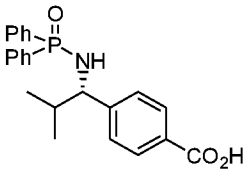
(G)

взаимодействие соединения формулы (G) с образованием соединения формулы (H),



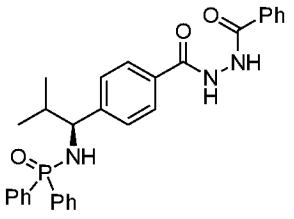
(H)

взаимодействие соединения формулы (H) с образованием соединения формулы (I),



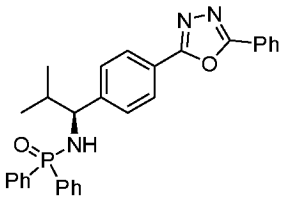
(I)

взаимодействие соединения формулы (I) с образованием соединения формулы (J),



(J)

взаимодействие соединения формулы (J) с образованием соединения формулы (K),и



(K)

взаимодействие соединения формулы (K) с образованием соединения формулы (3-1).

На стадии взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (G) метил-4-формилбензоат может быть подвергнут реакции с дифенилфосфинамидом с образованием соединения формулы (G).

На стадии взаимодействия соединения формулы (G) с образованием соединения формулы (H) соединение формулы (G) может быть подвергнуто реакции с изопропилмагнийхлоридом с образованием соединения формулы (H).

На стадии взаимодействия соединения формулы (H) с образованием соединения формулы (I) соединение формулы (H) можно превратить в соединение формулы (I) с использованием основания, такого как LiOH, NaOH или KOH.

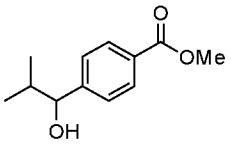
На стадии взаимодействия соединения формулы (I) с образованием соединения формулы (J) соединение формулы (I) может быть подвергнуто реакции с бензогидразидом с получением соединения формулы (J).

На стадии взаимодействия соединения формулы (J) с образованием соединения формулы (K) реакцию циклизации можно проводить в присутствии *п*-толуолсульфонилхлорида и триэтиламина.

На стадии взаимодействия соединения формулы (K) с образованием соединения формулы (3-1) фосфиновая группа может быть удалена с использованием кислоты, например, HCl.

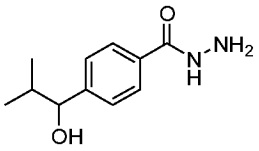
В другом варианте осуществления стадия взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1) может включать в себя следующие стадии:

взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (L),



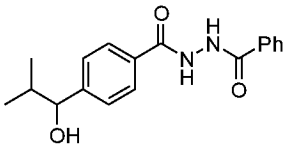
(L)

взаимодействие соединения формулы (L) с образованием соединения формулы (M),



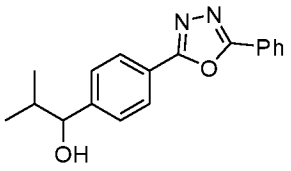
(M)

взаимодействие соединения формулы (M) с образованием соединения формулы (O),



(O)

взаимодействие соединения формулы (O) с образованием соединения формулы (P),и



(P)

взаимодействие соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (3-1).

На стадии взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (L) метил-4-формилбензоат может быть подвергнут реакции с изопропилмагнийхлоридом с образованием соединения формулы (L).

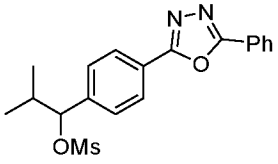
На стадии взаимодействия соединения формулы (L) с образованием соединения формулы (M) соединение формулы (L) может быть подвергнуто реакции с гидразином с образованием соединения формулы (M).

На стадии взаимодействия соединения формулы (M) с образованием соединения формулы (O) соединение формулы (M) может быть подвергнуто реакции с бензойной кислотой с образованием соединения формулы (O).

На стадии взаимодействия соединения формулы (O) с образованием соединения формулы (P) реакцию циклизации можно проводить в присутствии *п*-толуолсульфонилхлорида.

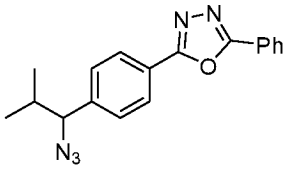
В одном аспекте стадия взаимодействия соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (3-1) может включать в себя следующие стадии:

взаимодействие соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (P1),



(P1)

взаимодействие соединения формулы (P1) с образованием соединения формулы (P2),и



(P2)

взаимодействие соединения формулы (P2) с образованием соединения формулы (3-1).

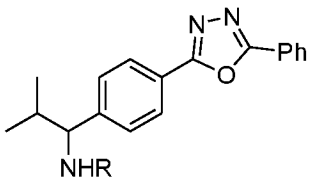
На стадии взаимодействия соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (P1) соединение формулы (P) может быть подвергнуто реакции с метансульфонилхлоридом с образованием соединения формулы (P1).

На стадии взаимодействия соединения формулы (P1) с образованием соединения формулы (P2) соединение формулы (P1) может быть подвергнуто реакции с азидом натрия с образованием соединения формулы (P2).

На стадии взаимодействия соединения формулы (P2) с образованием соединения формулы (3-1) соединение формулы (P2) может быть превращено в соединение формулы (3-1) по реакции Штаудингера.

В другом аспекте стадия взаимодействия соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (3-1) может включать в себя следующие стадии:

взаимодействие соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (P3),



(P3)

где R представляет собой бензил или аллил, а также

взаимодействие соединения формулы (P3) с образованием соединения формулы (3-1).

На стадии взаимодействия соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (P3) соединение формулы (P) может быть подвергнуто реакции с аллиламином или бензиламином с образованием соединения формулы (P3).

На стадии взаимодействия соединения формулы (P3) с образованием соединения формулы (3-1) соединение формулы (P3) может быть превращено в соединение формулы (3-1) путем гидрогенолиза.

Настоящее раскрываемое изобретение также представляет способ получения вышеуказанного соединения формулы (1), включающий следующие стадии: взаимодействие вышеуказанного соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (1).

В одном аспекте соединение формулы (3-1) может быть непосредственно превращено в соединение формулы (1). В этом случае соединение формулы (3-1) можно подвергнуть взаимодействию с этил-3-(4-галогенбензамидо)пропаноатом с получением соединения формулы (1).

В одном варианте осуществления этил-3-(4-галогенбензамидо)пропаноат может представлять собой этил-3-(4-бромбензамидо)пропаноат или этил-3-(4-йодбензамидо)пропаноат.

В вышеупомянутом варианте осуществления соединение формулы (3-1) может быть подвергнуто реакции с этил-3-(4-галогенбензамидо)пропаноатом с использованием лиганда и основания.

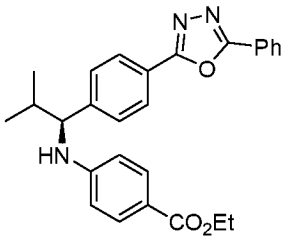
В вышеупомянутых вариантах осуществления лиганд может представлять собой 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) или 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos).

В вышеупомянутых вариантах осуществления основание может представлять собой Cs_2CO_3.

В вышеупомянутых вариантах осуществления соединение формулы (3-1) может быть подвергнуто реакции с этил-3-(4-галогенбензамидо)пропаноатом при температуре кипения с обратным холодильником.

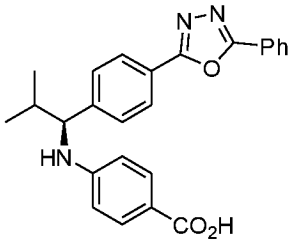
В другом варианте осуществления стадия взаимодействия соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (1) может включать в себя следующие стадии:

взаимодействие соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (U),



(U)

превращение соединения формулы (U) в соединение формулы (V), и



(V)

взаимодействие соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (1).

На стадии взаимодействия соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (U) соединение формулы (3-1) может быть подвергнуто реакции с этил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоатом или этил-4-галогенбензоатом с образованием соединения формулы (U).

Примерами этил-4-галогенбензоата могут быть этил-4-бромбензоат или этил-4-йодбензоат.

В одном варианте осуществления соединение формулы (3-1) может быть подвергнуто реакции с этил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоатом или этил-4-галогенбензоатом при температуре кипения с обратным холодильником.

В вышеупомянутом варианте осуществления соединение формулы (3-1) может быть подвергнуто реакции с этил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоатом или этил-4-галогенбензоатом с использованием лиганда и основания.

В вышеупомянутых вариантах осуществления лиганд может представлять собой BINAP, XPhos, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos) или (2-бифенил)дициклогексилфосфин (CyJohnPhos).

В вышеупомянутых вариантах осуществления основание может представлять собой Cs_2CO_3.

На стадии превращения соединения формулы (U) в соединение формулы (V) соединение формулы (U) может быть превращено в соединение формулы (V) с использованием основания, такого как LiOH, NaOH или KOH.

На стадии взаимодействия соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (1) соединение формулы (V) может быть подвергнуто реакции с гидрохлоридом этил-3-аминопропаноата с образованием соединения формулы (1).

В одном варианте осуществления соединение (V) может быть подвергнуто реакции с гидрохлоридом этил-3-аминопропаноата с использованием конденсирующего агента с образованием соединения формулы (1).

В вышеупомянутом варианте конденсирующий агент может представлять собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), гидроксибензотриазол (HOBt), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидагексафторфосфат (HATU), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (CDMT), гексафторфосфатбензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония (PyBOP) или их комбинацию.

Настоящее раскрываемое изобретение также представляет другой способ получения вышеуказанного соединения формулы (1), включающий следующие стадии:

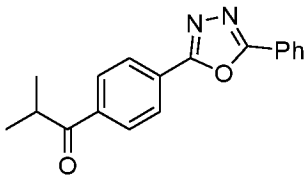
взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием вышеуказанного соединения формулы (L),

взаимодействие соединения формулы (L) с образованием вышеуказанного соединения формулы (M),

взаимодействие соединения формулы (M) с образованием соединения формулы (O),

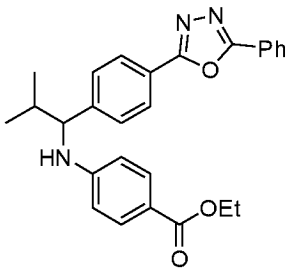
взаимодействие соединения формулы (O) с образованием соединения формулы (P),

взаимодействие соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (Q),



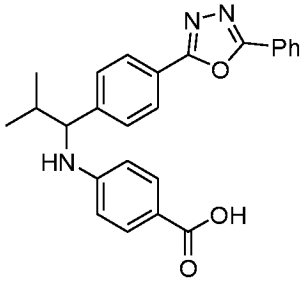
(Q)

взаимодействие соединения формулы (Q) с образованием соединения формулы (R),



(R)

взаимодействие соединения формулы (R) с образованием соединения формулы (S),



(S)

взаимодействие соединения формулы (S) с образованием вышеуказанного соединения формулы (V), а также

взаимодействие соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (1).

В данном случае стадии образования соединений формул (L), (M), (O) и (P) аналогичны стадиям, проиллюстрированным ранее, и не приводятся повторно. Кроме того, стадия образования соединения формулы (1) из соединения формулы (V) также является аналогичной стадии, проиллюстрированной ранее, и не приводится повторно.

На стадии взаимодействия соединения формулы (P) с образованием соединения формулы (Q) соединение формулы (P) подвергают реакции с хлорхроматомпиридиния с образованием соединения формулы (Q).

На стадии взаимодействия соединения формулы (Q) с образованием соединения формулы (R) соединение формулы (Q) подвергают реакции с этил-4-аминобензоатом с образованием соединения формулы (R).

На стадии взаимодействия соединения формулы (R) с образованием соединения формулы (S) соединение формулы (R) превращают в соединение формулы (S) с использованием основания, такого как LiOH, NaOH или KOH.

На стадии взаимодействия соединения формулы (S) с образованием соединения формулы (V) соединение формулы (S) превращают в соединение формулы (V) с помощью хирального амина или хиральной кислоты. Примеры хирального амина могут включать, но без ограничения

ими, (*R*)-фенетиламин. Примеры хиральной кислоты могут включать, но без ограничения ими, (1*R*)-(-)-10-камфорсульфоновую кислоту.

Настоящее раскрываемое изобретение дополнительно представляет другой способ получения вышеуказанного соединения формулы (2), включающий следующие стадии: превращение соединения формулы (1) в соединение формулы (2).

В одном варианте осуществления соединение формулы (1) можно превратить в соединение формулы (2) с использованием основания.

В вышеупомянутом варианте осуществления основание может представлять собой LiOH, NaOH или KOH.

Следующие варианты осуществления сделаны, чтобы ясно продемонстрировать упомянутые выше и другие техническое содержание, отличительные признаки и/или эффекты настоящего раскрываемого изобретения. Посредством объяснения с помощью конкретных вариантов осуществления люди могли бы лучше понять технические средства и эффекты, которые настоящее раскрываемое изобретение выдвигает для достижения указанных выше целей. Кроме того, поскольку содержание, раскрытоев данном документе, должно быть легко понятно и может быть реализовано специалистом в данной области техники, все эквивалентные изменения или модификации, которые не выходят за рамки концепции

настоящего раскрываемого изобретения, должны охватываться прилагаемой формулой изобретения.

Кроме того, в настоящем описании значение величины может интерпретироваться как покрывающее диапазон в пределах ±10% от этой величины и, в частности, диапазон в пределах ±5% от этой величины, если не указано иное; диапазон может быть интерпретирован как составленный из множества поддиапазонов, определяемых меньшей конечной точкой, меньшей квартильной группой, срединным значением, большей квартильной группой и большей конечной точкой, если не указано иное.

ПРИМЕР

Не вдаваясь в дальнейшие уточнения, считается, что специалист в данной области техники может, основываясь на вышеприведенном описании, использовать настоящее раскрываемое изобретение в его самой полном объеме. Поэтому следующие конкретные примеры следует рассматривать только как иллюстративные и никоим образом не ограничивающие остальную часть раскрываемого изобретения. Все публикации, цитируемые здесь, являются полностью включенными посредством ссылки.

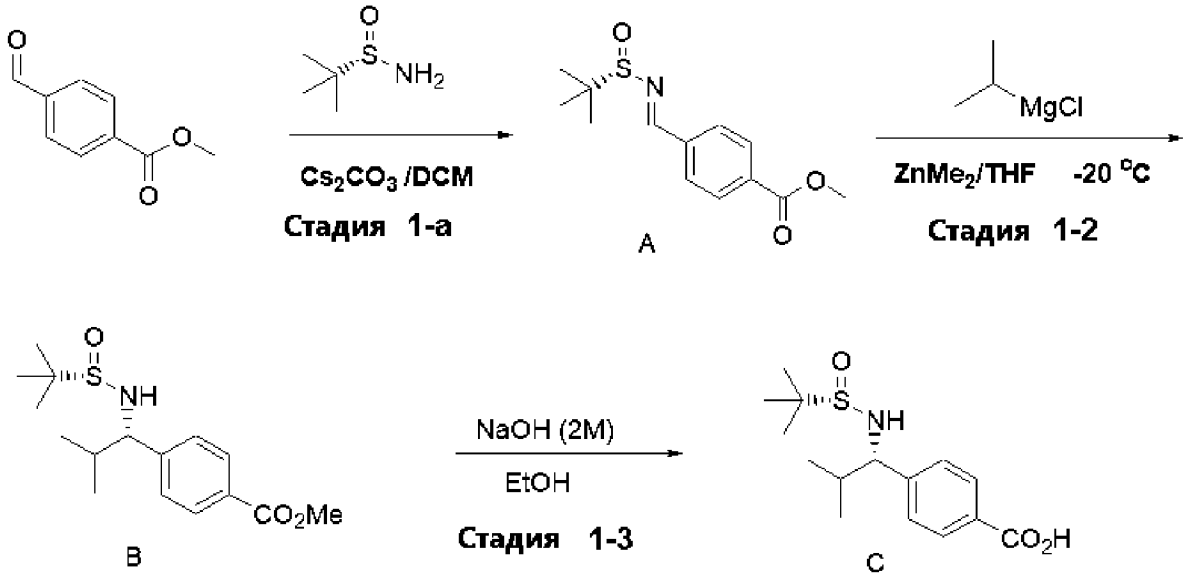
Если не указано иное, все использованные исходные материалы были коммерчески доступными и использовались в том виде, в каком они были поставлены. Реакции, требующие безводных условий, проводили в высушенной пламенем стеклянной посуде и охлаждали в атмосфере

аргона или азота. Если не указано иное, реакции проводили в атмосфере аргона или азота и контролировали с помощью аналитической тонкослойной хроматографии, проводимой на пластинах со стеклянной подложкой (5 см_10 см), предварительно покрытых силикагелем 60 F254, которые поставляетфирмаMerck. Визуальное наблюдение полученных хроматограмм проводили под ультрафиолетовой лампой (λ=254 нм) с последующим погружением в раствор нингидрина в *н*-BuOH (0,3% масс./объем.), содержащий уксусную кислоту (3% объем./объем.), или в раствор фосфорномолибденовой кислоты в этаноле (2,5% масс./объемн.) и обжигания с помощью нагревательного фена. Растворители для реакций перед использованиемвысушивали в атмосфере аргона или азота следующим образом: тетрагидрофуран (THF), толуол и дихлорметан (DCM) высушивали на колонке с сухими молекулярными ситами 5A (LC technologysolution Inc), а диметилформамид (DMF) использовали после гидрида кальция или безводный, имеющийся в продаже. Обычно для очистки и разделения смесей продуктов применяли флэш-хроматографию с использованием одноразовых колонок для флэш-хроматографии RediSepRfSilicaGelDisposable Flash Columns, Gold® с силикагелем 20-40/40-60 микрон и многоразовых колонок с обращенной фазой ReusableRediSepRf Gold® C18 ReversedPhasecolumns, 20-40 микрон, поставляемых RediSep. Элюентные системы даны в концентрациях объем/объем. Спектры ЯМР ^{13}C и ^{1}H записаны на приборе Bruker AVIII (400 МГц). Хлороформ-d или диметилсульфоксид-d_6 и CD_3OD использовали в качестве растворителя, аTMS (δ 0,00 м.д.) в качестве внутреннего стандарта. Значения химического сдвига указаны в м.д. по

отношению к TMS в единицах дельта (δ). Мультиплетность записывают как с (синглет), уш. с (широкий синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), м (мультиплет). Константы взаимодействия (J) выражены в Гц. Масс-спектры с электрораспылением(ESMS) регистрировали с использованием масс-спектрометра Thermo LTQ XL. Спектральные данные записывали в виде значений m/z.

