

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042468**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.02.16**(21) Номер заявки  
**202091612**(22) Дата подачи заявки  
**2014.06.09**(51) Int. Cl. **C07D 211/76** (2006.01)  
**A61K 31/45** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07C 309/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)(54) **СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СИНТЕЗА ИНГИБИТОРА MDM2**(31) **61/833,196**(32) **2013.06.10**(33) **US**(43) **2020.10.05**(62) **201891642; 2014.06.09**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭМДЖЕН ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

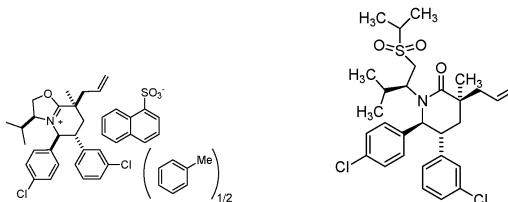
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A1-2011153509**

Haruo Nakayama ET AL.: "Hydrates of Organic Compounds. X. The Formation of Clathrate Hydrates of Tetrabutylammonium Alkanesulfonates", Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 833-837, XP055133190, DOI: 10.1246/bcsj.59.833, Retrieved from the Internet: URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bcsj1926/59/3/59\\_3\\_833/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bcsj1926/59/3/59_3_833/pdf) [retrieved on 2014-08-05], table I; compound 5

DAQING SUN ET AL.: "Discovery of AMG 232, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable MDM2-p53 Inhibitor in Clinical Development", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 4, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 1454-1472, XP055116592, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401753e, scheme 7; compound 2

(57) В изобретении предложены способы получения промежуточных соединений, важных для синтеза 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты.

**B1****042468****042468 B1**

### Область техники

В настоящем изобретении предложены способы получения промежуточных соединений, важных для синтеза 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты.

### Уровень техники

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

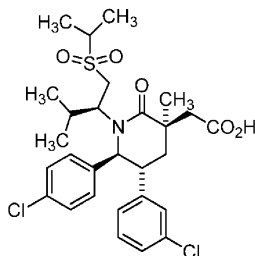
p53 инактивируется мутацией и/или утратой в 50% солидных опухолей и 10% жидких опухолей. Другие ключевые члены пути p53 также генетически или эпигенетически изменены при раке. MDM2, онкобелок, ингибирует функцию p53, и он активируется путем амплификации гена с коэффициентом заболеваемости, который, как сообщалось, составляет выше 10%. MDM2, в свою очередь, ингибируется другим опухолевым супрессором, p14ARF. Было высказано предположение, что понижающая регуляция p53 может быть причиной, по меньшей мере частичной инактивации пути p53 в опухолях p53<sup>WT</sup> (p53 дикого типа). В поддержку этой концепции, обнаруживаются некоторые опухоли p53<sup>WT</sup>, проявляющие пониженную способность к апоптозу, хотя их способность претерпевать приостановку клеточного цикла остается неизменной. Одна из стратегий лечения рака включает использование низкомолекулярных соединений, которые связывают MDM2 и нейтрализуют его взаимодействие с p53. MDM2 ингибирует активность p53 с помощью трех механизмов:

- 1) действуя в качестве убиквитинлигазы E3, содействующей деградации p53;
- 2) связывания и блокирования домена активации транскрипции p53; и
- 3) экспорта p53 из ядра в цитоплазму. Все три из этих механизмов будут блокированы путем нейтрализации взаимодействия MDM2-p53.

В частности, эта терапевтическая стратегия может быть применена к опухолям, которые являются p53<sup>WT</sup>, и исследования с низкомолекулярными ингибиторами MDM2 дали многообещающее снижение роста опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, у пациентов с p53-инактивированными опухолями, стабилизация p53 дикого типа в нормальных тканях путем ингибирования MDM2 может позволить селективную защиту нормальных тканей от митотических ядов.

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

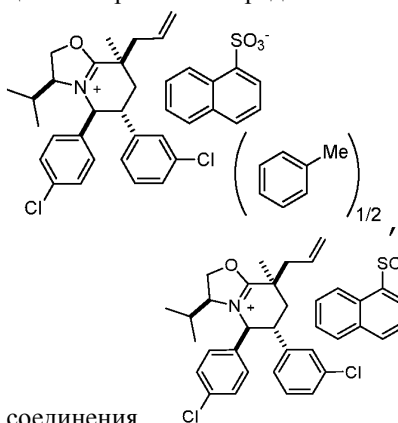
Соединение, 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота, имеет химическую структуру показанную ниже:



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

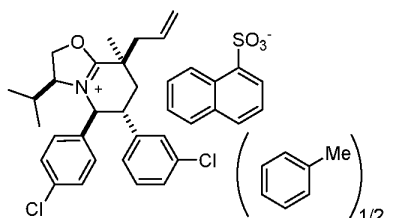
## Сущность изобретения

В варианте реализации настоящего изобретения 1 предлагается способ получения соединения



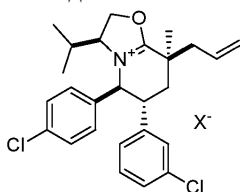
включающий взаимодействие соединения

с толуолом с образованием со-

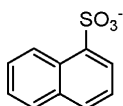


единения

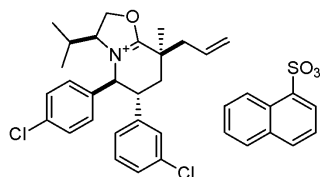
В варианте реализации настоящего изобретения 2 предлагается способ по варианту реализации 1, дополнительно включающий взаимодействие соединения



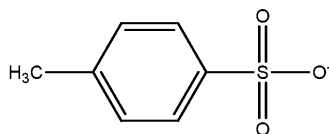
с соединением



с образованием соединения

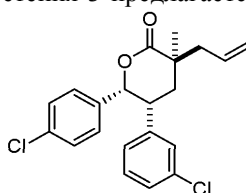


, где X пред-



ставляет собой  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$  или

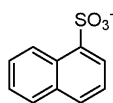
В варианте реализации настоящего изобретения 3 предлагается способ по варианту реализации 2,