Пример 1 – Получение соединения формулы (1) или (2)

[Схема 1]



Стадия 1-a: Получение метил-(*S,E*)-4-(((третбутилсульфинил)имино)метил)бензоата (A)

К раствору метил-4-формилбензоата (500 г) в DCM (10 л) в атмосфере N_2 при 15-35 °C добавляли (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (443 г, 3 моль), затем, в завершение, добавляли Cs_2CO_3 (1172 г). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат сушили путем

выпаривания и получали соединение **A** (720 г, 89 %) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,63 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Стадия 1-2: Получение метил-4-((*S*)-1-(((*S*)-третбутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)бензоата (B)

К раствору соединения **A** (106,8 г, 0,4 моль) в THF (954 мл) в атмосфере N_2 при -25~ -20 °C добавляли раствор $ZnMe_2$ в толуоле (1,2 M, 50 мл) в течение 20 минут при -25~ -20 °C. Затем эту реакционную смесь выдерживали при перемешивании еще 10 мин при -25 - -20 °C. Раствор изопропилмагнийхлорида в THF (2M, 240 мл) добавляли в течение 30 минут и поддерживали температуру ниже -20 C. Смесь перемешивали дополнительные 1,5 ч при -25~ -20 °C. Реакцию гасили MeOH (25 мл) в течение 10 минут при -20 °C. Затем добавляли насыщенный раствор $NH_4Cl_{(водн.)}$ (25 мл) при -10~0 °C. Температуру реакции возвращали к 15-25 °Cв течение одного часа, затем смесь фильтровали, фильтрат сушили путем выпаривания и получали соединение **B** (124 г, 100%) в виде бесцветного масла. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,18 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 2,24–2,17 (м, 1H), 1,23 (с, 9H), 0,93 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 312.

Стадия 1-3: Получение 4-((*S*)-1-(((*S*)-третбутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)бензойной кислоты (C)

К раствору соединения **B** (124 г, 0,4 моль) в EtOH (790 мл) при 20-30 °C добавляли NaOH (40 г) в деионизированной воде (500 г). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-30 °C или при 80-85 °C в течение 2 ч. Затем реакционный растворитель отгоняли при 85-90 °C в количестве примерно 650 мл. Реакционную смесь нейтрализовали $HCl_{(водн.)}$ (4N, 300-400 мл) при 4-6 °C до pH = 4-5 и образования требуемого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали деионизированной водой (1000 г). Это твердое вещество перемешивали в ацетоне (300 мл) и MeOH (30 мл) в течение 30 минут при 25-30 °C, затем фильтровали и получали соединение **C** (83 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,72 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,39 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 2,14–2,09 (м, 1H), 1,33 (с, 9H), 1,03 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,74 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 298.

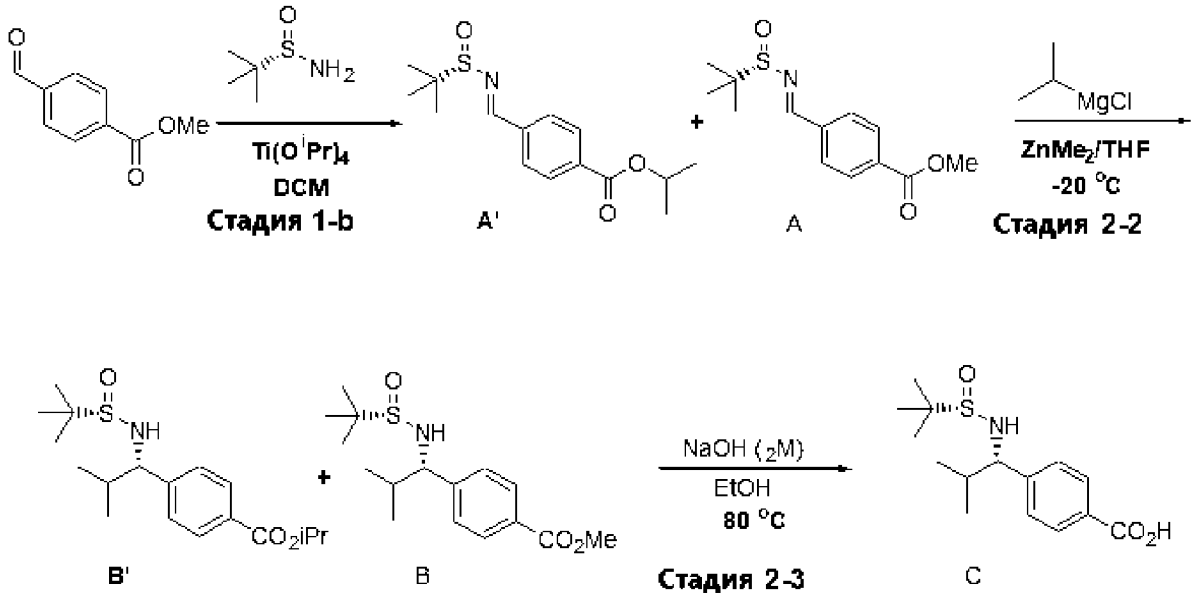
Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия перекристаллизации, и результаты показаны в следующей Таблице 1.

Таблица 1. Различные условия перекристаллизации, использованные на стадии 1-3

Растворитель A	Растворитель B	T(^{o}C)	Выход(%)	d.e.(%)
Ацетон	MeOH	25 - 30	70	>99,5
Ацетон	TBME	25 - 30	90	90
Ацетон	Простой эфир	25 - 30	95	85
Ацетон	EtOH	25 - 30	50	>99,5
Ацетон	--	25 - 30	80	95

EtOAc	MeOH	25 - 30	65	95
--	MeOH	25 - 30	30	>99

[Схема 2]



Стадия 1-b: Получение изопропил-(*S,E*)-4-(((третбутилсульфинил)имино)метил)бензоата (A')

К раствору метил-4-формилбензоата (50 г) в DCM (660 г) при 15-25 °C добавляли (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (44,4 г), продували 3 разаN_2, TTIP (173,00 г) медленно добавляли к этой смеси под защитной атмосферой N_2. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25 °C. При снижении температуры до 5-10 °C в эту смесь добавляли 20% $Na_2CO_{3(водн.)}$ (150 г) и воду (100 г) для остановки реакции, неочищенную смесь экстрагировали дополнительным количеством DCM (396 г). Водный слой удаляли, а органический слой экстрагировали концентрированным солевым раствором (200 г), затем удаляли слой концентрированного солевого раствора, к органическому слою добавляли безводный Na_2SO_4

(25,00 г), а затем смесь фильтровали, а фильтрат сушили путем выпаривания и получали Соединение **A'** и соединение **A** (85:15, 81,46 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,63 (с, 1H), 8,11 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,89 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,92 (м, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,25 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

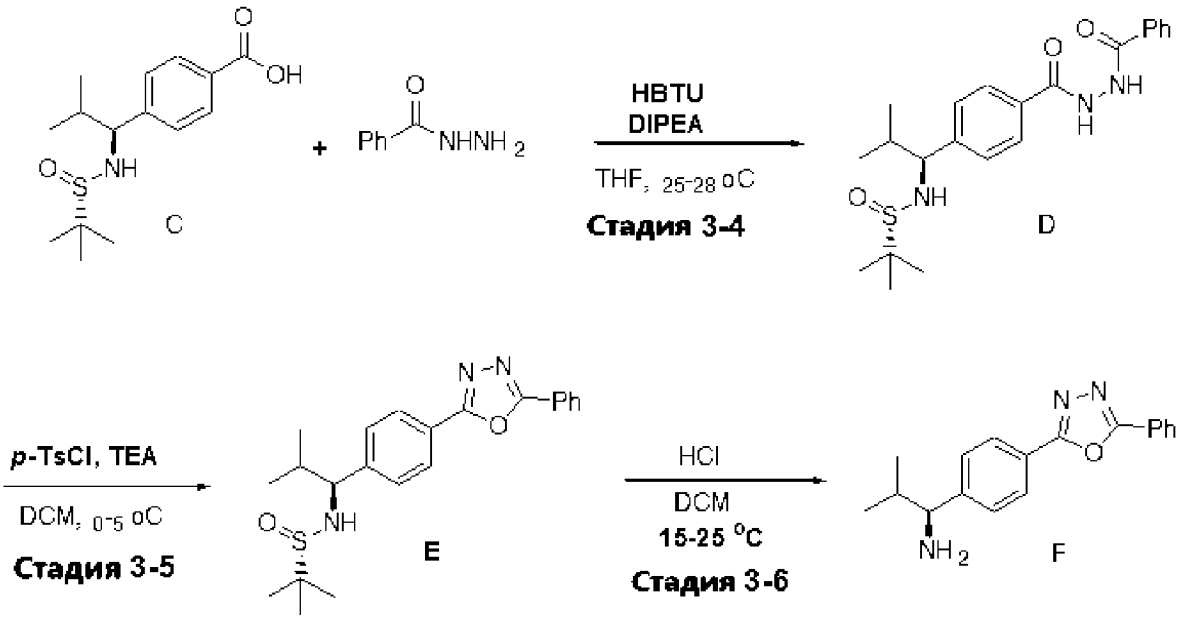
Стадия 2-2: Получение изопропил-4-((*S*)-1-(((*S*)-третбутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)бензоата (B')

К раствору соединения **A'**, смешанного с соединением **A** (81,46 г), в THF (555 г) в атмосфере N_2 при -25~-20 °C, добавляли раствор $ZnMe_2$ в толуоле (1M, 39,1 г) в течение 20 минут при -25 ~-20 °C. Затем эту реакционную смесь выдерживали при перемешивании еще 10 мин при -25~-20 °C. Раствор изопропилмагнийхлорида в THF (2M, 175,1 г) добавляли в течение 30 минут и поддерживали температуру ниже -20 °C. Смесь перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч при 25~-20 °C. Реакцию гасили MeOH (21,1 г) в течение 10 мин при -20 °C. Затем добавляли насыщенный раствор $NH_4Cl_{(водн.)}$ (21,1 г) при -10 ~ 0 °C. Температуру реакции возвращали к 15-25 °C в течение одного часа, затем смесь фильтровали, фильтрат сушили путем выпаривания и получали соединение **B'** и соединение **B** (85:15, 101,1 г, 100%) в виде бесцветного масла. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,18 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 2,24–2,17 (м, 1H), 1,23 (с, 9H), 0,93 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 340.

Стадия 2-3: Получение 4-((*S*)-1-(((*S*)-третбутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)бензойной кислоты(C)

К раствору соединения **B**', смешанного с соединением **B** (101,1 г), в EtOH (210 г) при 20-30 °C, добавляли NaOH (61 г) в растворе в деионизированной воде (313 г). Смесь перемешивали 1,5 ч при 70-75 °C. Затем реакционный растворитель отгоняли при 85-90 °C в количестве примерно 650 мл. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью $HCl_{(водн.)}$ (4N, 550–600 мл) при 0–15 °C до pH = 1–2 и образования требуемого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали деионизированной водой (300 г). Это твердое вещество перемешивали в ацетоне (180 г) и MeOH (16 г) в течение 30 мин при 25-30 °C, а затем фильтровали и получали **C** (59,68 г, 66%).

[Схема 3]



Стадия 3-4: Получение изопропил-(*S*)-N-((*S*)-1-(4-(2-бензоилгидразин-1-карбонил)фенил)-2-метилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (D)

Бензогидразид (37,4 г) и HBTU (123 г) растворяли в THF (210 г) при 20-30 °C с последующим добавлением соединения **C** (74 г, 0,25 моль). В этот раствор загружали DIPEA (96,7 г) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 25-28 °C. Смесь фильтровали для удаления ненужного твердого вещества и затем удаляли примерно 900 г THFпутем выпаривания. К неочищенному продукту добавляли ацетонитрил (ACN) (450 г) с образованием суспензионного раствора, а затем перемешивали в течение примерно 2-2,5 ч, раствор фильтровали, получая продукт - соединение **D** (103 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 9,17 (уш.с, 1H), 7,89 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,53-7,34 (м, 5H), 4,15 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 2,24-2,19 (м, 1H), 1,24 (с, 9H), 0,93 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,82 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 416.

Стадия 3-5: Получение (*S*)-2-метил-N-((*S*)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)пропан-2-сульфинамида (E)

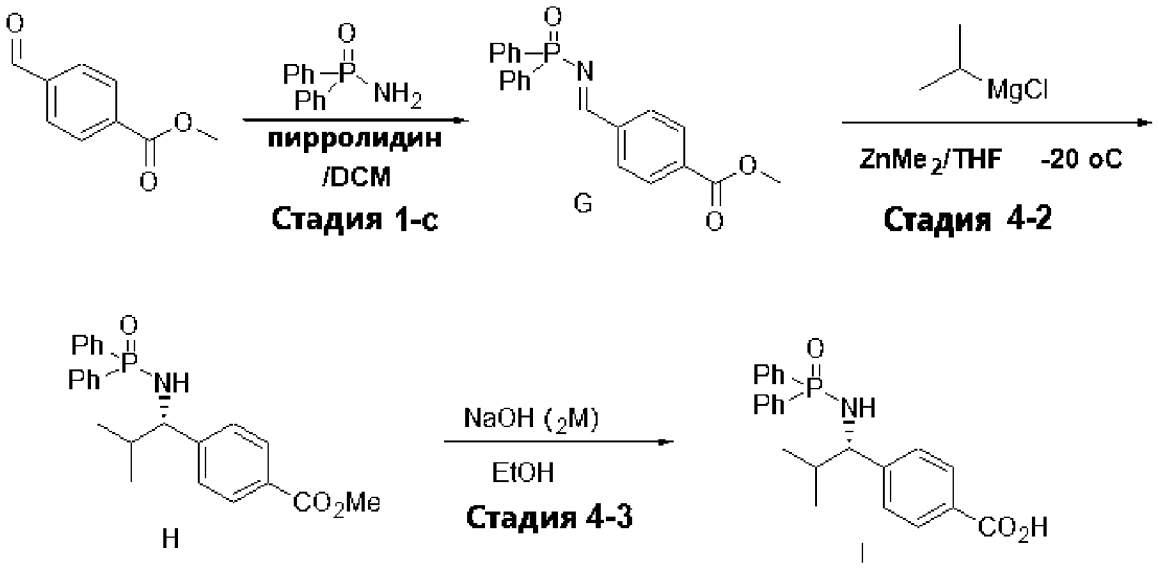
Сульфинамид, соединение **D** (74,9 г) растворяли в дихлорметане (98,8 г) при 0-5 °C с последующим добавлением *пара*-толуолсульфонилхлорида (41,2 г). В этот раствор загружали триэтиламин (54,7 г) и смесь перемешивали в течение 6-8 часов при 0-5 °C. Добавляли 1,2M водный раствор NaOH (393 мл) при той же температуре и перемешивали в течение 1 ч. Смесь экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (100 г) и концентрированным солевым раствором (150 г). К собранному органическому слою добавляли безводный Na_2SO_4 (25,00 г), а

затем смесь фильтровали и фильтрат сушили путем выпаривания. Остаток растворяли в простом метилтретбутиловомэфире (48,7 г) и добавляли гептаны (44,9 г) с образованием суспензионной смеси. Смесь перемешивали в течение 4 ч и фильтровали, чтобы собрать продукт, соединение **E** (64,8 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,15–8,10 (м, 4H), 7,57–7,53 (м, 3H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,22 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 3,51 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,28-2,21 (м, 1H), 1,26 (с, 9H), 0,98 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,85 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 398.

Стадия 3-6: Получение (*S*)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропан-1-амина (F) (соединение (3-1))

Сульфинамид, соединение **E** (64,8 г) растворяли в дихлорметане (98,8 г) при 15-25 °C с последующим добавлением конц.HCl (162 г). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 25-30 °C. Реакционный растворитель удаляли путем выпаривания и добавляли очищенную воду (162 г). При охлаждении до 0-5 °C добавляли 4M водный раствор NaOH (454,1) для доведения pH до 11-12 при 0-15 °C. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и дополнительно промывали очищенной водой (130 г). Это осажденное твердое вещество перекристаллизовывали из MeOH (40,2 г) при 30-40 °C с образованием чистого раствора и перемешивали в течение 4 ч при 20-25 °C. Твердое вещество снова фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения **F** (40,3 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,17-8,08 (м, 4H), 7,58-7,46 (м, 5H), 3,73 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 0,99 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,82 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 294.