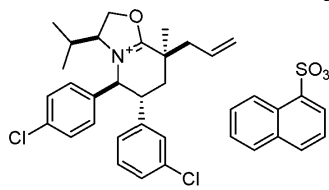
дополнительно включающий взаимодействие

с L-валинолом с последующей де-

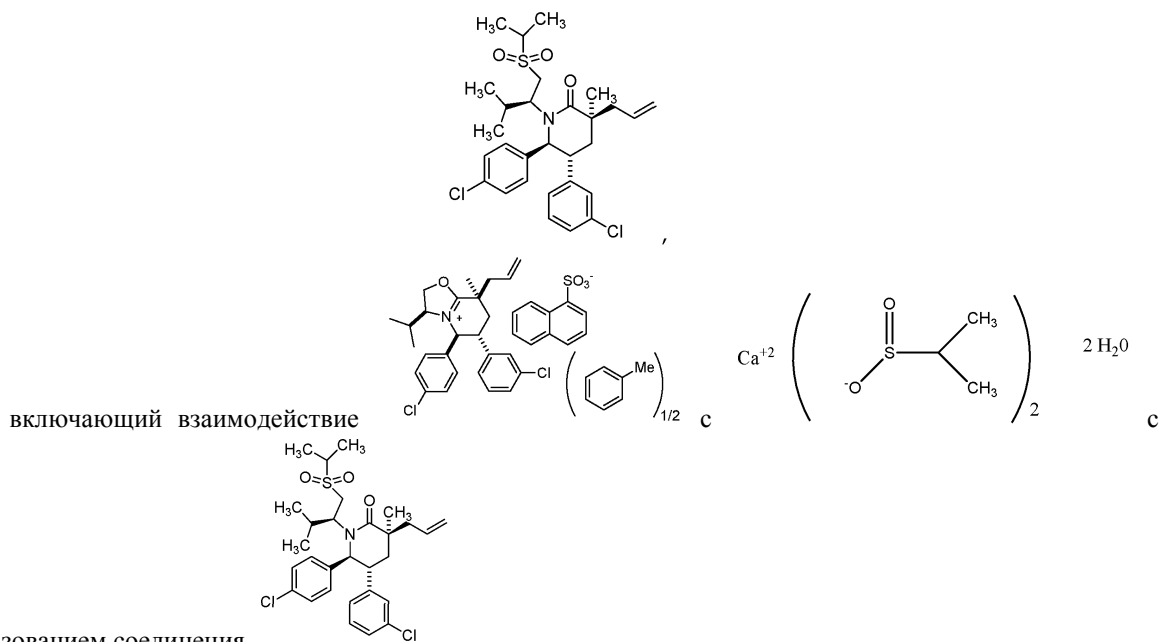
гидратацией, и затем взаимодействие с



с образованием



В варианте реализации настоящего изобретения 4 предлагается способ получения соединения



дополнительно включающий растворение

В варианте реализации настоящего изобретения 6 предлагается способ по варианту реализации 4,

дополнительно включающий растворение

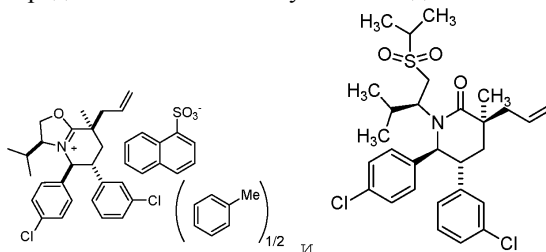
### Краткое описание чертежей

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

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

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает способы получения соединений



При синтезе соединения по представленному изобретению, может быть желательно использовать определенные уходящие группы. Термин "уходящие группы" ("LG"), как правило, относится к группам, которые замещаются нуклеофилом. Такие уходящие группы известны в данной области. Примеры уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, галогены (например, I, Br, F, Cl), сульфаты (например, мезилат, тозилат), сульфиды (например, SCH<sub>3</sub>), N-гидроксисукцинимид, N-гидроксибензотриазол и тому подобное. Примеры нуклеофилов, включают, но не ограничиваются ими, амины, тиолы, спирты, реагенты Гриньяра, анионные частицы (например, алкоголяты, амиды, карбанионы) и тому подобное.

Все патенты, опубликованные патентные заявки и другие публикации, приведенные в данном до-

кументе, включены в данный документ посредством ссылки.

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

<sup>1</sup>H-ЯМР спектры, как правило, снимали на спектрометре системы Bruker Avance III 500 (Bruker, Billerica, MA), работающего на <sup>1</sup>H частоте 500,13 МГц, оснащенного 5 мм Bruker PABBI зондом с градиентом z-оси; или на спектрометре Bruker Avance II или Avance III 400 работающего на <sup>1</sup>H частоте 400,23 МГц, оснащенный 5 мм Bruker PABBO зондом с градиентом z-оси. Образцы, как правило, растворяли в 500 мкл или DMSO-d<sub>6</sub> или CD<sub>3</sub>OD для анализа ЯМР. <sup>1</sup>H химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточного растворителя DMSO-d<sub>6</sub> при δ 2,50 и CD<sub>3</sub>OD при δ 3,30.

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

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

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

Альтернативно, данные XRPD получали на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащенный детектором RTMS. Использованным излучением было CuKα(1,54 Å) и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Данные снимали при комнатной температуре от 5 до 40 градусов 2-6 с размером шага 0,0167 градусов. Образцы помещали на низкофононый держатель для образцов и размещали на платформе для образца, которая вращалась со временем одного вращения 2 с.

Альтернативно, данные XRPD получали на дифрактометре PANalytical X'Pert Pro (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащенный детектором RTMS. Использованным излучением было CuKα (1,54 Å) и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Данные снимали при комнатной температуре от 3 до 40 градусов 2-6 с размером шага 0,008 градусов. Образцы помещали на низкофононый держатель для образцов и размещали на платформе для образца со временем одного вращения 2 с.

Альтернативно, данные XRPD получали на рентгеновской дифракционной системе Bruker D8 Discover (Bruker, Billerica, MA), оснащенной системой моторизованного перемещения образца хуз и Дифракционной системой с общим площадным детектором ((GADDS) General Area Detector Diffraction System).

Использованным излучением было CuKα (1,54 Å) и напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Твердые образцы располагали на плоской стеклянной пластине и для каждого образца сканировали площадь 1 мм<sup>2</sup> в колебательном режиме в течение 3 мин от 5 до 48 градусов 2-тета.

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

Альтернативно, снимали данные ДСК, используя температурно-моделированный режим ДСК (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). После урановзвешивания образца при 20°C на протяжении пяти минут, использовали скорость нагревания 3°C/мин с модуляцией ±0,75°C/мин в температурном диапазоне от 20 до 200°C. Анализ проводили под азотом и образцы помещали в стандартные герметически закрытые алюминиевые лотки. Индий использовали как калибровочный стандарт.

В данном документе могут быть использованы следующие сокращения.

~		около
+ve или поз. ион		позитивный ион
Δ		нагревание
Ac		ацетил
ACN		ацетонитрил
Ac <sub>2</sub> O		уксусный ангидрид
вод.		водный
AcOH		уксусная кислота
Bn		бензил
Boc		<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BSA		бычий сывороточный альбумин
Bu		бутил
Bz		бензоил
Расч.		рассчитано
Ca (OH) <sub>2</sub>		гидроксид кальция
CH <sub>3</sub> OK		метоксид калия
CH <sub>3</sub> ONa		метоксид натрия
Конц.		концентрированный
д		день (дни)
DABCO		1,4-диазабисцикло [2.2.2] октан
DCE		дихлорэтан
DCM		дихлорметан
DEA		диэтиламин
перйодинан	Десса-	1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-
Мартина; реагент	Десса-	бензойдоксол-3- (1 <i>H</i> ) -он
Мартина		
DIEA или DIPEA		диизопропилэтиламин
DMAP		4-диметиламинопиридин
DME		1,2-диметоксиэтан
DMF		N,N-диметилформамид
DMSO		диметилсульфоксид
DPPA		дифенилфосфорилазид
дс или ДС		диастереомерное соотношение
ДСК		дифференциальная сканирующая калориметрия

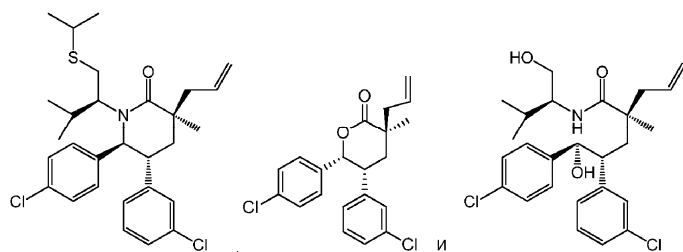
DTT	дитиотреитол
DVB	дивинилбензол
EDC	N-этил-N' - (3- диметиламинопропил) карбодиимид
ee или e.e.	энантиомерный избыток
экв.	эквивалент
ЭСИ или ЭС	электроспрей ионизация
Et	этил
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этиловый спирт
г	грамм(ы)
ч	час(ы)
	O- (7-азабензотриазол-1-ил) -
HATU	N, N, N', N' -тетраметилурония гексафторфосфат
HBTU	O-бензотриазол-N, N, N', N' - тетраметилурония гексафторфосфат
Hex	гексаны
HMPA	гексаметилфосфорамида
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPAc или IPAC	изопропилацетат
iPA или iPrOH	изопропиловый спирт
iPr	изопропил
реагент Джонса	раствор оксида хрома (IV) и серной кислоты в воде
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
KOAc	ацетат калия
ЖХМС, ЖХ-МС или ЖХ/МС	жидкостная хроматография масс- спектрометрия
LDA	диизопропиламид лития