[Схема 4]



Стадия 1-c: Получение метил-(*E*)-4-(((дифенилфосфорил)имино)метил)бензоата (G)

К раствору метил-4-формилбензоата (50 г) в DCM (1 л) в атмосфере N_2 при 15-35 °C добавляли P,P-дифенилфосфинамид (66 г, 1 экв.) и молекулярные сита 4Å MS (250 г), затем, в заключение, добавляли пирролидин (4,3 г, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат сушили путем выпаривания. Затем остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения **G** (77 г, 70 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4-2: Получение метил-(*S*)-4-(1-((дифенилфосфорил)амино)-2-метилпропил)бензоата (H)

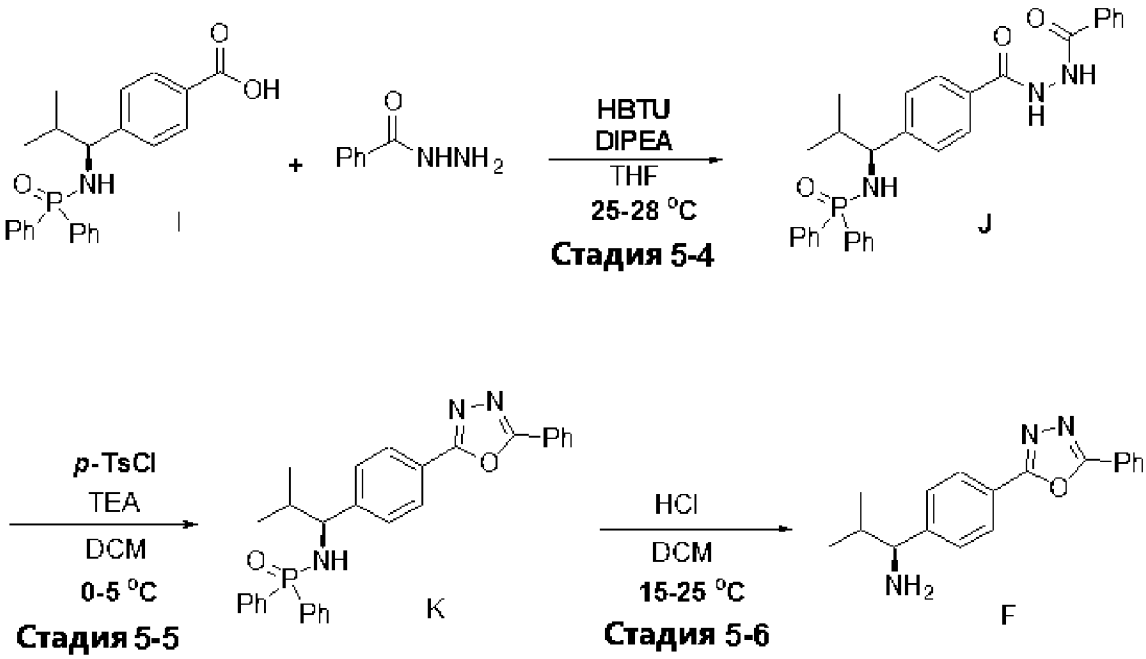
К раствору соединения **G** (144 г) в THF (555 г) в атмосфере N_2 при -25~-20 °C в течение 20 минут при -25~-20 °C добавляли раствор $ZnMe_2$ в толуоле (1M, 39,1 г). Затем реакцию выдерживали при перемешивании еще 10 мин при -25~-20 °C. Раствор изопропилмагнийхлорида в THF (2M, 175,1 г) добавляли в течение 30 минут, а температуру поддерживали ниже -20 °C. Эту смесь перемешивали дополнительные 1,5 ч при -25~-20 °C. Реакцию гасили с помощью MeOH (21,1 г) в течение 10 мин при -20 °C. Затем добавляли насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ (21,1 г) при -10~0 °C. Температуру реакции возвращалик 15-25 °Cв течение одного часа, затем смесь фильтровали и фильтрат сушили путем выпаривания с получением соединения **H** (90:10, 162,8 г, 100%). ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,35-8,15 (м, 10H), 8,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,18 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 2,24–2,17 (м, 1H), 1,23 (с, 9H), 0,93 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 408.

Стадия 4-3: Получение (*S*)-4-(1-((дифенилфосфорил)амино)-2-метилпропил)бензойной кислоты (I)

К раствору соединения **H** (132 г) в EtOH (210 г) при 20-30 °C добавляли NaOH (61 г) в растворе в деионизированной воде (313 г). Смесь перемешивали 1,5 ч при 70-75 °C. Затем реакционный растворитель отгоняли при 85-90 °C в количестве примерно 650 мл. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью $HCl_{(водн.)}$ (4N, 550–600 мл) при 0–15 °C до pH = 1–2 и образования требуемого твердого вещества. Это твердое вещество отфильтровывали и промывали деионизированной водой (300 г). Твердое

вещество перемешивали в ацетоне (180 г) и MeOH (16 г) в течение 30 мин при 25-30 °C, а затем фильтровали, получая Соединение **I** (89,3 г, 70%).

[Схема 5]



Стадия 5-4: Получение (*S*)-N-(1-(4-(2-бензоилгидразин-1-карбонил)фенил)-2-метилпропил)-P,P-дифенилфосфинамида (J)

Бензогидразид (37,4 г) и HBTU (123 г) растворяли в THF (210 г) при 20-30 °C с последующим добавлением соединения **I** (98,35 г, 0,25 моль). В этот раствор загружали DIPEA (96,7 г) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 25-28 °C. Эту смесь фильтровали для удаления ненужного твердого вещества и затем удаляли примерно 900 г THF с помощью выпаривания. К неочищенному материалу добавляли ацетонитрил (450 г) с образованием суспензионного раствора и затем перемешивали примерно 2-2,5 ч, раствор фильтровали, чтобы собрать продукт, соединение **J** (127,9 г, 100 %) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР

($CDCl_3$, 400 МГц): δ 9,17 (уш. с, 1H), 8,48–8,23 (м, 10H), 7,89 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,53–7,34 (м, 5H), 4,15 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 2,24-2,19 (м, 1H), 1,24 (с, 9H), 0,93 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,82 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS (M+1): 512.

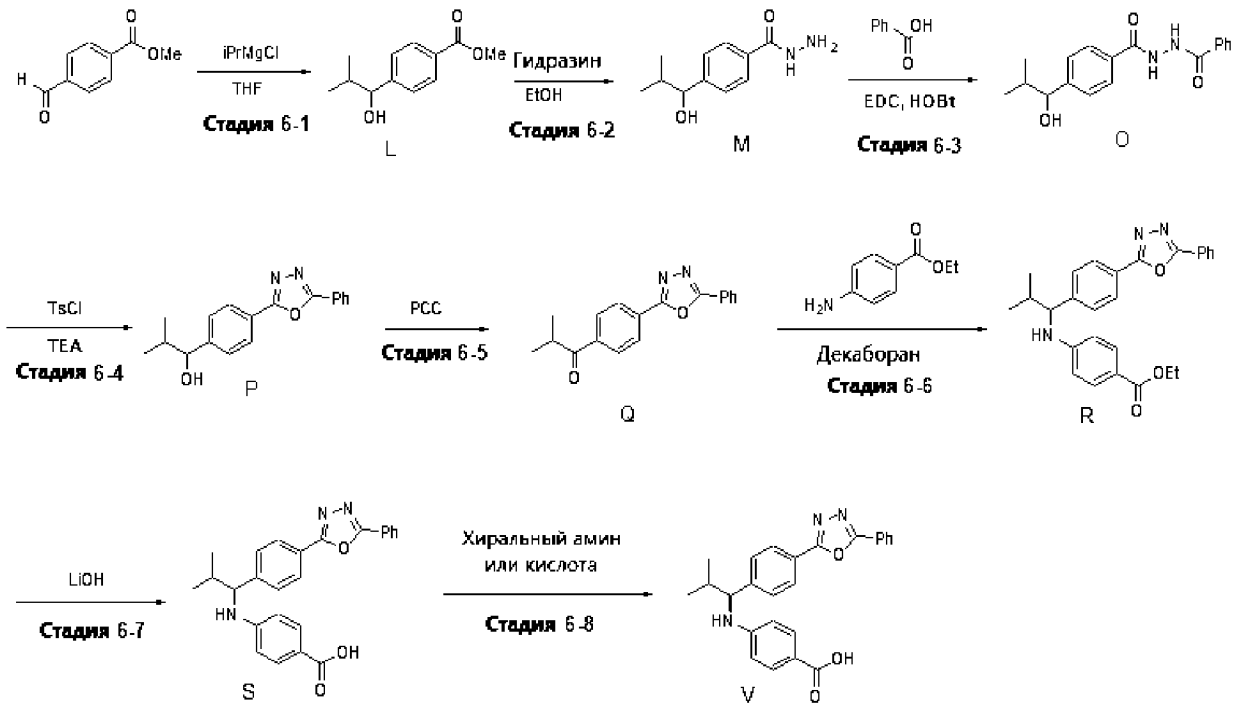
Стадия 5-5: Получение (*S*)-N-(2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)-P,P-дифенилфосфинамида (K)

Соединение **J** (92 г) растворяли в дихлорметане (98,8 г) при 0-5 °C с последующим добавлением *пара*-толуолсульфонилхлорида (41,2 г). В этот раствор загружали триэтиламин (54,7 г) и смесь перемешивали в течение 6-8 часов при 0-5 °C. Добавляли водный раствор 1,2M NaOH (393 мл) при той же температуре и перемешивали в течение 1 ч. Смесь экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (100 г) и концентрированным солевым раствором (150 г). К собранному органическому слою добавляли безводный Na_2SO_4 (25,00 г), а затем смесь фильтровали и фильтрат сушили путем выпаривания. Остаток растворяли в простом метилтретбутиловом эфире (48,7 г) и добавляли гептаны (44,9 г) с образованием суспензионной смеси. Эту смесь перемешивали в течение 4 ч и фильтровали, чтобы собрать продукт, соединение **K** (66,6 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,38-8,13 (м, 10H), 8,15- 8,10 (м, 4H), 7,57-7,53 (м, 3H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,22 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 3,51 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,28-2,21 (м, 1H), 1,26 (с, 9H), 0,98 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,85 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 494.

Стадия 5-6: Получение (*S*)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропан-1-амина (F) (соединение (3-1))

Соединение **K** (80,4 г) растворяли в дихлорметане (98,8 г) при 15-25 °C с последующим добавлением конц. HCl (162 г). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 25-30 °C. Реакционный растворитель удаляли с помощью выпаривания и добавляли очищенную воду (162 г). При снижении температуры до 0-5 °C добавляли водный раствор 4MNaOH (454,1) для доведения pH до 11-12 при 0-15 °C. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и дополнительно промывали очищенной водой (130 г). Это осажденное твердое вещество перекристаллизовывали из MeOH (40,2 г) при 30-40 °C с образованием чистого раствора и перемешивали в течение 4 ч при 20-25 °C. Твердое вещество снова фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения **F** (36 г, 75%).

[Схема 6]



Стадия 6-1: Получение метил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензоата (L)

Раствор метил-4-формилбензоата (9,84 г, 60,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до -78 °C. К этому раствору добавляли по каплям 2M/изопропилмагнийхлорид (30 мл) в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 ч. Затем реакцию гасили при помощи добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Эту смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле давала метил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензоат, соединение **L**. Бесцветное масло, выход (4,5 г, 36%).

Стадия 6-2: Получение 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензогидразида (M)

К раствору метил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензоата (4,5 г, 21,59 ммоль) в абсолютном EtOH (30 мл) добавляли моногидрат гидразина (2,50 г, 50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 60 мл H_2O, фильтровали, промывали H_2O (2×50 мл) и EtOH (2×40 мл) с получением указанного в заголовке соединения **M** в виде грязно-белого твердого вещества (3,59 г, 80%).

Стадия 6-3: Получение N'-бензоил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)бензогидразида (O)

Соединение **M** (1,04 г, 5 ммоль) добавляли к раствору бензойной кислоты (0,67 г, 5,5 ммоль), EDCI (1,44 г, 7,5 ммоль) и HOBt (1,15 г, 7,5 ммоль) в 20 мл DMF. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и водный слой экстрагировали этилацетатом. Затем его дополнительно концентрировали в вакууме с получением белого твердого продукта, соединения **O** (0,99 г, 64%).

Стадия 6-4: Получение 2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропан-1-ола (P)

Соединения **O** (0,99 г, 3,2 ммоль), TsCl (0,91 г, 4,8 ммоль) и TEA (1,5 мл, 9,6 ммоль) смешивали вACN (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Этот реакционный раствор концентрировали для удаления метанола и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Его отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Очистка остатка из неочищенного масла с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:гексан=30:100) давала белый твердый продукт, соединение **P** (0,76 г, 81%).

Стадия 6-5: Получение 2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропан-1-она (Q)

Соединение **P** (0,76 г, 2,6 ммоль) растворяли в DCM (26 мл) и добавляли хлорхроматпиридиния (1,12 г, 5,2 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор фильтровали через целит-

545 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан=10:100). Продукт, соединение **Q**, представлял собой белое твердое вещество (0,72 г, 95%).

Стадия 6-6: Получение этил-4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензоата (R)

К раствору соединения **Q** (17 г, 58 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли этил-4-аминобензоат (9 г, 53 ммоль) и декаборан (4 г, 32 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После того, как исходный материал был израсходован, экстрагировали EtOAc и H_2O, сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат:гексан=30:100) с получением белого твердого продукта, соединения **R** (18,7 г, 80%).

Стадия 6-7: Получение 4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензойной кислоты (S)

Соединение **R** (18,7 г, 42,4 ммоль) растворяли в диоксане (42 мл) с последующим добавлением LiOH(водн.) (2М, 42 мл). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 1 часа. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. По завершении реакции растворитель удаляли на роторном испарителе и добавляли $HCl_{(водн.)}$ до pH 4~5. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили с помощью безводного$MgSO_4$ и

концентрировали в вакууме с получением неочищенного белого твердого вещества, соединения **S** (17,5 г, 100%).

Стадия 6-8: Получение (S)-4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензойной кислоты (V)

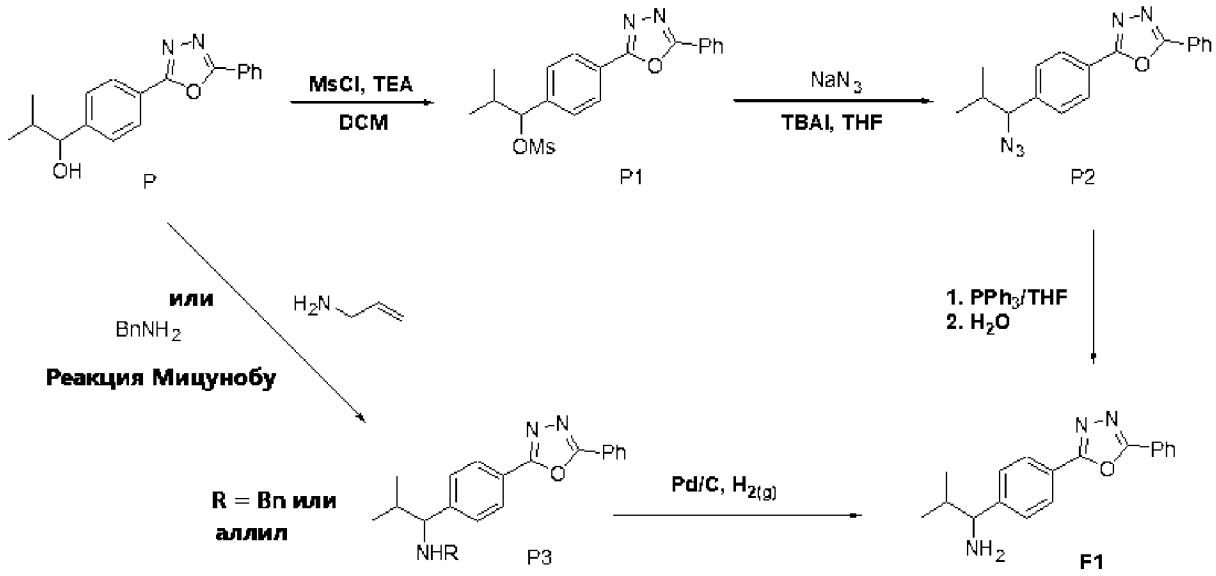
Соединение **S** (18 г, 43,5 ммоль) растворяли в THF (144 мл) (растворитель A) с последующим добавлением (*R*)-фенетиламина (6,32 г, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15-25 °C в течение 12 часов. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали дополнительным количествомTHF (18 мл). Осадок с фильтра сушили в вакууме при 45-55 °C в течение 4 ч. Этот неочищенный продукт растворяли в ацетоне (75 мл) (растворитель B) и нагревали до 45-50 °C в течение 4 ч, затем охлаждали до 5-10 °C в течение 6 ч. Смесь фильтровали и промывали дополнительным количеством ацетона (21 мл). Чистую соль сушили в вакууме при 45-55 °C в течение 8 ч. Наконец, эту соль (15 г) растворяли в MeOH (105 мл) с последующим добавлением чистой воды (22,5 мл) и лимонной кислоты (7,5 г). Смесь перемешивали при 15-25 °C в течение 6 ч. Раствор концентрировали в вакууме и затем добавляли чистую воду (125 мл), чтобысуспендировать смесь. Через 1 ч смесь фильтровали, а твердое вещество промывали чистой водой (60 мл). Это твердое вещество сушили в вакууме при 40-45 °C с получением соединения **V** (6,3 г, 35%, >99,5% e.e.).

Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные хиральные кислоты или хиральные амины, и результаты показаны в следующей Таблице 2.

Таблица 2. Различные условия реакции, использованные на стадии 6-8

Хиральный амин или хиральная кислота	Растворитель A	Растворитель B	Выход(%)	e.e.(%)
Метансульфоновая кислота	THF	--	95	0
(1*R*)-(-)-10-камфорсульфоновая кислота	THF	Ацетон	10	80 (*S*-форма)
(1*S*)-(-)-10-камфорсульфоновая кислота	THF	Ацетон	5	85 (*R*-форма)
L(+)-винная кислота	THF	--	95	0
D(+)-винная кислота	THF	--	95	0
L-(+)-миндальная кислота	THF	--	95	0
L-(-)-яблочная кислота	THF	--	95	0
(-)-2,3-дибензоил-L-винная кислота	THF	--	95	0
(*R*)-фенетиламин	THF	Ацетон	35	>99,5 (*S*-форма)
(*S*)-фенетиламин	THF	Ацетон	20	97 (*R*-форма)
(*R*)-фенетиламин	THF	EtOAc	15	95 (*S*-форма)
(*R*)-фенетиламин	THF	Ацетонитрил	15	95 (*S*-форма)
(*R*)-фенетиламин	THF	EtOH	17	>99,5 (*S*-форма)

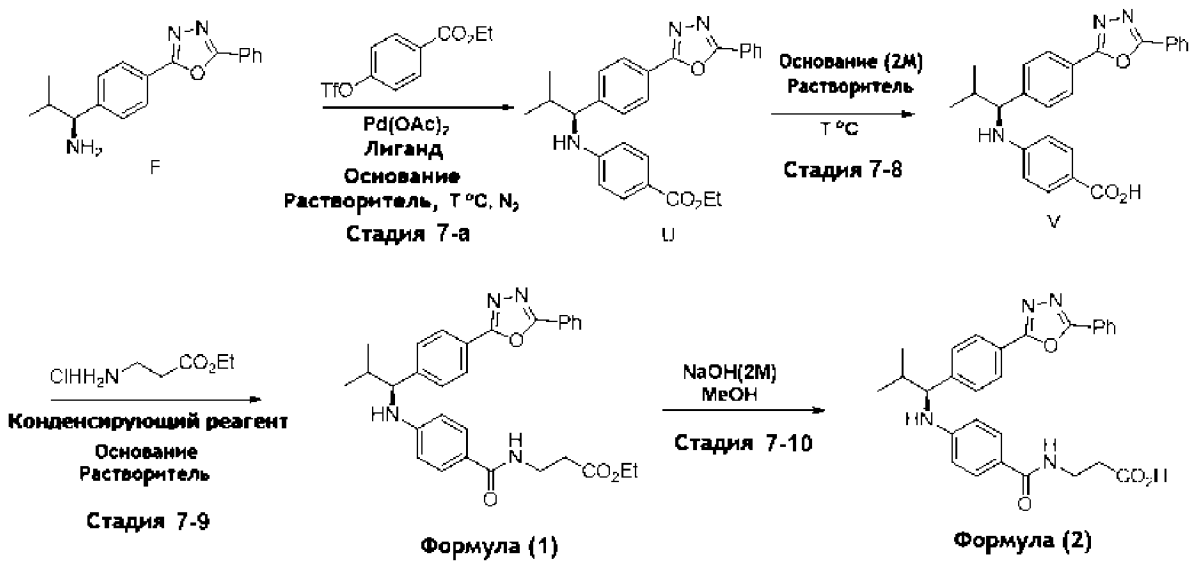
[Схема 6b]



Получение (*рац*)-2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропан-1-амина (F1)

Соединение **P** может быть легко превращено в соединение **P1** с помощью метансульфонилхлорида в основных условиях. Соединение **P1** обрабатывали азидом натрия с получением соединения **P2**. С другой стороны, соединение **P** также может быть превращено в соединение **P3**с помощью реакции Мицунобус аллиловым амином или бензиловым амином. Соединение **P2** превращали в рацемическое соединение **F1**с помощью реакции Штаудингера. Соединение **P3** превращали в соединение **F1**с помощью гидрогенолиза на активированном угле. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и дополнительно промывали очищенной водой. Это осажденное твердое вещество перекристаллизовывали из MeOH при 30-40 °C с образованием чистого раствора и перемешивали в течение 4 ч при 20–25 °C. Твердое вещество снова фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения **F1**.

[Схема 7]



Стадия 7-a: Получение этил-(*S*)-4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензоата (U)

Хиральный амин, соединение **F** (43,3 г, 147 ммоль) растворяли в толуоле (350 мл) при 15-25 °C. Атмосферу для смеси заменяли с помощью N_2 3 раза. Затем температуру повышали до 40-45 °C, добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (18,6 г) с последующим добавлением карбоната цезия (14,4 г). Затем температуру повышали до 60-65 °C и добавляли в эту смесь ацетат палладия(II) (3,3 г) и нагревали до 80-85 °C с последующим добавлением этил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоата (127,7 г) в толуоле (86 мл). Температуру реакционной смеси повышали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 ч. После этого температуру снижали до 20-30 °C, в эту смесь добавляли этилацетат (385 г) и перемешивали в течение 0,5 ч, после чего смесь фильтровали через целит-545. Фильтрат экстрагировали водой (433 мл) и $NaHSO_3$ (130 г),

затем к органическому слою добавляли активированный уголь (4,3 г) и перемешивали 2 ч при 80-85 °C, смесь снова быстро фильтровали через целит-545. Раствор экстрагировали дигидратом динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (0,13М, 430 мл). Органический слой экстрагировали 220 мл водного насыщенного раствора NaCl, а затем сушили с помощью 43 г безводного $MgSO_4$. Затем смесь фильтровали и сушили путем выпаривания. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из 170 г безводного этанола при 75-80 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до 20-25 °C, выдерживали при 0-5 °C в течение 16 ч, твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 40-45 °C с получением соединения**U** (45 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,14–8,08 (м, 4H), 7,78 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,56–7,51 (м, 3H), 7,46 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,47 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 4,29–4,24 (м, 3H), 2,16–2,08 (м, 1H), 1,31 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 442.

Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия реакции, и результаты показаны в следующей Таблице 3.

Таблица 3. Различные условия реакции, использованные на стадии 7-a

Лиганд	Основание	Растворитель	T(^{o}C)	Выход(%)	e.e.(%)
BINAP	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	70	>99,5
XPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	89	90

SPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	77	90
CyJohnPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	80	<90
BrettPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	33	н.д.
BINAP	Cs_2CO_3	THF	65 - 70	45	н.д.
BINAP	Cs_2CO_3	Диоксан	100 - 105	50	н.д.
BINAP	NaOtBu	Толуол	110 - 115	60	н.д.
BINAP	KOtBu	Толуол	110 - 115	55	н.д.

Стадия 7-8: Получение (*S*)-4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензойной кислоты (**V**)

Бензоат, соединение **U** (80 г, 193 ммоль) растворяли в THF (210 г) при 15-25 °C. Добавляли метанол (190 г) и затем температуру повышали до 40-45 °C. В этот чистый раствор загружали водный раствор LiOH (2M, 255 г) и перемешивали в течение 22 ч при 40-45 °C. Температуру снижали до 20-25 °C. В раствор добавляли чистую воду (360 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30 г) и гептанами (120 г), органический слой удаляли, к водному слою добавляли лимонную кислоту (27 г) и изменяли pH до 4-5. Органический растворитель из раствора удаляли с помощью выпаривания при 40-45 °C, затем охлаждали до 10-15 °C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и промывали водой (320 мл). Твердое вещество собирали и сушили в вакууме при 40-45 °C с получением соединения **V** (74 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,11–8,04 (м,

4H), 7,64–7,56 (м, 7H), 6,94 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,03 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,81 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 414.

Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия реакции, и результаты показаны в следующей Таблице 4.

Таблица 4. Различные условия реакции, использованные на стадии 7-8

Основание	Растворитель	T(^{o}C)	Время(ч)	Выход(%)
NaOH	EtOH	40 - 45	16	80
NaOH	EtOH	60 - 65	4	70
NaOH	EtOH	75 - 80	2	60
NaOH	MeOH/THF	40 - 45	16	85
NaOH	MeOH/THF	50 - 55	12	75
LiOH	EtOH	40 - 45	8	80
LiOH	EtOH	60 - 65	3	65
LiOH	MeOH/THF	40 - 45	16	98
LiOH	MeOH/THF	50 - 55	12	85

Стадия 7-9: Получение этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноата (Формула (1))

Бензойную кислоту, соединение **V** (120 г, 234 ммоль) растворяли в DMF (793 г) при 15-20 °C под защитной атмосферой N_2. Температуру снижали до 0-10 °C с последующим добавлением BHTU (142,8 г). Смесь перемешивали в течение 10 минут при 0-10 °C, а затем добавляли гидрохлорид этил-3-аминопропаноата (60 г). В заключение, в реакционную смесь в течение 0,5 ч добавляли по каплям DIPEA (112,8 г). Смесь

перемешивали в течение дополнительных 4 часов при 0-10 °C, затем по каплям добавляли в раствор чистой воды (3700 мл) и бикарбоната натрия (166 г) примерно в течение 0,5 ч для образования суспензионного раствора. Затем этот раствор фильтровали и промывали осадок на фильтре другой чистой водой (150 мл). Осадок с фильтра растворяли в этилацетате (756 г) при 0-10 °C, затем добавляли HCl (1N, 120 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Удалив водный слой, органический слой экстрагировали 4,8 г водного раствора бикарбоната натрия (в 120 мл воды). Органический слой экстрагировали насыщенным водным раствором NaCl (360 мл), а затем сушили с помощью безводного$MgSO_4$ (65 г). Затем смесь фильтровали и сушили путем выпаривания. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из безводного этанола (240 г) при 75-80 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до 20-25 °C и выдерживали 16 ч, твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 40-45 °C с получением соединения формулы (1) (105 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,13–8,07 (м, 4H), 7,56–7,51 (м, 5H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,60 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,26 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,12 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,66–3,62 (м, 2H), 2,57 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,14-2,10 (м, 1H), 1,23 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,03 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 513.

Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия реакции, и результаты показаны в следующей Таблице 5.

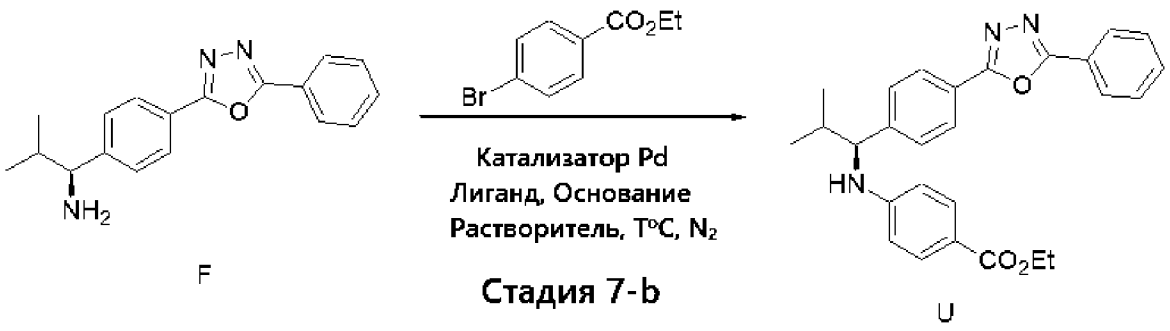
Таблица 5. Различные условия реакции, использованные на стадии 7-9

Конденсирующий реагент	Растворитель	Время(ч)	Выход(%)
EDCI/HOBt	THF	12	70
EDCI/HOBt	DMF	8	75
HBTU	DMF	4	70
HBTU	THF	8	72
HATU	DMF	4	65
CDMT	DMF	4	50
PyBOP	THF	8	82

Стадия 7-10: Получение (*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановой кислоты (формула (2))

Соединение формулы (1) (62,9 г) растворяли в MeOH (250 мл) или MeOH/THF (125/125 мл) при 15-25 °C. В эту смесь добавляли NaOH (водн.) (2M, 123 мл) и перемешивали в течение 15 ч. Реакционный растворитель удаляли на роторном испарителе, а к остатку добавляли этилацетат (500 мл) и экстрагировали водным раствором лимонной кислоты (38,6 г/1 л). Органический слой экстрагировали насыщенным водным раствором NaCl (180 мл), затем сушили с помощью безводного$MgSO_4$ (30 г). Затем смесь фильтровали и сушили путем выпаривания. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из безводного этанола (120 г) при 75-80 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до 20-25 °C и выдерживали 16 ч, твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 40-45 °C с получением соединения формулы (2) (45 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 8,13–7,96 (м, 5H), 7,65–7,59 (м, 4H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,66 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,29 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 3,38-3,33 (м, 2H), 2,40 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,04 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,83 (д, J = 6,9 Гц, 3H). MS(M+1): 485.

[Схема 8]



F U

Стадия 7-b: Получение этил-(*S*)-4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензоата (U)

Хиральный амин, соединение **F** (50 г, 170 ммоль) растворяли в толуоле (600 мл) при 15-25 °C. Атмосферу для смеси 3 разазаменяли с помощью N_2. Затем температуру повышали до 40-45 °C, добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (21,2 г) с последующим добавлением карбоната цезия (166 г). Затем температуру повышали до 60-65 °C и добавляли к смеси ацетат палладия(II) (1,9 г) и нагревали до 80-85 °C с последующим добавлением этил-4-бромбензоата (46,8 г). Температуру реакции повышали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. После этого температуру снижали до 20-30 °C, в эту смесь добавляли этилацетат (440 г) и перемешивали в течение 5 минут, после чего смесь фильтровали через целит-545. Фильтрат экстрагировали водой (500 мл) и $NaHSO_3$ (150 г), затем к органическому слою добавляли активированный уголь (0,43 г) и перемешивали в течение 10 минут при 80-85 °C, и эту смесь снова быстро фильтровали через целит-545. Раствор экстрагировали Na_2EDTA (0,13M,

500 мл)/H_2O/дигидрат динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (1:2:1). Органический слой экстрагировали насыщенным водным раствором NaCl (250 мл), а затем сушили с помощью безводного$MgSO_4$ (50 г). Затем смесь фильтровали и сушили путем выпаривания. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из безводного этанола (50 г) при 75-80 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до 20-25 °C, выдерживали при 0-5 °C в течение 16 ч, твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 40-45 °Cс получением соединения **U** (56 г, 75%).

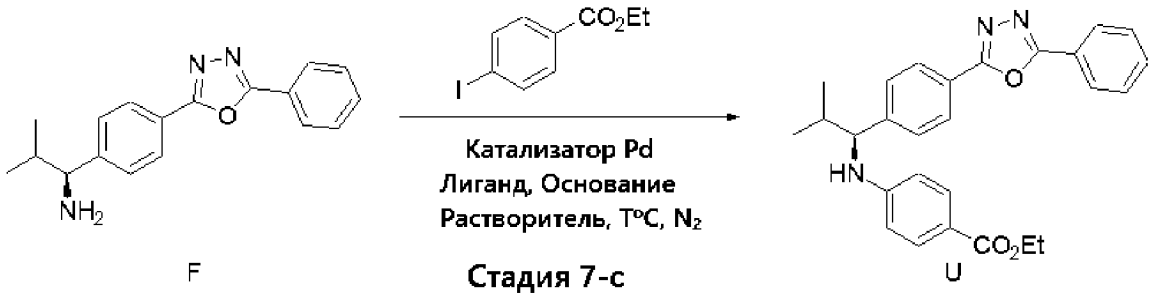
Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия реакции, и результаты показаны в следующей Таблице 6.

Таблица 6. Различные условия реакции на стадии 7-b

Pd кат.	Лиганд	Основание	Растворитель	T(°C)	Выход(%)	e.e.(%)
$Pd(OAc)_2$	BINAP	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	75	>99,5
$Pd(OAc)_2$	XPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	84	90
$Pd(OAc)_2$	SPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	70	90
$Pd(OAc)_2$	CyJohnPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	78	<90
$Pd(OAc)_2$	BrettPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	30	н.д.
$Pd_2(dba)_3$	XPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110 - 115	95	92
$Pd(OAc)_2$	BINAP	Cs_2CO_3	THF	65 - 70	н.д.	н.д.

$Pd(OAc)_2$	BINAP	Cs_2CO_3	Диоксан	100 - 105	45	н.д.
$Pd(OAc)_2$	BINAP	NaOtBu	Толуол	110 - 115	65	н.д.
$Pd(OAc)_2$	BINAP	KOtBu	Толуол	110 - 115	50	н.д.