LHMDS или LiHMDS	гексаметилдисилазид лития	
L-Selectride®	три-втор-бутилборогидрид (Sigma-Aldrich, St. Louis)	лития
M	молярность (моль л <sup>-1</sup> )	
mCPBA	m-хлорпероксибензойная кислота	
мДСК	модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия	
Me	метил	
MeCN	ацетонитрил	
MeI	йодметан	
MEK	метилэтилкетон	
MeOH	метиловый спирт	
мг	миллиграмм (ы)	
мин	минут (ы)	
мл	миллилитр (ы)	
M	моль (и)	
МС	масспектрометрия	
MsCl	метансульфонилхлорид	
MTBE или MtBE	метил-трет-бутиловый эфир	
m/z	соотношение масса-к-заряду	
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия	
NaOtBu	трет-бутоксид натрия	
NBS	N-бромсукцинимид	
nBuLi	n-бутиллитий	
NMO	N-метилморфолин-N-оксид	
NMP	1-метил-2-пирролидинон	
ЯМР	ядерный магнитный резонанс	
N-Selectride®	три-втор-бутилборогидрид (Sigma-Aldrich, St. Louis)	натрия
PBS	салин забуференный фосфатом	
PMB	параметоксибензил	
Ph	фенил	
Pr	пропил	
м. ч.	частей на миллион	
PTFE	политетрафторэтилен	

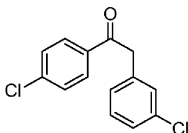


п-тол	пара-толуолил
рац	рацемический
ОФ-ВЭЖХ или ОФВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обратной фазой
КТ или кт или к.т.	комнатная температура
нас.	насыщенный
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBDMS-Cl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
TBDPS	трет-бутилдифенилсилил
TEMPO	(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-1- ил) оксиданил
трет или т	третичный
TFA	трифторуксусная кислота
TGA	термогравиметрический анализ
THF	тетрагидрофуран
TIPS	триизопропилсилил
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил или триметилсилан
TPAP	тетрапропиламмония перрутенат
$t_R$	время удержания
TRIS	2-амино-2-гидроксиметил-пропан-1, 3- диол
TfOH	трифторуксусная кислота
TfO <sup>-</sup>	трифторацетат
Tf <sub>2</sub> O	ангидрид трифторуксусной кислоты
TsOH или PTSA	п-толуолсульфоновая кислота
TsO <sup>-</sup>	п-толуолсульфонат
Ts <sub>2</sub> O	ангидрид п-толуолсульфоновой кислоты
tBuOH	трет-бутиловый спирт
XRD	рентгенограмма
XRPD или PXRД	порошковая рентгенограмма
об/об	объем на объем

Методики получения некоторых промежуточных соединений и исходных материалов.  
Способ получения соединений формулы



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



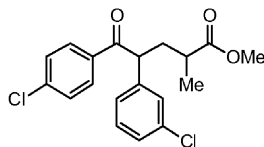
Бис(триметилсилил)амид натрия (1М в тетрагидрофуране, 117 мл) медленно добавляли при  $-78^{\circ}\text{C}$  к раствору 2-(3-хлорфенил)уксусной кислоты (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагидрофуране (58 мл) на протяжении 1 ч. После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  на протяжении 40 мин, добавляли раствор метил-4-хлорбензоата (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) на протяжении 10 мин. Реакцию перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  на протяжении 3 ч и затем оставляли нагреваться до  $25^{\circ}\text{C}$ . После 2 ч при  $25^{\circ}\text{C}$ , реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и большую часть тетрагидрофурана удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Продукт перекристаллизовали из эфир/пентан с получением указанного в заголовке соединения как твердого вещества белого цвета.

Альтернативная методика.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  м. ч.): 8,05 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,21 (ш д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,45 (с, 2H). МС (ЭСИ)=265,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

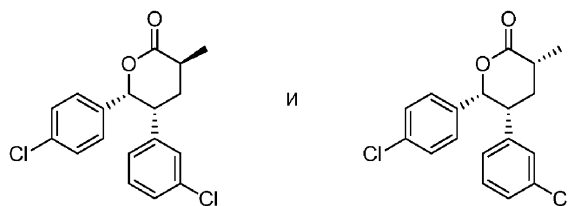
## Стадия В: Метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноат



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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м. ч.): 7,87 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,27-7,14 (ряд м, 4H), 4,61 (м, 1H), 3,69 (с, 1,5H), 3,60 (с, 1,5H), 2,45 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,10 (ддд,  $J=13,9, 9,4, 5,5$  Гц, 0,5H), 1,96 (ддд,  $J=13,7, 9,0, 4,3$  Гц, 0,5H), 1,22 (д,  $J=7,0$  Гц, 1,5H), 1,16 (д,  $J=7,0, 1,5$  H). МС (ЭСИ)=387,0  $[\text{M}+23]^+$ .

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



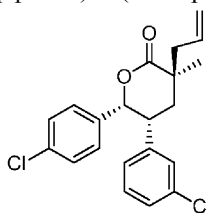
Метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноат (40 г, 104,0 ммоль) растворяли в 200 мл безводного толуола и концентрировали в вакууме. Остаток помещали под высокий вакуум на 2 ч перед использованием. Соединение разделяли на  $2 \times 20$  г порции и обрабатывали следующим образом: метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноат (20 г, 52,0 ммоль) в безводном 2-пропаноле (104 мл) обрабатывали трет-бутоксидом калия (2,33 г, 20,8 ммоль) в 250 мл стеклянном сосуде для гидрирования. Добавляли  $\text{RuCl}_2$  (S-ксилбинап)(S-DAIPEN) (0,191 г, 0,156 ммоль, Strem Chemicals,

Inc., Newburyport, MA) в 3,8 мл толуола. Через 1,5 ч в сосуде создавали давление до 50 фунтов на квадратный дюйм (344,7 кПа), промывали водородом пять раз и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. В реакцию, при необходимости, добавляли еще водород. Через 3 дня, реакции объединяли и разделяли между 50% насыщенным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

Неочищенный продукт (преимущественно, (4R,5R)-изопропил 4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-2-метилпентаноат) растворяли в тетрагидрофуране (450 мл) и метаноле (150 мл). Добавляли гидроксид лития (1,4М, 149 мл, 208 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток повторно растворяли в этилацетате. К водному слою, имевшему pH около 1, при перемешивании добавляли водную 1N хлористоводородную кислоту. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Материал растворяли в 200 мл безводного толуола и обрабатывали пиридиной п-толуолсульфонатом (PPTS, 0,784 г, 3,12 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка до использования секо-кислоты (около 2 ч). Реакцию охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали флеш-хроматографией на силикагеле (120 г колонка; элюировали 100% дихлорметаном). Указанные в заголовке соединения получали как твердое вещество белого цвета с приблизительным энантиомерным соотношением 94:6 и как 7:3 смесь метильных диастереомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ м. ч.): 7,22-6,98 (ряд м, 5H), 6,91 (дт, J=7,4, 1,2 Гц, 0,3H), 6,81 (м, 2H), 6,73 (дт, J=7,6, 1,4 Гц, 0,7H), 5,76 (д, J=4,1 Гц, 0,3H), 5,69 (д, J=4,7 Гц, 0,7H), 3,67 (дт, J=6,6, 4,3 Гц, 0,3H), 3,55 (тд, J=7,8, 4,7 Гц, 0,7H), 2,96 (д квинтетов, J=13,5, 6,7 Гц, 0,7H), 2,81 (м, 0,3H), 2,56 (дт, J=14,3, 8,0 Гц, 0,7H), 2,32 (дт, J=13,69, 7,0 Гц, 0,3H), 2,06 (ддд, J=13,7, 8,4, 4,1, 0,3H), 1,85 (ддд, J=14,1, 12,5, 7,4, 0,7H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 0,9H), 1,41 (д, J=6,7 Гц, 2,1H). МС (ЭСИ)=357,0 [M+23]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub> (22°C, c=1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)=-31,9°; Т.пл. 98-99°C.