[Схема 9]



F

Стадия 7-с

U

Стадия 7-с: Получение этил-(*S*)-4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензоата (U)

Хиральный амин, соединение **F** (50 г, 170 ммоль) растворяли в толуоле (600 мл) при 15-25 °C. Атмосферу для смеси 3 раза заменяли с помощью N_2. Затем температуру повышали до 40-45 °C, добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (21,2 г) с последующим добавлением карбоната цезия (166 г). Затем температуру повышали до 60-65 °C и добавляли к смеси ацетат палладия(II) (1,9 г) и нагревали до 80-85 °C с последующим добавлением этил-4-йодбензоата (56,3 г). Температуру реакции повышали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. После этого температуру снижали до 20-30 °C, в эту смесь добавляли этилацетат (440 г) и перемешивали в течение 5 минут, после чего смесь фильтровали через

целит-545. Фильтрат экстрагировали водой (500 мл) и $NaHSO_3$ (150 г), затем к органическому слою добавляли активированный уголь (0,43 г) и перемешивали в течение 10 минут при 80-85 °C, и эту смесь снова быстро фильтровали через целит-545. Раствор экстрагировали дигидратомдинатриевой соли этилендиаминтетраацетата (0,13М, 500 мл). Органический слой экстрагировали насыщенным водным раствором NaCl (250 мл), а затем сушили с помощью безводного $MgSO_4$ (50 г). Затем смесь фильтровали и сушили путем выпаривания. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из безводного этанола (50 г) при 75-80 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до 20-25 °C, выдерживали при 0-5 °C в течение 16 ч, твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 40-45 °C с получением соединения **U** (36,5 г, 49 %).

Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия реакции, и результаты показаны в следующей Таблице 7.

Таблица 7. Различные условия реакции на стадии 7-c

Pd кат.	Лиганд	Основание	Растворитель	T(°C)	Выход(%)	e.e.(%)
$Pd(OAc)_2$	BINAP	Cs_2CO_3	Толуол	110-115	49	97
$Pd(OAc)_2$	XPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110-115	68	94
$Pd_2(dba)_3$	XPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110-115	55	90
$Pd(OAc)_2$	BINAP	Cs_2CO_3	THF	65-70	н.д.	н.д.
$Pd(OAc)_2$	BINAP	Cs_2CO_3	Диоксан	100-105	20	н.д.
$Pd(OAc)_2$	BINAP	NaOtBu	Толуол	110-115	40	н.д.
$Pd(OAc)_2$	BINAP	KOtBu	Толуол	110-115	35	н.д.

[Схема 10]

Стадия 7-d: Получение этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил))фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноата (формула (1))

Хиральный амин, соединение **F** (5 г, 17 ммоль) растворяли в толуоле (60 мл) при 15-25 °C. Атмосферу для смеси 3 раза заменяли с помощью N_2.Затем температуру повышали до 40-45 °C и добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (2,12 г) с последующим добавлением карбоната цезия (16,6 г). Затем температуру повышали до 60-65 °C и добавляли к смеси ацетат палладия(II) (0,38 г) и нагревали до 80-85 °C с последующим добавлением этил-3-(4-бромбензамидо)пропаноата (6,1 г). Температуру реакции повышали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 2,5 ч. К этой смеси добавляли ацетат палладия(II) (0,2 г) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. После этого температуру снижали до 20-30 °C, в эту смесь добавляли этилацетат (44 г) и перемешивали в течение 5 минут, после чего смесь фильтровали через целит-545. Фильтрат экстрагировали водой (50 мл) и $NaHSO_3$ (15 г), затем органический слой экстрагировали дигидратом динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (0,13М, 50 мл). Органический слой

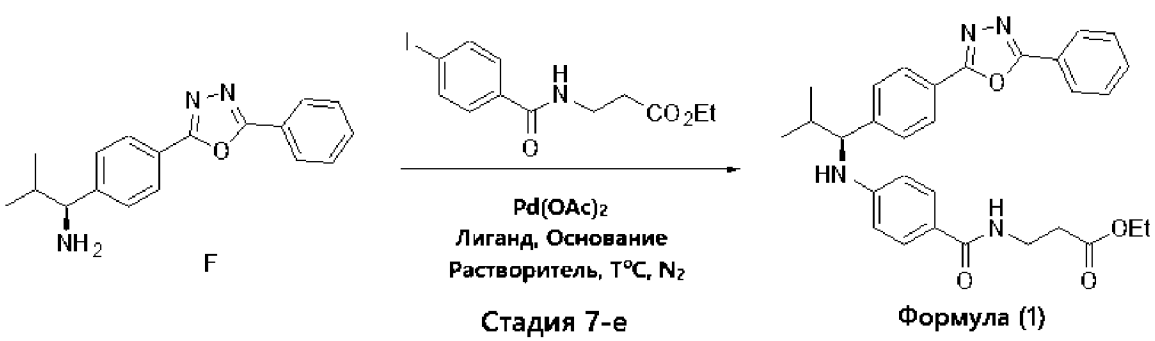
экстрагировали насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), а затем сушили с помощью безводного $MgSO_4$ (5 г). Затем смесь фильтровали и сушили путем выпаривания. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из безводного этанола (10 г) при 75-80 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до 20-25 °C, выдерживали при 0-5 °C в течение 16 ч, а твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 40-45 °C с получением соединения формулы (1) (5,6 г, 64%).

Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия реакции, и результаты показаны в следующей Таблице 8.

Таблица 8. Различные условия реакции на стадии 7-d

Лиганд	Основание	Растворитель	T(°C)	Выход(%)	e.e.(%)
BINAP	Cs_2CO_3	Толуол	110-115	64	>99,5
XPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110-115	60	94
BINAP	Cs_2CO_3	THF	65-70	н.д.	н.д.
BINAP	Cs_2CO_3	Диоксан	100-105	30	н.д.
BINAP	NaOtBu	Толуол	110-115	47	н.д.
BINAP	KOtBu	Толуол	110-115	45	н.д.

[Схема 11]



Стадия 7-е: Получение этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноата (Формула (1))

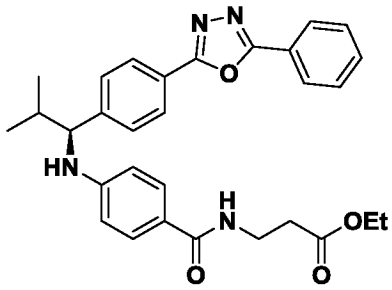
Хиральный амин, соединение **F** (5 г, 17 ммоль) растворяли в толуоле (60 мл) при 15-25 °C. Атмосферу для смеси 3 раза заменяли с помощью N_2.Затем температуру повышали до 40-45 °C и добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (2,12 г) с последующим добавлением карбоната цезия (16,6 г). Затем температуру повышали до 60-65 °C и добавляли к смеси ацетат палладия(II) (0,38 г) и нагревали до 80-85 °C с последующим добавлением этил-3-(4-йодбензамидо)пропаноата (7,1 г). Температуру реакционной смеси повышали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 2,5 ч. К этой смеси добавляли ацетат палладия(II) (0,2 г) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. После этого температуру снижали до 20-30 °C, в эту смесь добавляли этилацетат (44 г) и перемешивали в течение 5 минут, а затем смесь фильтровали через целит-545. Фильтрат экстрагировали водой (50 мл) и $NaHSO_3$ (15 г), затем органический слой экстрагировали дигидратом динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (0,13М, 50 мл). Органический слой экстрагировали насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), а затем сушили с помощью безводного $MgSO_4$ (5 г). Затем смесь фильтровали и сушили путем выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат :гексан = 55 % ~ 60 %) с получением соединения формулы (1) (1,3 г, 15 %).

Кроме того, в настоящем документе также были исследованы различные условия реакции, и результаты показаны в следующей Таблице 9.

Таблица 9. Различные условия реакции на стадии 7-е

Лиганд	Основание	Растворитель	T(°C)	Выход(%)	e.e.(%)
BINAP	Cs_2CO_3	Толуол	110-115	15	>99,5
XPhos	Cs_2CO_3	Толуол	110-115	50	94
BINAP	Cs_2CO_3	THF	65-70	н.д.	н.д.
BINAP	Cs_2CO_3	Диоксан	100-105	н.д.	н.д.
BINAP	NaOtBu	Толуол	110-115	н.д.	н.д.
BINAP	KOtBu	Толуол	110-115	н.д.	н.д.

Пример 2 – Получение кристаллической формы соединения формулы (1)



(1)

Этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат (10 г) растворяли в EtOH (25 мл) и затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживали эту температуру в течение 1 ч, затем охлаждали до 5-10 °C и выдерживали при этой температуре в течение 12 ч, при этом образовывалось твердое вещество. Затем это твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45-50 °C, получая кристаллическую форму. Выход: 5 г.

Рентгеновская дифрактограмма полученной кристаллической формы соединения формулы (1) была получена с использованием прибора BrukerD2 Phaser, а результат показан на ФИГ. 1. Эта дифрактограммаXRDвключает пики примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 17,4, 20,1, 20,5, 21,2 и 21,7° 2θ. Кроме того, данные ДСК полученной кристаллической формы соединения формулы (1) были получены с использованием прибора PerkinElmerPyris 1, а полученная кривая ДСК указывает на то, что пик эндотермы плавления полученной кристаллической формы соединения формулы (1) находится примерно при 137,7 °C.

Пример 3 – Получение кристаллической формы соединения формулы (1)

Этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат (30 г) растворяли в этилацетате (60 мл) при 20-30 °C и выдерживали при этой температуре в течение 3-4 ч, при этом образовывалось твердое вещество. Затем это твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45-50 °C, получая кристаллическую форму. Выход: 15 г.

ДифрактограммаXRD и кривая ДСК кристаллической формы соединения формулы (1) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной кристаллической формы соединения формулы (1) показана на ФИГ. 2, которая включает пики примерно при

14,2, 15,6, 16,4, 17,4, 20,1, 20,5, 21,2 и 23,7° 2θ. Кроме того, полученная кривая ДСК указывает на то, что пик эндотермы плавления полученной кристаллической формы соединения формулы (1) находится примерно при 136,1 °C.

Пример 4 – Получение кристаллической формы соединения формулы (1)

Этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат (10 г) растворяли в ацетоне (30 мл) и затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживали эту температуру в течение 1 ч, затем охлаждали до 15-25 °C и выдерживали при этой температуре в течение 12 ч, при этом образовывалось твердое вещество. Затем это твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45-50 °C, получая кристаллическую форму. Выход: 3 г.

Дифрактограмма XRD и кривая ДСК кристаллической формы соединения формулы (1) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной кристаллической формы соединения формулы (1) показана на ФИГ. 3, которая включает пики примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 20,1, 20,5, 21,2, 21,7 и 23,7° 2θ. Кроме того, полученная кривая ДСК указывает на то, что пик эндотермы плавления полученной кристаллической формы соединения формулы (1) находится примерно при137,9 °C.

Пример 5 – Получение кристаллической формы соединения формулы (1)

Этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат (10 г) растворяли в этилацетате (30 мл), а затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживали эту температуру в течение 1 ч, и при этой температуре в течение 5 минут добавляли *н*-гептан (45 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч, затем охлаждали до 15-25 °C и выдерживали при этой температуре в течение 12 ч, при этом образовывалось твердое вещество. Затем это твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45-50 °C, получая кристаллическую форму. Выход: 9,5 г.

Дифрактограмма XRD и кривая ДСК кристаллической формы соединения формулы (1) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной кристаллической формы соединения формулы (1) показана на ФИГ. 4, которая включает пики примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 17,3, 20,1, 20,5, 21,2 и 23,7° 2θ. Кроме того, полученная кривая ДСК указывает на то, что пик эндотермы плавления полученной кристаллической формы соединения формулы (1) находится примерно при136,2 °C.

Примеры 6-11 и Сравнительные примеры 1-5 - Получение кристаллической формы соединения формулы (1)

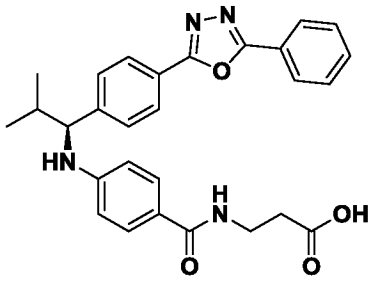
В примерах 6-11 и Сравнительных примерах 1-5 (Сравн. примеры 1-5 в Таблице 10) использовали различные условия перекристаллизации для получения кристаллической формы соединения формулы (1). Растворители, использованные в Примерах 6-11 и Сравнительных примерах 1-5, перечислены в Таблице 10 ниже, а методы, использованные в этих Примерах 6-11 и Сравнительных примерах 1-5, аналогичны методам, использованным в Примерах 2-5, и не описываются повторно. В Таблице 10 «О» и «Х» в колонке ДСК соответственно означают, наблюдался ли пик эндотермы плавления или нет. Точно так же «О» или «Х» в столбце пиков XRD соответственно означает, наблюдались ли пиковые значенияXRD или нет.

Таблица 10. Различные условия перекристаллизации кристаллической формы соединения формулы (1)

	Растворитель A	Растворитель B	ДСК	Выход(%)	Пики XRD
Пример6	Ацетонитрил	--	О	35	О
Пример7	1-Бутанол	--	О	90	О
Пример8	Бутилацетат	--	О	85	О
Пример9	Изопропанол	--	О	80	О
Пример10	Третбутанол	--	О	84	О
Пример11	Этанол	*н*-Гептан	О	70	О
Сравн. пример 1	THF	--	Х	--	Х
Сравн. пример2	1,4-Диоксан	--	Х	--	Х

Сравн. пример3	Дихлорметан	--	X	--	X
Сравн. пример4	Метанол	--	X	--	X
Сравн. пример5	Толуол	--	X	--	X

Пример 12 – Получение кристаллической формы соединения формулы (2)



(2)

(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановую кислоту (5 г) растворяли в EtOH (30 мл) и затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживали эту температуру в течение 1 ч, затем охлаждали до 15-25 °C и выдерживали при этой температуре в течение 12 ч, и при этом образовывалось твердое вещество. Затем это твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45-50 °C, получая кристаллическую форму. Выход: 1,7 г.

ДифрактограммаXRD и кривая ДСК кристаллической формы соединения формулы (2) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

ДифрактограммаXRD полученной кристаллической формы соединения формулы (2) показана на ФИГ. 5, которая включает пики примерно при 14,5, 18,6, 19,9, 20,1, 21,8, 22,0, 23,8 и 25,0° 2θ. Кроме того, полученная кривая ДСК указывает на то, что пик эндотермы плавления полученной кристаллической формы соединения формулы (2) находится примерно при 91,7 °C(минорный пик) и 168,4 °C(основной пик).

Пример 13 – Получение кристаллической формы соединения формулы (2)

(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановую кислоту (5 г) растворяли в ацетоне (40 мл) и затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживали эту температуру в течение 1 ч, затем охлаждали до 15-25 °C и выдерживали при этой температуре в течение 12 ч, и при этом образовывалось твердое вещество. Затем это твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45-50 °C, получая кристаллическую форму. Выход: 3 г.

ДифрактограммаXRD и кривая ДСК кристаллической формы соединения формулы (2) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной кристаллической формы соединения формулы (2) показана на ФИГ. 6, которая включает пики примерно при 14,5, 18,6, 20,2, 21,7, 23,8, 25,0, 28,5 и 31,0° 2θ. Кроме того, полученная кривая ДСК указывает на то, что пик эндотермы плавления полученной

кристаллической формы соединения формулы (2) находится примерно при 86,7 °C (минорный пик) и 169,2 °C (основной пик).

Пример 14 – Получение натриевой соли соединения формулы (2)

(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановую кислоту (10 г) растворяли в безводном EtOH (80 мл) при 15-25 °C, а затем добавляли NaOH (0,85 г). Смесь перемешивали в течение 12 ч, а затем раствор сушили в вакууме при 40-45 °C. К остатку добавляли этилацетат (80 мл) и перемешивали в течение 2 ч, смесь фильтровали и получали натриевую соль. Выход: 8 г.

Дифрактограмма XRD и кривая ДСК натриевой соли соединения формулы (2) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной натриевой соли соединения формулы (2) показана на ФИГ. 7. На кривой ДСК значительных пиков не обнаружено. Кроме того, результат ТГА указывает на потерю массы примерно на 4% при изменении от температуры окружающей среды до примерно 175 °C.

Пример 15 – Получение калиевой соли соединения формулы (2)

(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропановую кислоту (10 г) растворяли в безводном EtOH (50 мл) при 15-25 °C, а затем добавляли KOH (1,15 г). Смесь перемешивали в течение 12 ч, а затем раствор сушили в вакууме

при 40-45 °C. К остатку добавляли этилацетат (80 мл) и перемешивали в течение 2 ч, смесь фильтровали и получали калиевую соль. Выход: 10 г.

Дифрактограмма XRD и кривая ДСК калиевой соли соединения формулы (2) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной калиевой соли соединения формулы (2) показана на ФИГ. 8. На кривой ДСК значительных пиков не обнаружено. Кроме того, результат ТГА указывает на потерю массы примерно на 4 % при изменении от температуры окружающей среды до примерно 325 °C.

Пример 16 – Получение магниевой соли соединения формулы (2)

Натриевую соль соединения формулы (2), полученную в Примере 13 (5 г, 2 экв.), растворяли в деионизированной воде (70 мл) при 15-25 °C, а затем добавляли сульфат магния (0,59 г, 1 экв.). Эту смесь перемешивали в течение 12 ч, а затем раствор фильтровали и промывали деионизированной водой (50 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 40-45 °Cс получением магниевой соли. Выход: 3 г.

Дифрактограмма XRD и кривая ДСК магниевой соли соединения формулы (2) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной магниевой соли соединения формулы (2) показана на ФИГ. 9. На кривой ДСК значительных пиков не обнаружено. Кроме того, результат ТГА указывает на потерю массы примерно на 4 % при изменении от температуры окружающей среды до примерно 335 °C.

Пример 17 – Получение кальциевой соли соединения формулы (2)

Натриевую соль соединения формулы (2), полученную в Примере 13 (5,2 г, 2 экв.), растворяли в деионизированной воде (70 мл) при 15-25 °C, а затем добавляли хлорид кальция (0,57 г, 1 экв.). Эту смесь перемешивали в течение 12 ч, а затем раствор фильтровали и промывали деионизированной водой (50 мл).Осадок на фильтре сушили в вакууме при 40-45 °C с получением кальциевой соли. Выход: 2,5 г.

Дифрактограмма XRD и кривая ДСК кальциевой соли соединения формулы (2) в настоящем примере были получены способами, аналогичными способам, использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной кальциевой соли соединения формулы (2) показана на ФИГ. 10. На кривой ДСК значительных пиков не обнаружено. Кроме того, результат ТГА указывает на потерю массы примерно на 4 % при изменении от температуры окружающей среды до примерно 210 °C.

Пример 18 – Получение аморфной формы соединения формулы (1)

Этил-(*S*)-3-(4-((2-метил-1-(4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)амино)бензамидо)пропаноат (10 г) растворяли в ацетоне (30 мл), а затем сушили в роторном испарителе при 30 °Cс получением аморфной формы. Выход: 9,5 г.

Дифрактограмма XRD и кривая ДСК аморфной формы соединения формулы (1) в настоящем примере были получены способами, аналогичными использованным в Примере 2.

Дифрактограмма XRD полученной аморфной формы соединения формулы (1) показана на ФИГ. 11. Кроме того, на кривой ДСК не было обнаружено значительных пиков.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

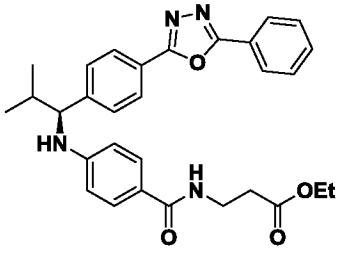
Все отличительные признаки, раскрытые в данном описании, могут комбинироваться в любом сочетании. Каждый отличительный признак, раскрытый в этой спецификации, может быть заменен альтернативнымотличительным признаком, служащим той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если прямо не указано иное, каждый раскрытый отличительный признак является лишь примером общей серии эквивалентных или похожих отличительных признаков.

Кроме того, из приведенного выше описания специалист в данной области техники может легко установить основные характеристики настоящего

раскрываемого изобретения и, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации в это раскрываемое изобретение, чтобы адаптировать его к различным применениям и условиям. Таким образом, другие варианты осуществления также входят в формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения формулы (1),



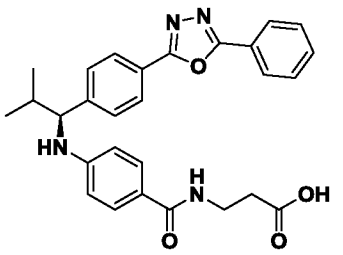
(1)

характеризующаяся картиной рентгеновской дифракции (XRD), имеющей пиковые значения примерно при 14,2, 15,6, 16,4, 20,1, 20,5 и 21,2° ± 0,2° 2*θ*.

2. Кристаллическая форма по п. 1, причем рентгеновская дифрактограмма дополнительно имеет пиковые значения примерно при 17,4, 21,7 или 23,7° ± 0,2° 2θ.

3. Кристаллическая форма по п. 1, причем рентгеновская дифрактограмма является по существу такой, как изображено на любой из с ФИГ. 1 по ФИГ. 4.

4. Кристаллическая форма соединения формулы (2),



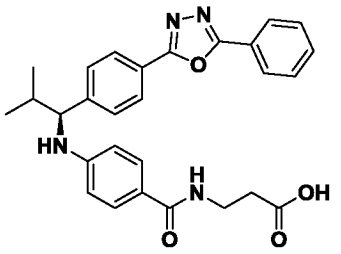
(2)

характеризующаяся картиной рентгеновской дифракции (XRD), имеющей пиковые значения примерно при 14,5, 18,6, 20,1, 21,8, 23,8, 25,0° ± 0,2° 2θ.

5. Кристаллическая форма по п. 4, причем рентгеновская дифрактограмма дополнительно имеет пиковые значения примерно при 19,9, 22,0, 28,5 или 31,0° ± 0,2° 2θ.

6. Кристаллическая форма по п. 4, причем рентгеновская дифрактограмма является по существу такой, как изображено на ФИГ. 5 или ФИГ. 6.

7. Соль соединения формулы (2),



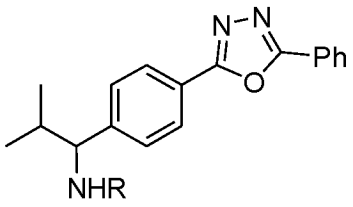
(2)

характеризующаяся рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как изображена на любой из с ФИГ. 7 по ФИГ. 10.

8. Соль по п. 7, которая представляет собой соль металла группы IA или группы IIA.

9. Соль по п. 7, которая представляет собой соль натрия, соль калия, соль магния или соль кальция.

10. Соединение формулы (3),



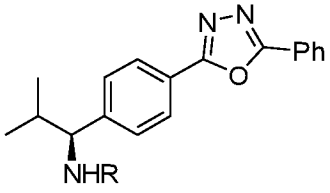
(3)

или его соль,

причем R представляет собой H, алкил с 1 - 6 атомами углерода, при желании замещенный фенилом, алкенил с 2 - 6 атомами углерода, $-S(=O)R_1$, $-P(=O)R_2R_3$ или фенил, замещенный $-COOR_4$,

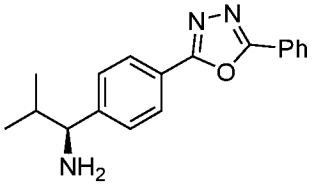
причем R_1 представляет собой алкил с 1 - 6 атомами углерода, R_2 представляет собой арил, R_3 представляет собой арил и R_4 представляет собой H или алкил с 1 - 6 атомами углерода.

11. Соединение по п. 10, которое представлено следующей формулой (3'),



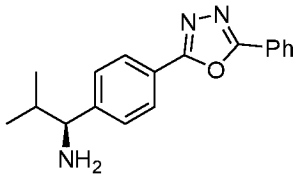
(3').

12. Соединение по п. 10, которое представлено следующей формулой (3-1),



(3-1).

13. Способ получения соединения формулы (3-1), включающий следующие стадии:

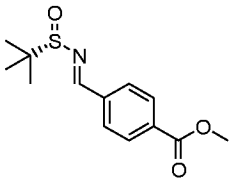


(3-1)

взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1).

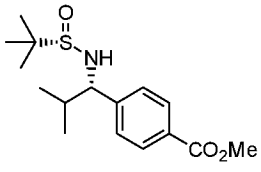
14. Способ по п. 13, причем стадия взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1) включает следующие стадии:

взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (A),



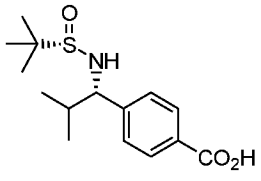
(A)

взаимодействие соединения формулы (A) с образованием соединения формулы (B),



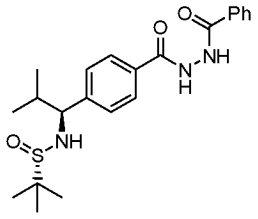
(B)

взаимодействие соединения формулы (B) с образованием соединения формулы (C),



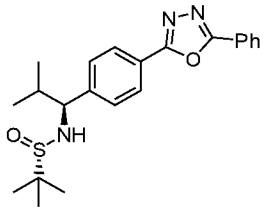
(C)

взаимодействие соединения формулы (C) с образованием соединения формулы (D),



(D)

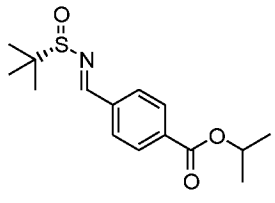
взаимодействие соединения формулы (D) с образованием соединения формулы (E), и



(E)

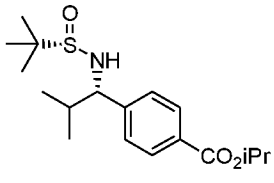
взаимодействие соединения формулы (E) с образованием соединения формулы (3-1).

15. Способ по п. 14, причем на стадии взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (A) дополнительно образуется соединение формулы (A'):



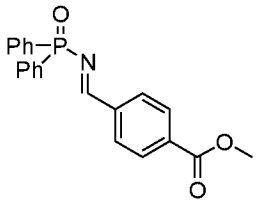
(A').

16. Способ по п. 15, причем на стадии взаимодействия соединения формулы (A) с образованием соединения формулы (B) дополнительно образуется соединение (B'):

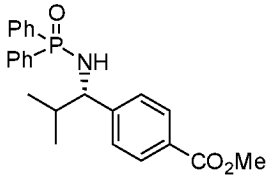

(B').

17. Способ по п. 13, причем стадия взаимодействия метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (3-1) включает следующие стадии:

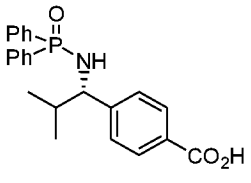
взаимодействие метил-4-формилбензоата с образованием соединения формулы (G),


(G)

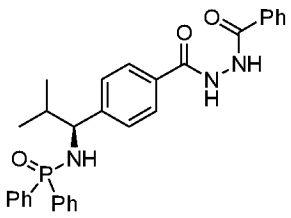
взаимодействие соединения формулы (G) с образованием соединения формулы (H),


(H)

взаимодействие соединения формулы (H) с образованием соединения формулы (I),

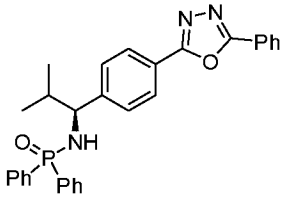

(I)

взаимодействие соединения формулы (I) с образованием соединения формулы (J),



(J)

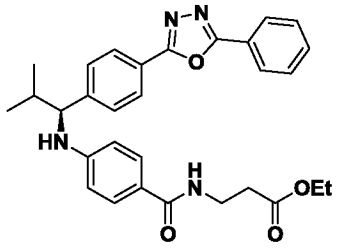
взаимодействие соединения формулы (J) с образованием соединения формулы (K), и



(K)

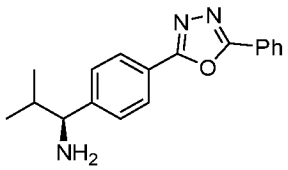
взаимодействие соединения формулы (K) с образованием соединения формулы (3-1).

18. Способ получения соединения формулы (1), включающий следующие стадии:



(1)

взаимодействие соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (1):



(3-1).

19. Способ по п. 18, причем соединение формулы (3-1) подвергают реакции с этил-3-(4-галогенбензамидо)пропаноатом с получением соединения формулы (1).

20. Способ по п. 19, причем этил-3-(4-галогенбензамидо)пропаноат представляет собой этил-3-(4-бромбензамидо)пропаноат или этил 3-(4-йодбензамидо)пропаноат.

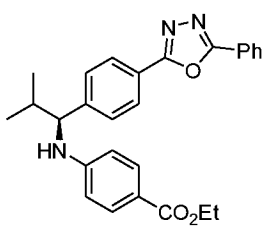
21. Способ по п. 19, причем соединение формулы (3-1) подвергают реакции с этил-3-(4-галогенбензамидо)пропаноатом с использованием лиганда и основания.

22. Способ по п. 21, причем лиганд представляет собой BINAP или XPhos.

23. Способ по п. 21, причем основание представляет собой Cs_2CO_3.

24. Способ по п. 18, причем стадия взаимодействия соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (1) включает следующие стадии:

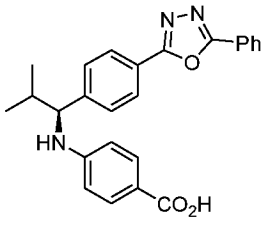
взаимодействие соединения формулы (3-1) с образованием соединения формулы (U),



(U)

превращение соединения формулы (U) в соединение формулы (V),

и



(V)

взаимодействие соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (1).

25. Способ по п. 24, причем соединение формулы (3-1) подвергают реакции с этил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоатом или этил-4-галогенбензоатом с образованием соединения формулы (U).

26. Способ по п. 25, причем этил-4-галогенбензоат представляет собой этил-4-бромбензоат или этил-4-йодбензоат.

27. Способ по п. 25, причем соединение формулы (3-1) подвергают реакции с этил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензоатом или этил-4-галогенбензоатом с использованием лиганда и основания.

28. Способ по п. 27, причем лиганд представляет собой BINAP, XPhos, SPhos или CyJohnPhos.

29. Способ по п. 27, причем основание представляет собой Cs_2CO_3.

30. Способ по п. 24, причем соединение формулы (U) превращают в соединение формулы (V) с использованием основания.

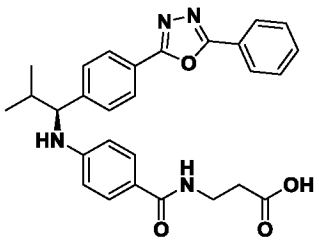
31. Способ по п. 30, причем основание представляет собой LiOH, NaOH или KOH.

32. Способ по п. 24, причем соединение формулы (V) подвергают реакции с гидрохлоридом этил-3-аминопропаноата с образованием соединения формулы (1).

33. Способ по п. 32, причем соединение (V) подвергают реакции с гидрохлоридом этил-3-аминопропаноата с использованием конденсирующего агента.

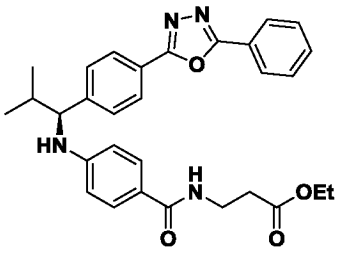
34. Способ по п. 33, причем конденсирующий агент представляет собой EDCI, HOBt, HBTU, HATU, CDMT, PyBOP или их комбинацию.