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

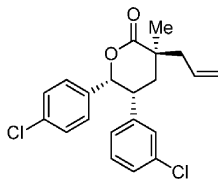


Раствор (3S,5R,6R)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2-она и (3R,5S,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2-она (4,5 г, 13,4 ммоль) и аллилбромид (3,48 мл, 40,3 ммоль) в тетрагидрофуране (22 мл) при -35°C (баня ацетонитрил/сухой лед) обрабатывали раствором бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (1,0М, 17,45 мл, 17,45 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до -5°C на протяжении 1 ч и затем гасили 50% насыщенным хлоридом аммония. Реакцию разводили 100 мл этилацетата и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения как твердого вещества белого цвета при выдерживании в вакууме. Хиральную SFC (92% CO<sub>2</sub>, 8% метанол (20 mM аммиак), 5 мл/мин, колонка Phenomenex Lux-2 (Phenomenex, Torrance, CA), 100 бар (10000 кПа), 40°C, 5-минутный способ) использовали для определения, что соединение имело энантиомерное соотношение 96:4. Основной энантиомер: указанное в заголовке соединение, время удержания=2,45 мин, 96%; неосновной энантиомер (структура не показана, время удержания=2,12 мин, 4%). Указанное в заголовке соединение перекристаллизовали прибавляя гептан (4,7 г суспендировали в 40 мл) при кипячении с обратным холодильником и по капле добавляли 1,5 мл толуола до растворения. Раствор охлаждали до 0°C. Белое твердое вещество фильтровали и промывали 20 мл холодных гептанов с получением белого порошка. Хиральная SFC (92% CO<sub>2</sub>, 8% метанол, колонка Phenomenex Lux-2, такой же способ как описан выше) показала энантиомерное соотношение 99,2:0,8. (основной энантиомер, 2,45 мин, 99,2%; неосновной энантиомер: 2,12 мин, 0,8%).

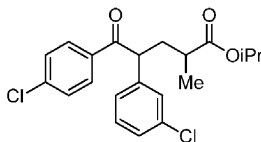
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ м. ч.): 7,24 (ддд, J=8,0, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,20-7,15 (ряд м, 3H), 6,91 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,78 (ш д, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (м, 2H), 5,84 (ддт, J=17,6, 10,2, 7,4 Гц, 1H), 5,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,21-5,13 (ряд м, 2H), 3,82 (дт, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 2,62 (ABX J<sub>AB</sub>=13,7 Гц, J<sub>AX</sub>=7,6 Гц, 1H), 2,53 (A<sub>2</sub>BX, J<sub>AB</sub>=13,9 Гц, J<sub>BX</sub>=7,2 Гц, 1H), 1,99 (дд, J=14,1, 11,9 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J=13,9, 3,9, 1,2 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц, δ м. ч.): 175,9, 140,2, 134,5, 134,3, 134,0, 132,2, 129,8, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 126,4, 119,9, 83,9, 44,5, 42,4, 40,7, 31,8, 26,1. МС (ЭСИ)=375,2 [M+H]<sup>+</sup>. ИК=1730 см<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub> (24°C, c=1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)=-191°. Т.пл. 111-114°C.

Альтернативный путь получения (3S,5R,6R)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-

метилтетрагидро-2Н-пиран-2-она



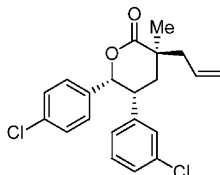
Стадия 1: изопропил 4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноат



Раствор 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)этанона (стадия А) (67,4 кг, 255 моль) в THF (325 л) азеотропно сушили до получения содержания воды по Карлу-Фишеру 0,05 мас.%. К раствору добавляли метилметакрилат (25,8 кг, 257 моль) и смесь нагревали до 45°C. На протяжении 30 мин добавляли раствор трет-бутоксид калия (20 мас.%, в THF, 14,3 кг, 25 моль) и смесь перемешивали на протяжении 6 ч. Смесь охлаждали до 10°C и меньше чем за 5 мин добавляли водный раствор моногидрата лимонной кислоты (20 мас.%, 35 л). Добавляли изопропилацетат (400 л) и водный раствор хлорида натрия (20 мас.%, 300 л). Смесь перемешивали на протяжении 15 мин и фазы разделяли. Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении, получая дистиллят в объеме 560 л, к которому одновременно добавляли изопропанол (350 л) и получали раствор метил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноата в изопропанол (54 мас.%, общая масса раствора 140 кг). Раствор имел содержание воды 0,01 мас.%, по Карлу Фишеру. К раствору добавляли еще изопропанол (420 л) и серную кислоту (53 кг, 535 моль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали на протяжении 12 ч, в это время отгоняли 200 л растворителя и к смеси добавляли 200 л свежего изопропанола. Смесь охлаждали до 20°C и добавляли воду (180 л) на протяжении 30 мин. Добавляли изопропилацетат (270 л) и смесь перемешивали на протяжении 30 мин. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали изопропилацетатом (100 л). Объединенные органические фазы промывали водой (200 л) четыре раза. Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении, получая дистиллят объемом 500 л, к которому одновременно добавляли изопропанол (50 л) и получали раствор изопропил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноата в изопропанол (60 мас.%, общая масса раствора 134 кг). Раствор имел содержание воды 0,02 мас.%, по Карлу Фишеру. Указанный в заголовке материал получали с общим выходом 81% как приблизительно 1:1 смесь диастереомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ м. ч.): 7,70-7,80 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,00-7,18 (ряд м, 4H), 4,78-4,96 (м, 1H), 4,42-4,50 (м, 1H), 2,02-2,30 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 1H), 0,99-1,19 (м, 15H).

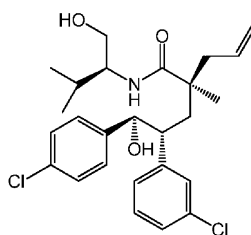
Стадия 2. (3S,5R,6R)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-он



К дегазированному раствору изопропил-4-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-метил-5-оксопентаноата в изопропанол (60 мас.%, общая масса раствора 252 кг, 151 кг изопропилового эфира исходного материала, 385 моль) добавляли дегазированный изопропанол (900 л) и трет-бутоксид калия (13 кг, 116 моль). Отдельно получали дегазированный раствор (S)-RUCY®-XylBINAP (также известный как RuCl[(S)-диапена][(S)-ксилбинап] (230 г, 0,2 моль, катализатор, Takasago International Corporation, Rockleigh, NJ) в изопропанол (25 л). Смесь промывали четыре раза водородом при 5 бар (500 кПа) и перемешивали при 20°C на протяжении 5,5 ч. Давление водорода убирали и смесь дегазировали азотом. К смеси добавляли тетрагидрофуран (460 л). Раствор гидроксида лития (24 кг, 576 моль) в воде (305 л) добавляли к реакционной смеси на протяжении 40 мин и полученную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 24 ч. К смеси на протяжении 2 ч добавляли раствор концентрированной хлористоводородной кислоты (79,3 кг, 11,4 М, 740 моль) в воде (690 л). Добавляли толуол (580 л), смесь перемешивали на протяжении 30 мин и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали толуолом (700 л). Объединенные органические слои промывали водным раствором хлорида натрия (25 мас.%, 700 кг). Органическую фазу перегоняли при атмосферном давлении и 100°C до получения объема дистиллята 2700 л, к которому одновременно добавляли толуол (800 л). Менее чем 0,05 мас.%, изопропанола или воды (по Карлу Фишеру) оставалось в смеси после этой замены растворителя. К толуольному раствору на протяжении 2 ч добавляли карбонилдимидазол (59 кг, 365 моль) и смесь перемешивали при 20°C на протяжении еще двух ч. Смесь охлаждали до 10°C и на протяжении 1 ч добавляли раствор ортофосфорной кислоты (72 кг, 545 моль) в воде (400 л), поддерживая в это время температуру смеси ниже 20°C. Смесь перемешивали на

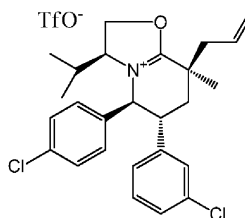
протяжении 30 мин, фазы разделяли и органический слой промывали водным раствором хлорида натрия (25 мас.%, 484 кг). Тoluол (400 л) отгоняли при атмосферном давлении и 110°C. После охлаждения раствора до 20°C, добавляли тетрагидрофуран (500 л) и измеренное содержание воды по Карлу-Фишеру было 0,03 мас.%. Раствор продукта охлаждали до -10°C и добавляли раствор аллилбромид (66,8 кг, 552 моль) в тетрагидрофуране (50 л). На протяжении 6 ч добавляли раствор гексаметилдисилазида лития в толуоле (255 кг, 26 мас.%, 492 моль) и смесь перемешивали при -10°C на протяжении 1 ч. Смесь нагревали до 0°C и добавляли водный раствор ортофосфорной кислоты (40 мас.%, 400 моль) на протяжении 3 ч. Смесь нагревали до 20°C. Добавляли воду (200 л) и дихлорметан (400 л). Смесь перемешивали на протяжении 15 мин и фазы разделяли. Раствор перегоняли при атмосферном давлении и 100°C до получения объема дистиллята 1350 л и содержания остаточного толуола в смеси 9,8 мас.%. Смесь охлаждали до 70°C. Добавляли диизопропиловый эфир (85 л), воду (26 л) и изопропанол (65 л). Смесь охлаждали до 35°C, перемешивали на протяжении 9 ч, охлаждали до 30°C и фильтровали. Фильтрованный материал промывали три раза гептаном (80 л). Твердые вещества сушили при 55°C на протяжении 48 ч с получением 90,1 кг (3S,5R,6R)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2-она с общим выходом 63%. Хиральная ВЭЖХ показала энантиомерное соотношение 99,95:0,05.

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



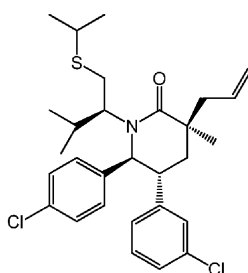
(3S,5R,6R)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2-он (113 г, 300,0 ммоль) объединяли с (S)-2-амино-3-метилбутан-1-олом (93 г, 900,0 ммоль) и суспензию нагревали при 100°C на протяжении 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили этилацетатом (1000 мл) и промывали 1N хлористоводородной кислотой (2×), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения как белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

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



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

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



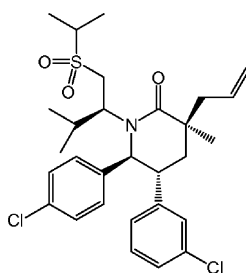
(3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазола[3,2-а]пиридин-4-ия трифторметансульфонат (736 мг, 1,242 ммоль) взвешивали в вы-

сушенной в печи 50 мл колбе грушевидной формы и растворяли в 20 мл сухого толуола. Толуол удаляли в вакууме для удаления следовых количеств воды в твердом веществе. Процесс дважды повторяли и полученный остаток сушили в большом вакууме.

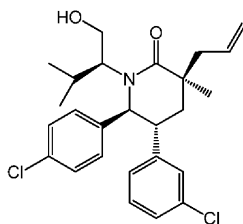
Получали раствор изопропилсульфида натрия путем добавления 2-метилпропан-2-олат калия (3,0 мл, 3,00 ммоль, 1М раствор в тетрагидрофуране) к раствору пропан-2-тиола (331 мг, 4,35 ммоль) в 8 мл диметилформамида, который был получен под азотом и охлажден до 0°C. Раствор сульфида оставляли перемешиваться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

После перемешивания на протяжении ночи, смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Водную фазу насыщали хлоридом натрия и подвергали обратной экстракции три раза. Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным бикарбонатом натрия, дважды насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (80 г колонка, градиент элюирования от 0 до 50% этилацетата в гексанах).

Способ получения

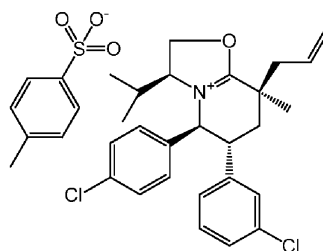


Стадия А. (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он



Гидрат гидроксида лития (64,6 г, 1540 ммоль) добавляли порциями на протяжении 5 мин к раствору (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия трифторметансульфоната (стадия F, выше), растворенного в тетрагидрофуране (500 мл) и воде (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (приб. 1,3 л) и слои разделяли. Органический слой промывали 1N хлористоводородной кислотой (охлажденной льдом, с количеством хлористоводородной кислоты достаточным для протонирования и удаления любого оставшегося 2,6-диметилпиридина (300 мл×2)), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1500 г колонка, градиент элюирования от 0% до 50% этилацетата в гексанах). Продукт также кристаллизовали из циклогексана.

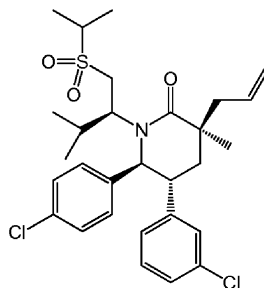
Стадия В. (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия 4-метилбензолсульфонат



(3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (49,77 г, 98 ммоль) переносили в 1000 мл колбу содержащую гидрат 4-

метилбензолсульфоновой кислоты (19,27 г, 101 ммоль) и мешалку. Реагенты суспендировали в толуоле (230 мл). Колбу оснащали насадкой Дина-Старка и обратным холодильником и перемешиваемую смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником на предварительно нагретой бане. Через 1 ч, растворитель осторожно удаляли в вакууме и полученный остаток дополнительно сушили в высоком вакууме. Указанное в заголовке соединение переносили на следующую стадию без очистки.