35. Способ получения соединения формулы (2), включающий следующие стадии:



(2)

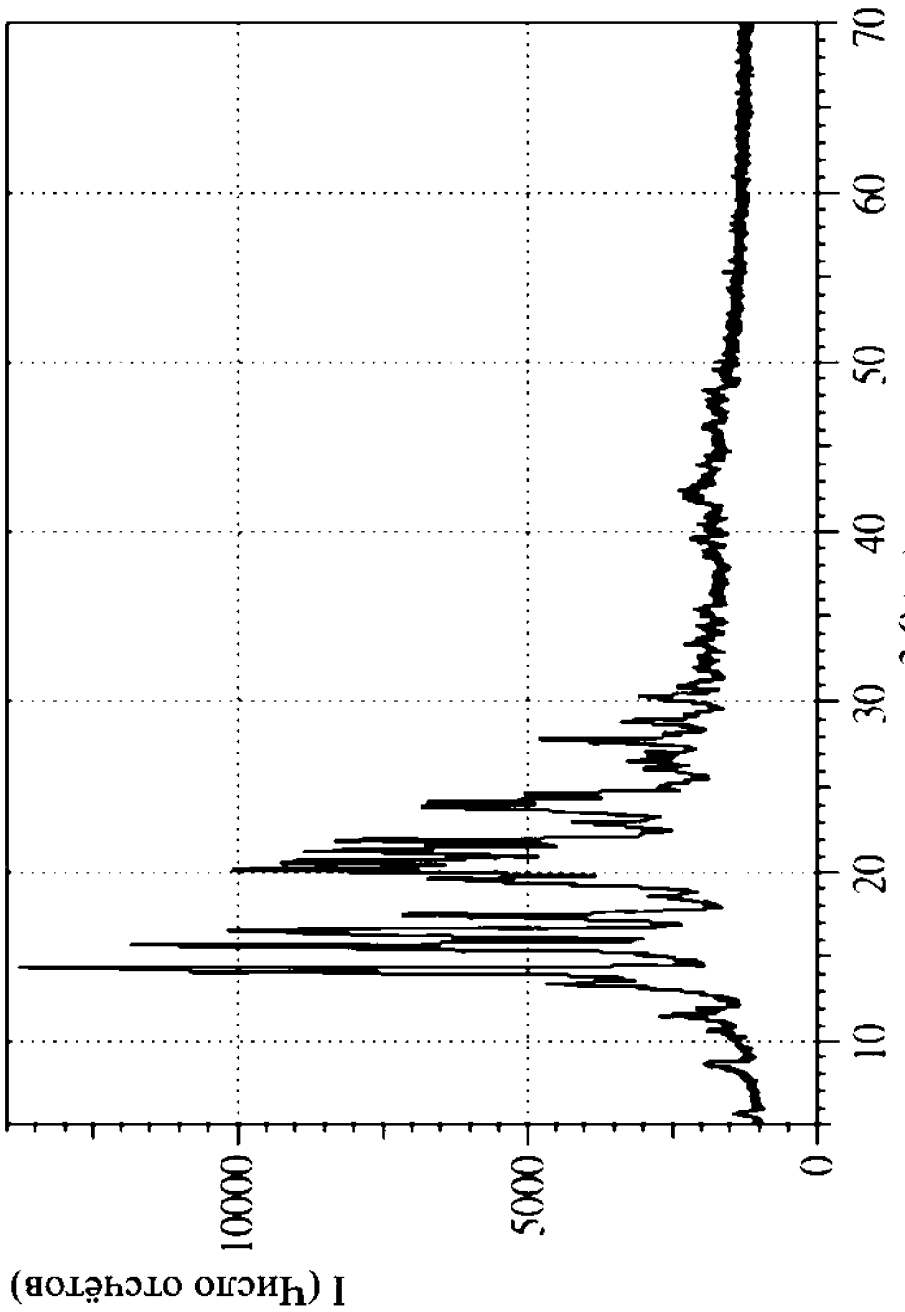
превращение соединения формулы (1) в соединение формулы (2):



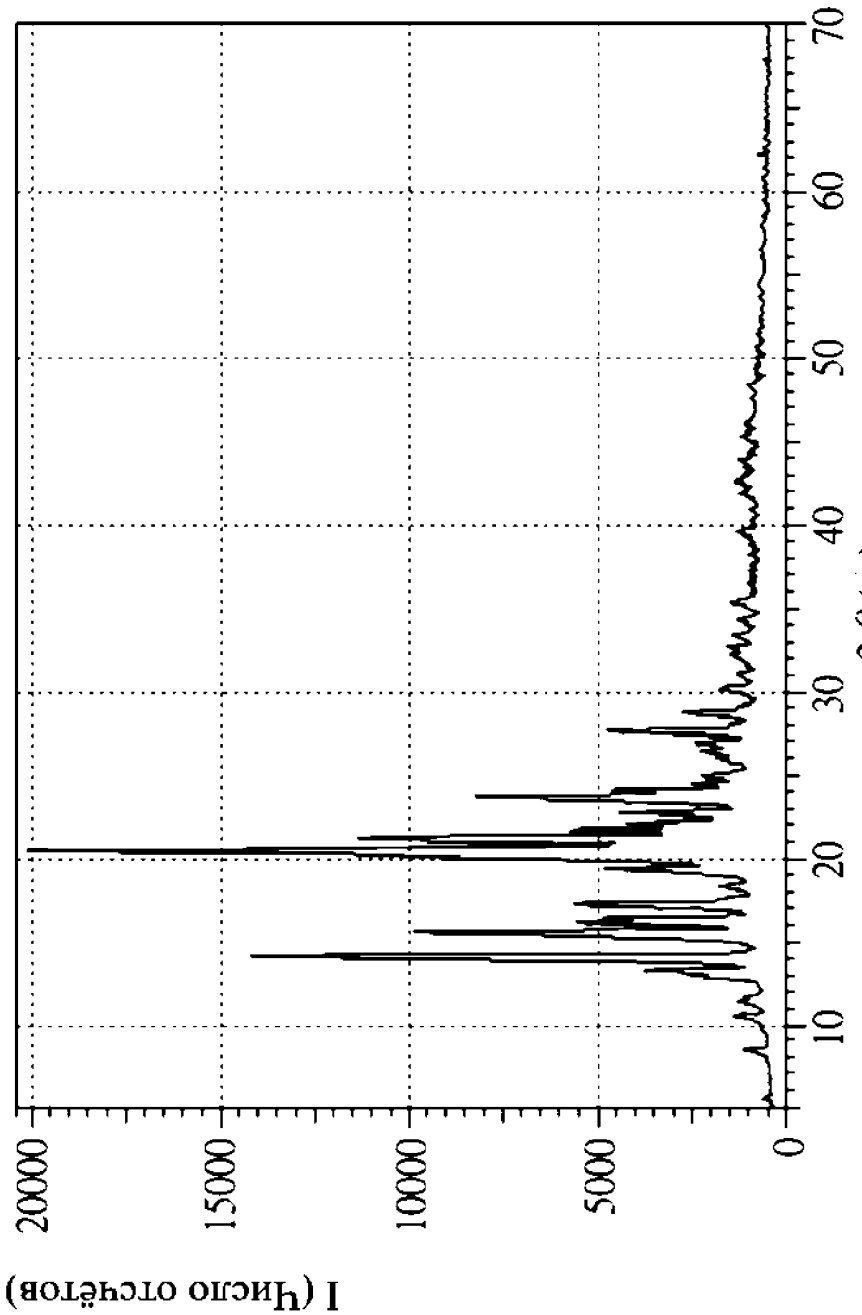
(1).

36. Способ по п. 35, причем соединение формулы (1) превращают в соединение формулы (2) с использованием основания.

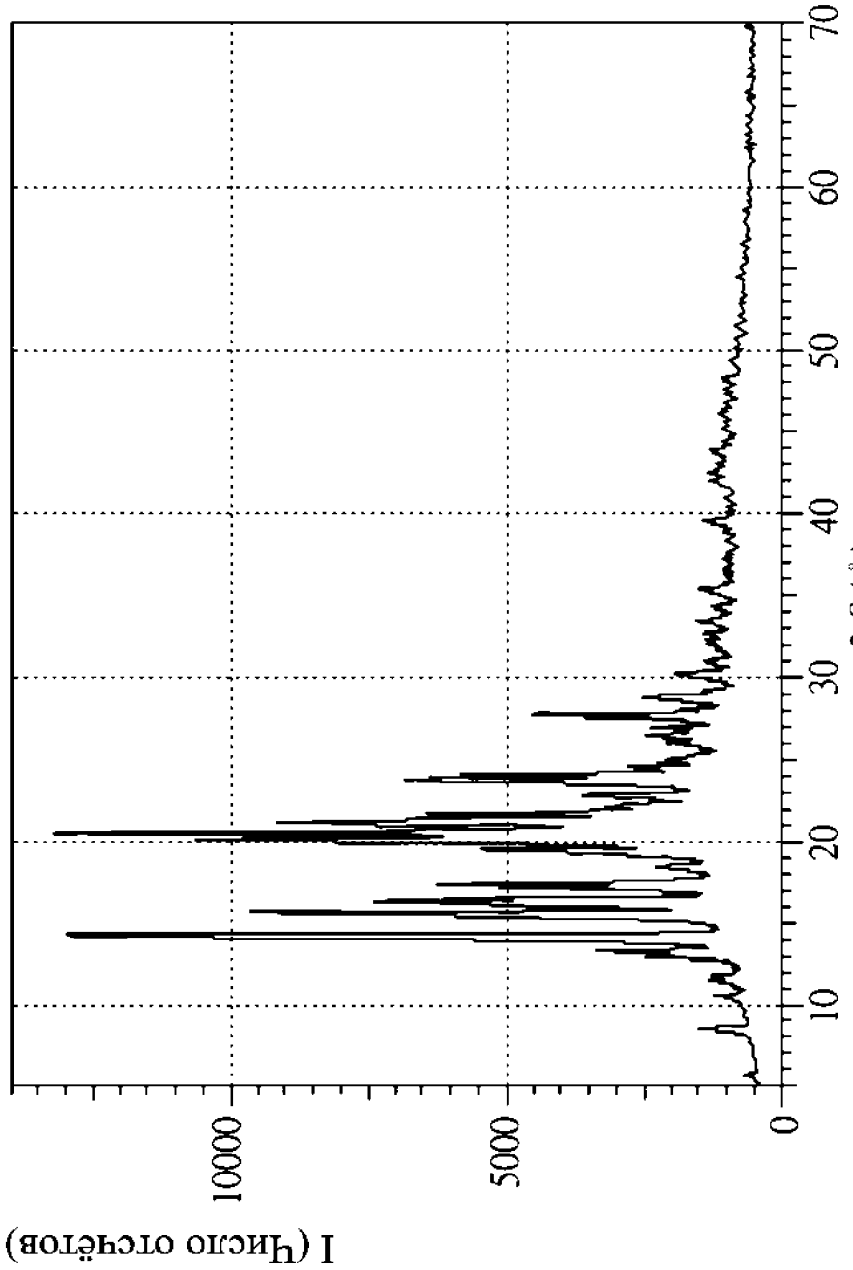
37. Способ по п. 36, причем основание представляет собой LiOH, NaOH или KOH.



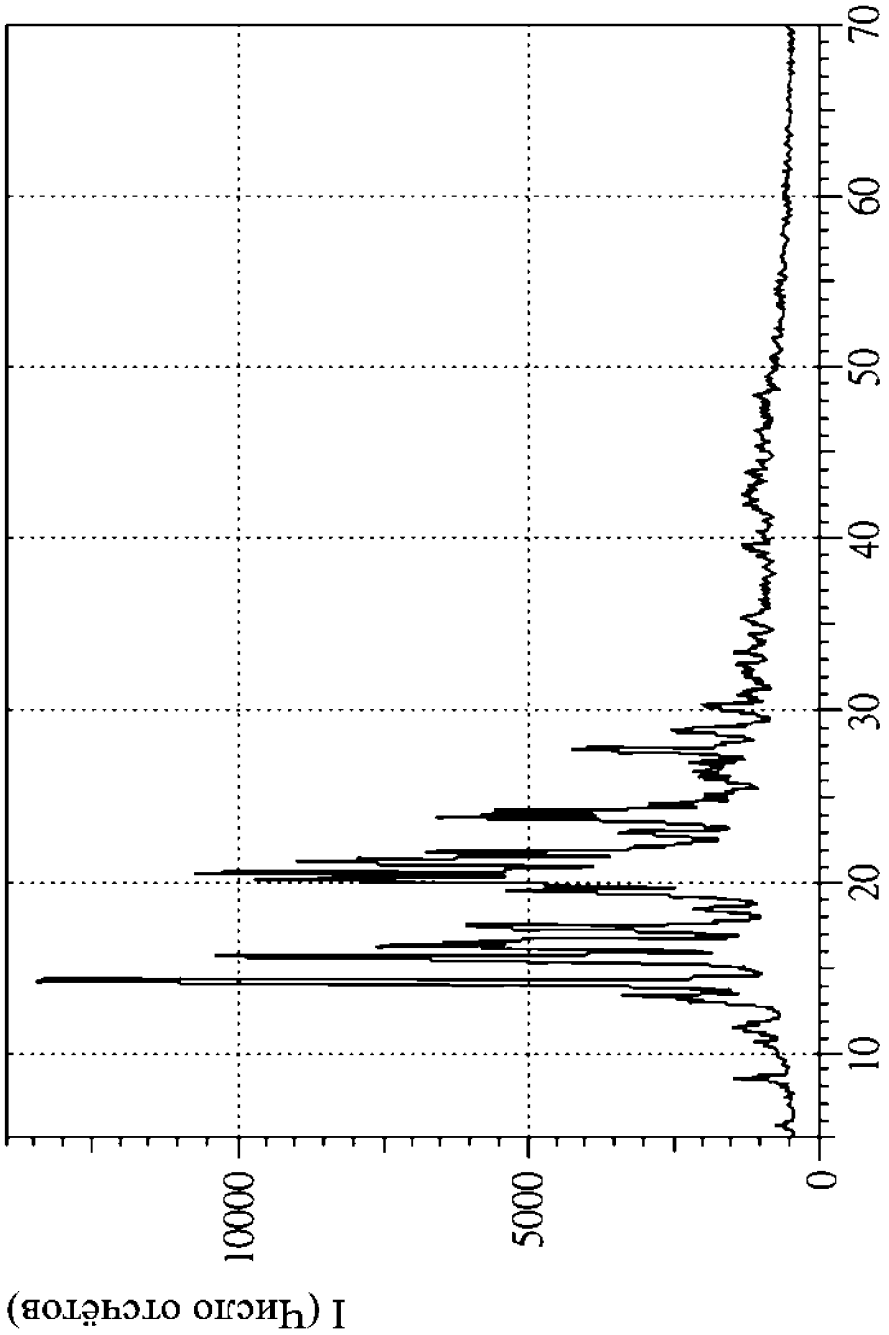
ФИГ. 1


I (Число отсчётов)
20000
15000
10000
5000
0
10
20
30
40
50
60
70
2θ( )