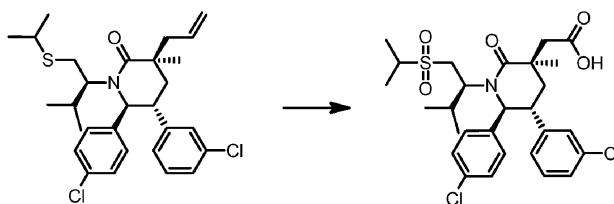
Стадия С. (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он



(3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазола[3,2-а]пиридин-4-ия 4-метилбензолсульфонат, сухой порошок карбоната калия (26,9 г, 195 ммоль) и пропан-2-тиол (14 мл, 150 ммоль) добавляли одновременно с 200 мл свежeproмытого диметилформаида. Смесь нагревали по аргоном при 50°C. Через около 21 ч, раствор мета-хлорпербензойной кислоты (68,2 г, массовая чистота 77%, в 100 мл диметилформаида) переносили в капельную воронку и быстро добавляли к перемешиваемой смеси, в то время как колба была погружена в баню со льдом. Через 5 мин, полученный желтый раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 10 мин, добавляли еще мета-хлорпербензойную кислоту (12 г, 77 мас.%) как твердое вещество и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения, смесь выливали в этилацетат и промывали 1М гидроксидом натрия (500 мл) и затем выливали на лед. Водную фазу подвергали обратной экстракции три раза и промывали еще 1М NaOH (500 мл, также выливали на лед). Водный слой промывали один раз этилацетатом и органические слои объединяли. Тиосульфат натрия (1М в воде, 250 мл) добавляли к органическим слоям в большой колбе Эрленмеера и смесь перемешивали 20 мин. Органическую фазу снова промывали тиосульфатом натрия (1М в воде, 250 мл) и смесь оставляли стоять на выходные. Органические растворы концентрировали до ок. 500 мл, затем последовательно промывали 10% водной лимонной кислотой, 1М гидроксидом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0 до 50% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения как твердого вещества белого цвета.

Синтез соединения А (синтез А).

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



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

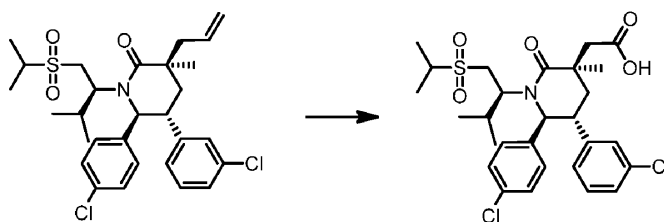
Затем, смесь (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилтио)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (388 мг, 0,748 ммоль), тригидрата хлорида рутения (III)

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

Полученная порошковая рентгенограмма согласовалась с аморфной формой.

Синтез соединения А (синтез В).

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



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

Затем смесь (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (4,1 г, 7,45 ммоль), тригидрата хлорида рутения (III) (0,120 г, 0,459 ммоль) и периодата натрия (6,73 г, 31,5 ммоль) в ацетонитриле (40 мл), тетрахлористом углеводе (40 мл) и воде (60 мл) интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении 23 ч. Реакцию разводили, добавляя 2М водную НСl, и фильтровали через слой диатомовой земли, хорошо промывали этилацетатом. Большую часть органических веществ удаляли в вакууме. Неочищенный продукт экстрагировали в этилацетат, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до остатка, который очищали дважды флеш-хроматографией (330 г колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0 до 20% изопропанола в гексанах; 330 г колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0 до 20% изопропанола в гексанах) с получением почти белой пены. Материал очищали флеш-хроматографией еще три раза (220 г колонка с силикагелем; градиент элюирования от 0 до 20% изопропанола в гексанах, 45 мин) используя способ, в котором чистейшие фракции концентрировали и оставляли, а смешанные фракции объединяли и повторно подвергали хроматографии.

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

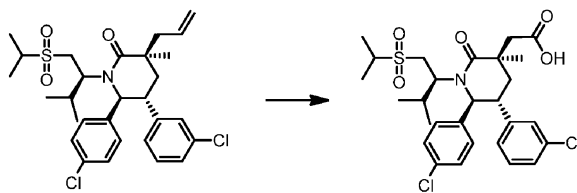
Все чистые фракции объединяли, концентрировали в вакууме, растворяли в минимальном количестве ацетонитрил/вода и лиофилизировали.

Порошковая рентгенограмма согласовалась с аморфной формой.

Синтез соединения А (синтез С).

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





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

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

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

Порошковая рентгенограмма согласовалась с аморфной формой.

Три синтеза описанных выше дают аморфное соединение А. Кристаллическая форма не образуется. Предпринятые попытки кристаллизовать аморфное соединение в описанной выше методике (синтез С) сведены в табл. 1А, ниже.

Таблица 1А

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

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

аморфным согласно с XRPD. В форме эксперимента-скрининга, из 192 исследованных условий наблюдался только 1 кристаллический образец, представляющий одну форму. Форма, идентифицированная с помощью скрининга ВПС, не согласовалась с кристаллическим безводным соединением А.

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

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

Таблица 1

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

	7	8	9	10	11	12
Антирастворитель	Вода	Вода	Вода	Вода	Гептан	Гептан
	DCE/Гептан (5/95)	DCE/гептан (10/90)	Толуол/гептан (5/95)	МТВЕ/гептан (5/95)	ТНФ/гептан (20/80)	ТНФ.гептан (40/60)
	ТНФ/Гептан (5/95)	ТНФ/гептан (10/90)	Толуол/гептан (10/90)	МТВЕ (10/90)	DMF/гептан (20/80)	DMF/гептан (40/60)
	IPAc/Гептан (5/95)	IPAc/гептан (10/90)	Уксусная кислота	МЕК/гептан (5/95)	Ацетон/гептан (20/80)	Ацетон/гептан (40/60)
	IPA/Гептан (5/95)	IPA/гептан (10/90)	Гептан	МЕК/гептан (10/90)	Ацетонитрил/ гептан (20/80)	Ацетонитрил/ гептан (40/60)
	DCE/ циклогексан (5/95)	DCE/ циклогексан (10/90)	Толуол/ циклогексан (5/95)	МТВЕ/ циклогексан (5/95)	Этанол/ циклогексан (20/80)	Этанол/ циклогексан (40/60)
	ТНФ/ циклогексан (5/95)	ТНФ/ циклогексан (10/90)	Толуол/ циклогексан 10/90)	МТВЕ/ циклогексан (10/90)	IPA/ циклогексан (20/80)	IPA/ циклогексан (40/60)
	IPAc/ циклогексан (5/95)	IPAc/ циклогексан (10/90)	Уксусная кислота	МЕК/ циклогексан (5/95)	NMF/ циклогексан (20/80)	NMF/ циклогексан (40/60)
	IPA/ циклогексан (5/95)	IPA/ циклогексан (10/90)	циклогексан	МЕК/ циклогексан (10/90)	вода	0,01M NaOH в воде

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

Кроме того, были проведены эксперименты кристаллизации ВПС с использованием оснований в качестве добавок. Добавляли стехиометрические количества CH<sub>3</sub>OK, CH<sub>3</sub>ONa, Tris и гидроксида аммо-

ния как MeOH растворы, Ca(OH)<sub>2</sub>, лизин, диэтанолламин и диэтиламин добавляли как водные растворы и растворители упаривали в сильном потоке азота перед введением растворителя.

Исходя из конструкции библиотеки, кристаллизационные растворители вносили в исходный планшет (960 мкл/лунку). После добавления растворителя, исходный планшет обрабатывали ультразвуком на протяжении 30 мин, затем нагревали при 55°C при перемешивании на протяжении 30 мин и выдерживали при 25°C без перемешивания на протяжении 30 мин. Поддерживая температуру на 25°C, растворители в исходном планшете отсасывали и фильтровали в фильтровальный планшет. Фильтрат затем отсасывали и распределяли в три кристаллизационных планшета (упаривание, осаждение, охлаждение). После завершения 96-луночного фильтрования, исходный планшет перемешивали при 25°C на протяжении 8 ч. Планшет для упаривания (200 мкл/лунку фильтрата) оставляли открытым при температуре окружающей среды на 24 ч. Закрытый планшет для осаждения (150 мкл/лунку фильтрата вводили в предварительно введенные 150 мкл антирастворителя) охлаждали линейно от 25 до 5°C на протяжении 8 ч и выдерживали при 5°C на протяжении 8 ч. Работу с закрытым планшетом для охлаждения (300 мкл/лунку фильтрата) начинали при 25°C, охлаждали до 5°C на протяжении 8 ч и выдерживали при 5°C на протяжении еще 8 ч. В конце кристаллизации, планшеты для осаждения и охлаждения центрифугировали при 5°C на протяжении 10 мин при 1500 об/мин и надосадочную жидкость каждой лунки обоих планшетов отсасывали и отбрасывали. Перед разборкой каждого из 4 планшетов для сбора образцов кристаллов в их 96-луночных стеклянных планшетах, фитильную бумагу опускали на дно каждой лунки, чтобы обеспечить сухость образца.

Ни один из этих экспериментов не обеспечил получение каких-либо кристаллических солей. Все кристаллические образцы наблюдаемые в этой части исследования обрабатывали путем упаривания. Образцы упаривали из IPA с CH<sub>3</sub>OK, из MeCN с Tris, из THF/H<sub>2</sub>O (90/10) с лизином, из IPA с лизином, из THF/вода (90/10) с диэтанолламином, с MeCN с диэтанолламином, и из толуол/MeOH (50/50) с диэтанолламином, получая кристаллические образцы, которые согласовались с кристаллической формой 1 соединения А согласно порошковой рентгенограмме.

Таблица 2

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

		1	2	3	4	5	6
	Противоион\ Антирастворитель	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан
A	Аммиак	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
B	CH <sub>3</sub> OK	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
C	CH <sub>3</sub> ONa	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
D	Ca(OH) <sub>2</sub> (0,5 экв.)	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
E	Tris	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
F	Лизин	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	EtOH/ H <sub>2</sub> O (90/10)	MeCN	IPA	MeCN/H <sub>2</sub> O (90/10)
G	Диэтанолламин	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)
H	Диэтиламин	THF	THF/H <sub>2</sub> O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/ MeOH (50/50)

Исследования кристаллизации.

Эксперимент 1.

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

Эксперимент 2.

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

Эксперимент 3.

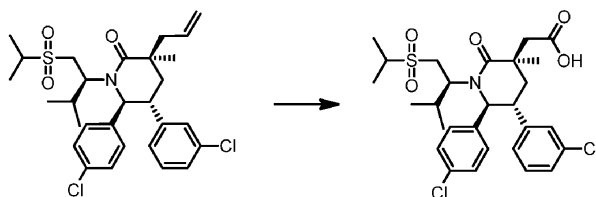
2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг, белая пена) помещали в 13 мм пробирку для тестирования и добавляли 1 мл 60% этанола в воде при комнатной температуре. Пена или полностью растворялась, или по большей части растворялась и затем выпадала в осадок как твердое вещество белого цвета. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией. Анализ показал, что твердое вещество было более чистым нежели исходный материал. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг, белая пена) помещали в 13 мм пробирку для тестирования и добавляли 1 мл 60% этанола в воде. Смесь перемешивали при комнатной температуре во время добавления и материал быстро растворялся и затем выпадал в осадок как твердое вещество белого цвета. Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником до растворения материала и медленно охлаждали до комнатной температуры. После перемешивания на протяжении ночи при комнатной температуре, кристаллы не образовывались. В раствор вносили затравку, полученную в предыдущем эксперименте, и немедленно образовывалось твердое вещество. Кристаллы собирали вакуумной фильтрацией и промывали холодным раствором 60% этанола в воде с получением белого кристаллического вещества. Анализ показал дополнительное улучшение чистоты, и рентгеновская дифракция показала, что материал был кристаллическим. Порошковая рентгенограмма согласовывалась с этанолятом соединения А.

Эксперимент 4.

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

Синтез этанолята соединения А.

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



(3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (86,8 г, 158 ммоль) растворяли в ацетонитриле (300 мл) и этилацетате (300 мл) и переносили в 2-л 3-горлую колбу Мортон.

Добавляли воду (450 мл). Колбу оснащали термopарой и магнитной мешалкой и затем погружали в

баню с водой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,782 г, 3,47 ммоль) после чего добавляли периодат натрия (33,75 г). Температура повышалась с 17 до 22°C. Через 35 мин добавляли вторую аликвоту периодата натрия (33,75 г) и температура повышалась с 21 до 25°C. Через 38 мин, добавляли третью аликвоту периодата натрия (33,75 г) и температура повышалась с 22 до 28°C за 12 мин. В водяную баню добавляли лед и смесь охлаждали один раз (около 8 мин), добавляли третью аликвоту периодата натрия (35 г). Температура повышалась с 21 до 25°C. После перемешивания при комнатной температуре на протяжении ночи, добавляли периодат натрия (20 г) и через 4 ч добавляли другую аликвоту периодата натрия (20 г). Через один час, смесь перемешивали при комнатной температуре с помощью верхней мешалки. Затем реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера и остаток на фильтре промывали этилацетатом. Остаток сушили на протяжении ночи в аппарате вакуумной фильтрации.

Материал добавляли в большую разделительную воронку с водой (1 л) и этилацетатом (500 мл). Добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл). Через 5 ч, фазы разделяли и органическую фазу промывали 10% раствором бисульфата натрия. После стояния на протяжении ночи, фазы разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л). Через 30 мин органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0 до 50% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение как белую пену.

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

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

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

Ручное исследование полиморфа.

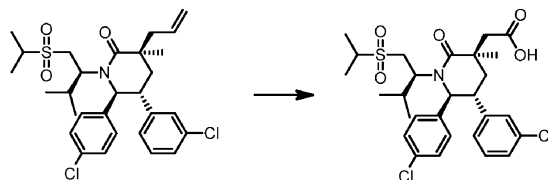
Образцы получали в соответствии со следующей общей методикой. Взвешивали около 20 мг этаноля соединения А и вносили в бутылочку размером 1 драм. В бутылочку добавляли 1 мл растворителя. Образцы суспендировали. Исследуемыми растворителями были вода/этанол (80/20, об./об.), вода/этанол (70/30, об./об.),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

Таблица 3

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

Синтез этанолята соединения А.

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



Обработали последовательно ряд партий и объединили для конечной очистки.

Партия 1.

(3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (80,6 г, 146 ммоль) растворяли в ацетонитриле (280 мл) и этилацетате (280 мл) и переносили в 2-л 3-горлую колбу Моргана. Добавляли воду (418 мл). Колбу оснащали терморпарой и погружали в баню с водой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,726 г, 3,22 ммоль) после чего добавляли периодат натрия (31,25 г). Температура поднималась от 17 до 24°C и в баню с водой добавляли лед для контроля температуры. Через 15 мин, добавляли вторую алиquotу периодата натрия (31,25 г) и температура повышалась с 18 до 20°C. Через 15 мин добавляли третью алиquotу периодата натрия (31,25 г) и температура повышалась с 18 до 25,6°C. В баню с водой добавляли еще воду. Через 10 мин добавляли четвертую алиquotу периодата натрия (31,25 г). После перемешивания на протяжении 2 ч добавляли периодат натрия (15 г) и через 90 мин снова добавляли периодат натрия (6 г). Через 1 ч жидкость декантировали в большую разделительную воронку. Твердый материал промывали этилацетатом (1,5 л), добавляли в разделительную воронку и промывали 10% бисульфатом натрия (1 л). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и фазы оставляли разделяться на протяжении ночи. Твердый материал повторно суспендировали в этилацетате (300 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали 10% бисульфатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (1,5 кг колонка с силикагелем, градиент элюирования от 0

до 50% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

#### Партия 2.

(3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (90,4 г, 162 ммоль) растворяли в ацетонитриле (308 мл) и этилацетате (308 мл) и переносили в 2-л 3-горлую колбу Мортон.

Добавляли воду (463 мл). Колбу оснащали термопарой и механической мешалкой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,803 г, 3,56 ммоль) и реакционный сосуд погружали в баню с холодной водой. Порциями добавляли перйодат натрия (первая порция: 34,0 г) и контролировали температуру, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25°C. Периодически добавляли лед к бане со льдом для помощи в контроле температуры.