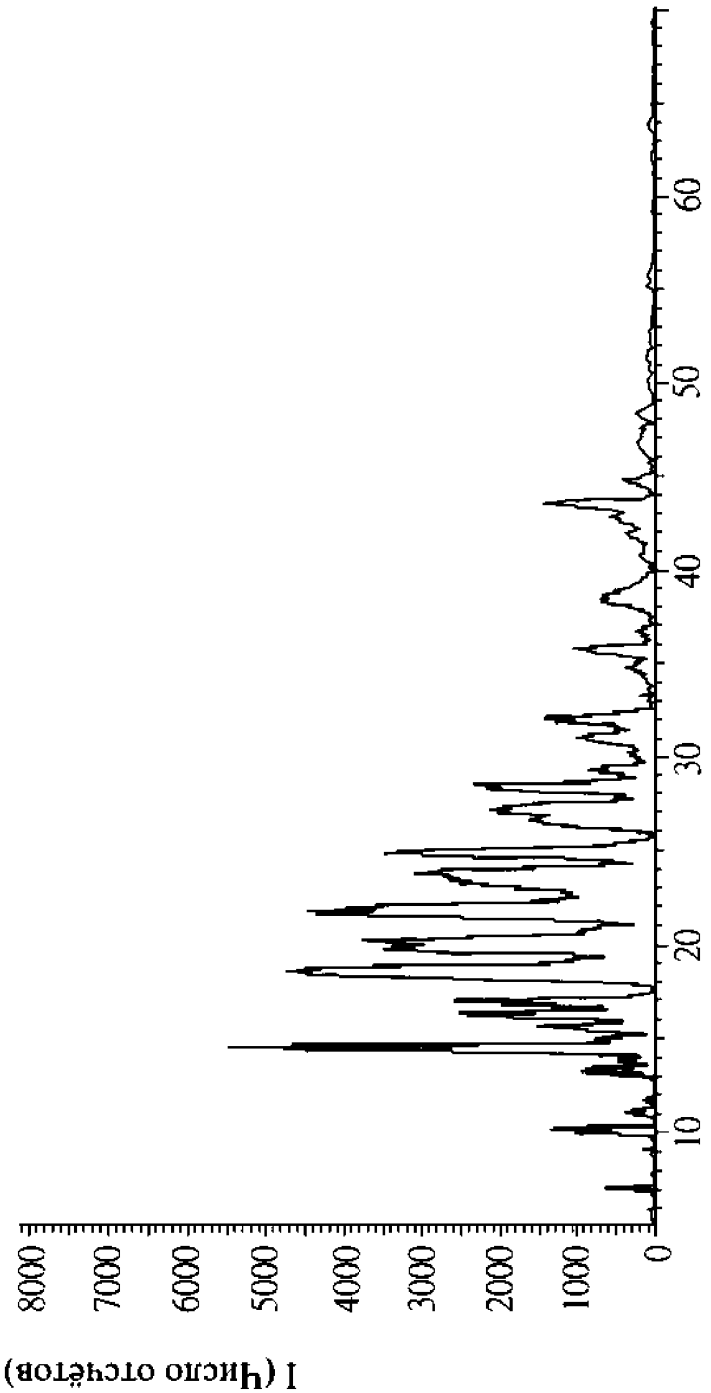
ФИГ. 2



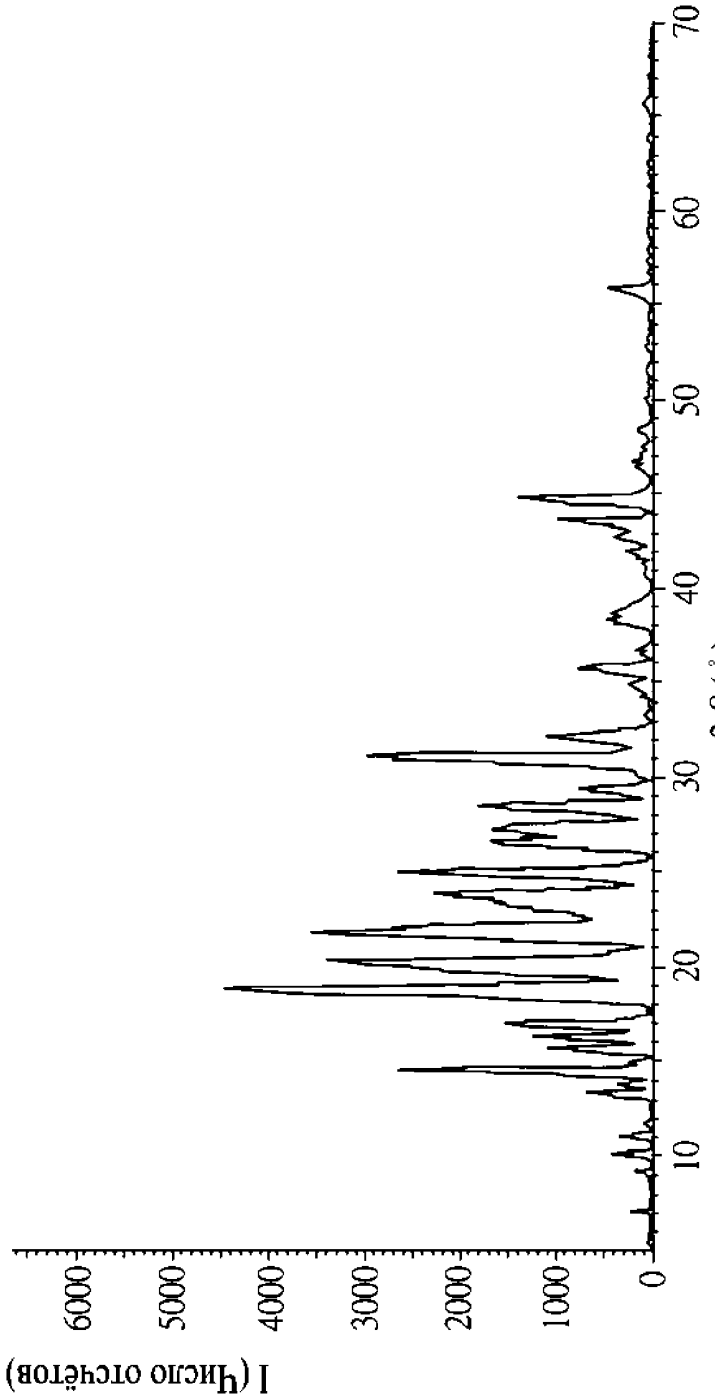
ФИГ. 3



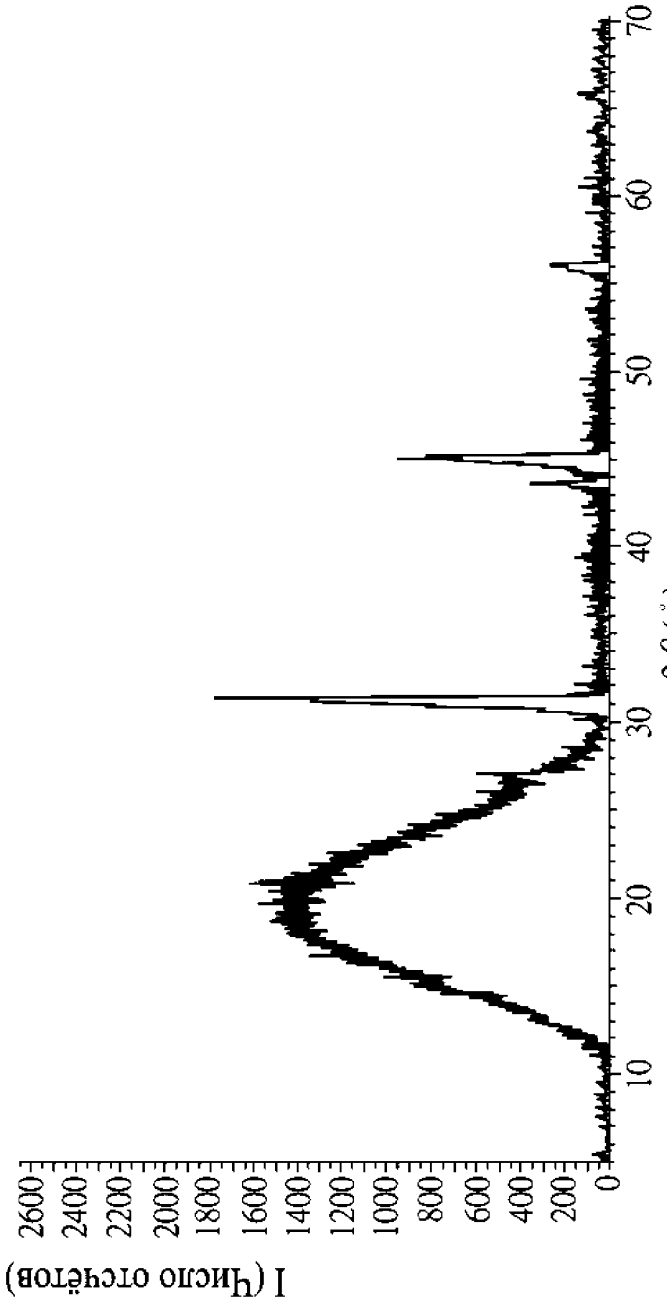
Фиг. 4


I (Число отсчётов)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
50
60
2θ(°)

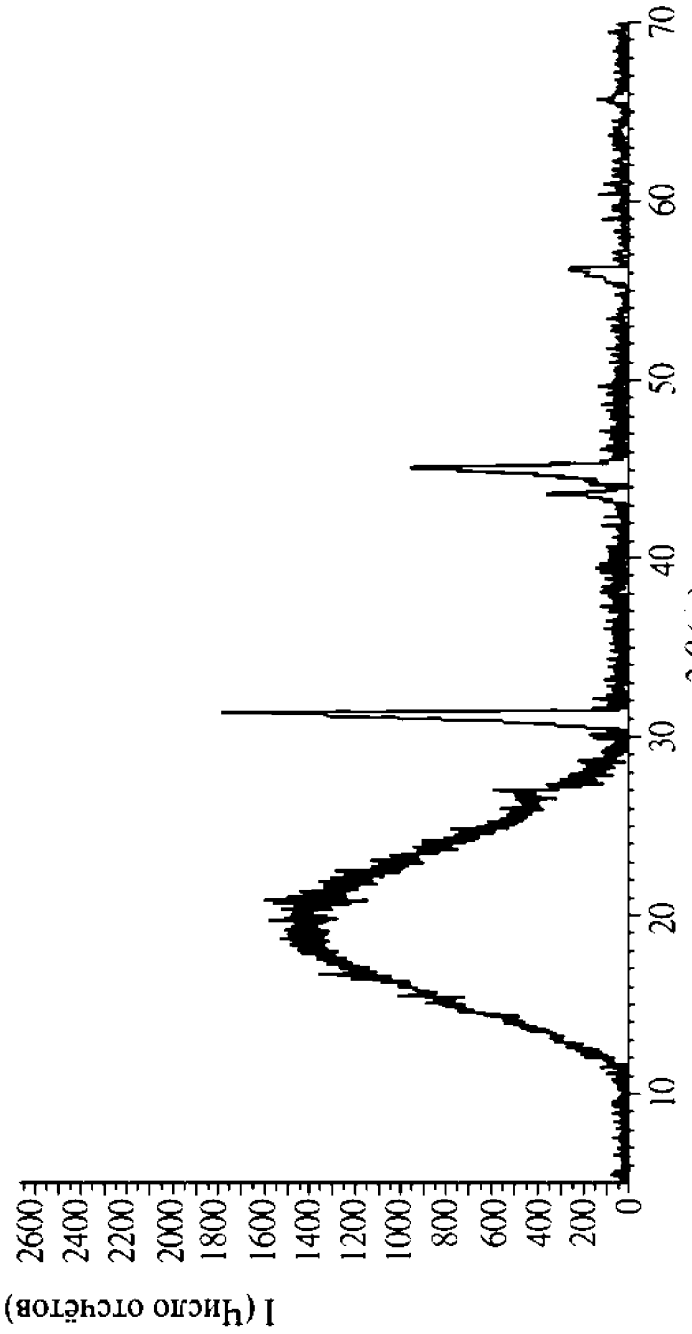
ФИГ. 5


I (Число отсчётов)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
10
20
30
40
50
60
70
2θ(°)

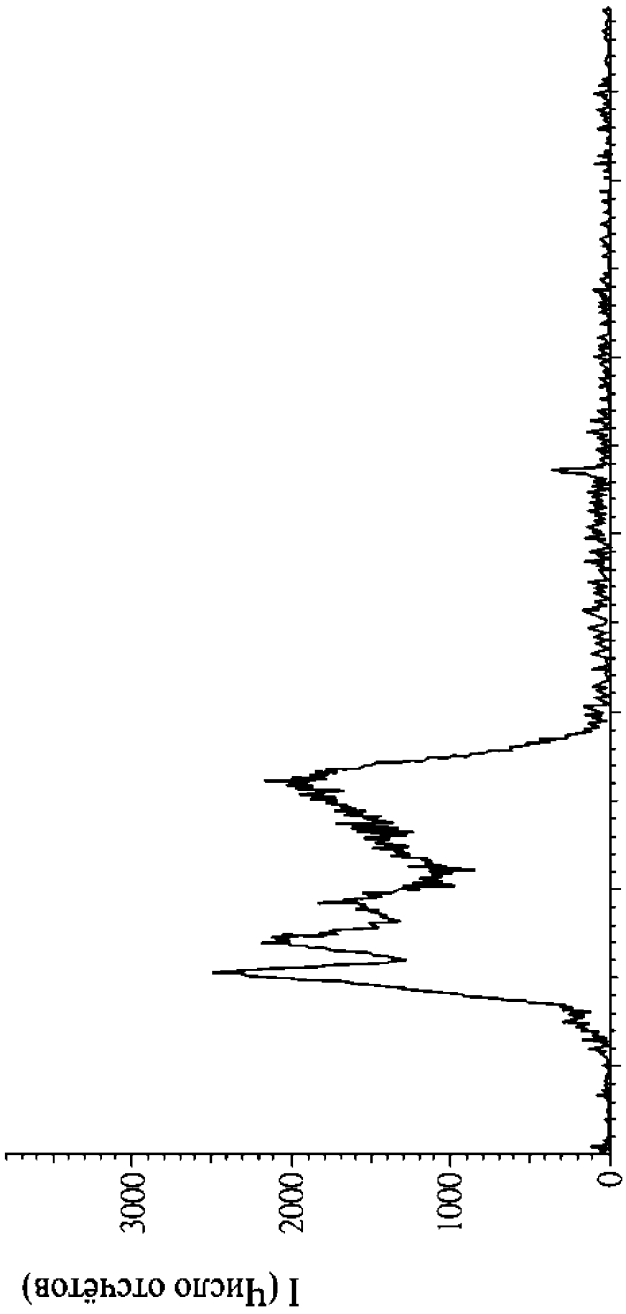
ФИГ. 6


I (Число отсчётов)
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
50
60
70
2θ (°)

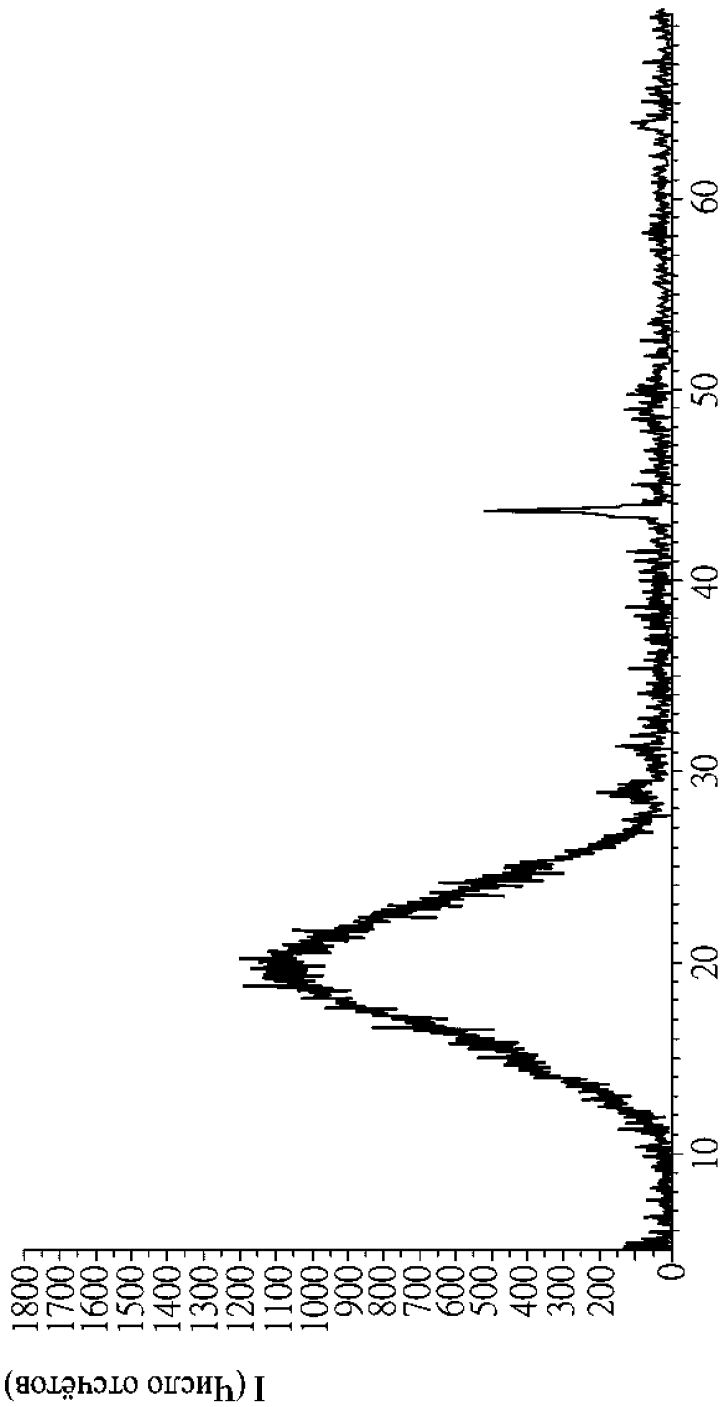
ФИГ. 7


I (Число отсчётов)
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
50
60
70
2θ ( )

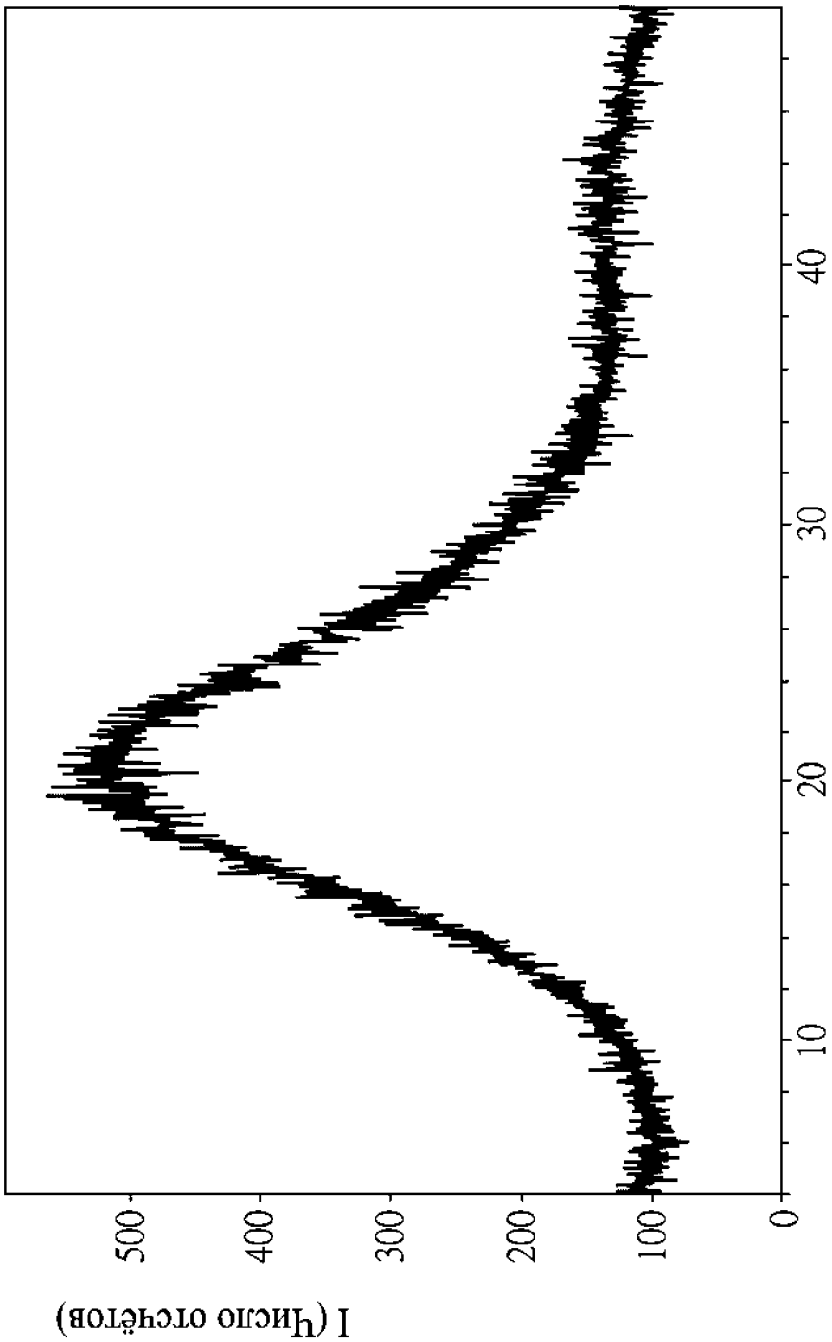
ФИГ. 8



ФИГ. 9


I (Число отсчётов)
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
0
10
20
30
40
50
60
2θ (°)

ФИГ. 10



ФИГ. 11