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

#### Партия 3.

(3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (131,8 г, 239 ммоль) растворяли в ацетонитриле (402 мл) и этилацетате (402 мл) и переносили в 2-л 3-горлую колбу Мортон. Добавляли воду (603 мл). Колбу оснащали термопарой и механической мешалкой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (1,079 г, 4,79 ммоль) и реакционный сосуд погружали в баню с холодной водой. Порциями добавляли перйодат натрия (первая порция: 59 г), и контролировали температуру, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25°C. Периодически добавляли лед к бане со льдом для помощи в контроле температуры.

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

#### Партия 4.

(3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-он (87,3 г, 159 ммоль) растворяли в ацетонитриле (302 мл) и этилацетате (302 мл) и переносили в 2-л 3-горлую колбу Мортон. Добавляли воду (453 мл). Колбу оснащали термопарой и механической мешалкой. Добавляли гидрат хлорида рутения (III) (0,786 г, 3,49 ммоль) и реакционный сосуд погружали в баню с холодной водой. Порциями добавляли перйодат натрия (первая порция: 34,5 г) и контролировали температуру, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25°C. Периодически добавляли лед к бане со льдом для помощи в контроле температуры.

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

#### Партия 5.

Загрязненные фракции с партий 1-4 повторно очищали с помощью множества повторов колоночной флеш-хроматографии (количество силикагеля изменялось от 330 г до 1,5 кг, градиент элюирования от 0

до 20% изопропанола в гексанах), получая указанное в заголовке соединение.

Конечная очистка.

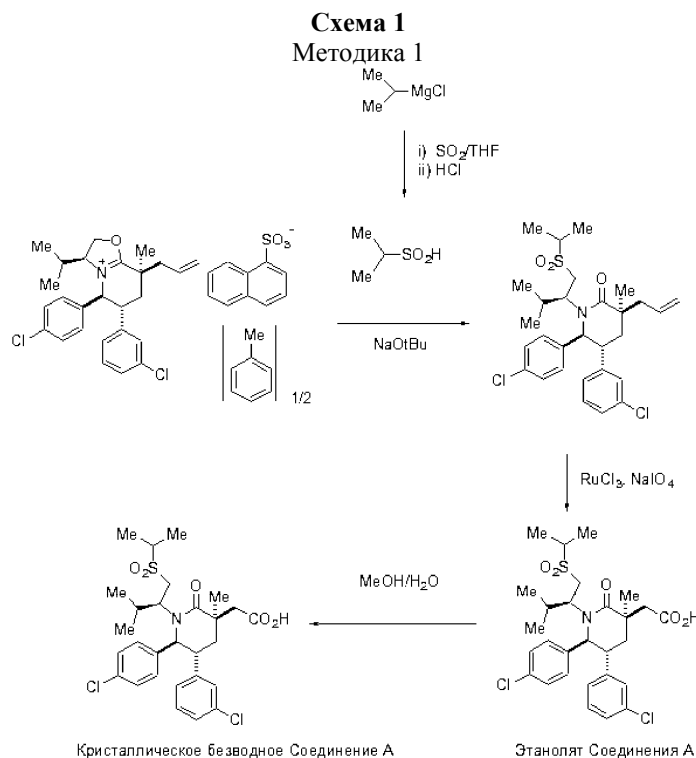
Материал с партий 1-5 объединяли с порцией материала с другого синтеза, 18 г. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (400 г) растворяли в этаноле и концентрировали в вакууме с получением белого кристаллического вещества. Добавляли раствор 60% этанола в воде (1900 мл) и смесь нагревали до 80°C вращая в это время на роторном испарителе при атмосферном давлении. После растворения материала, раствор медленно охлаждали при одновременном механическом перемешивании в колбе. Через 3 ч, температуру снижали до 50°C и к материалу добавляли кристаллическую затравку 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты. Твердое вещество полностью растворялось. Через 30 мин, в раствор повторно вносили затравку (45°C) и материал начинал медленно кристаллизоваться.

Смесь охлаждали до комнатной температуры и ее помещали в холодильник на ночь. Кристаллы собирали с помощью вакуумной фильтрации через воронку Бюхнера. Остаток на фильтре промывали охлажденным льдом 60% этанолом в воде и сушили в вакууме на воронке Бюхнера с получением белого твердого вещества. ЯМР анализ показал присутствие 7,8 мас.% этанола (1 молярный эквивалент). К твердому веществу добавляли воду (деионизированная и фильтрованная (система фильтрации Milli-Q, EMD Millipore, Billerica, MA)) и смесь механически перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Периодически отбирали аликвоты для измерения содержания этанола в твердом веществе. Через три дня материал фильтровали через воронку Бюхнера используя вакуум, промывали водой (деионизированная и фильтрованная как описано выше) и сушили, прикладывая вакуум к остатку на фильтре на протяжении 3 ч. Остаток на фильтре сушили на воздухе на протяжении двух дней в воронке, затем его переносили в 2 л колбу как твердое вещество белого цвета и сушили в вакууме на протяжении ночи. ЯМР анализ показал присутствие 6,2 мас.% этанола.

Порошковая рентгенограмма согласовывалась с этанолем соединения А.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ м. ч.): 12,43 (ш с, 1H), 7,72 (ш, 1H), 7,37 (ш, 2H), 7,23 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,02 (т, J=1,9, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (ш, 1H), 6,98 (дт, J=7,7, 1,4, 1,4 Гц, 1H), 5,01 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=14,0, 10,1 Гц, 1H), 3,59 (ддд, J=13,7, 11,3, 2,9 Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,18 (дд, J=13,9, 1,3 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J=10,6, 8,1, 1,6 Гц, 1H), 2,95 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,50 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,12 (т, J=13,5 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,03 (дд, J=13,3, 3,0 Гц, 1H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,23 (с, 3H), 0,55 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,37 (д, J=6,9 Гц, 3H); МС (ЭСИ)=568,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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



Получение пропан-2-сульфиновой кислоты.

Тетрагидрофуран (20 л) добавляли в реакционный сосуд и сосуд охлаждали до -50°C. Диоксид серы (3,5 кг, 54,6 моль) конденсировали в реакционном сосуде при -50°C. К раствору добавляли изопропил-



магнийбромид (2М в тетрагидрофуране, 21 л, 42 моль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 30 мин при  $-10^{\circ}\text{C}$  и добавляли водную 2,5 N хлористоводородную кислоту (18,5 л, 46,2 моль). Реакционную смесь нагревали до  $20^{\circ}\text{C}$  и добавляли т-бутилметиловый эфир (10 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дважды т-бутилметиловым эфиром (10 л). Объединенные органические экстракты промывали водным хлоридом натрия (12 мас.%, 20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой сульфоновой кислоты с выходом 82% (3,7 кг).

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

К раствору пропан-2-сульфиновой кислоты (912 г, 8,4 моль) в толуоле (7,5 л) добавляли тетрагидрофуран (3,6 л). Добавляли т-бутоксид натрия (2М в тетрагидрофуране, 3,6 л, 7,2 моль), поддерживая температуру смеси ниже  $20^{\circ}\text{C}$ . Измеренное pH смеси было около 6. Смесь перегоняли при атмосферном давлении с получением дистиллята массой 6,6 кг. Добавляли (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиперидин-4-ия нафталин-1-сульфонат, гемитолуольный сольват (также упоминается в данном документе как "оксоиминиевая соль, гемитолуольный сольват") (3,62 кг, 5,2 моль) и толуол (7,8 л) поддерживая температуру смеси ниже  $30^{\circ}\text{C}$ . Смесь перегоняли при атмосферном давлении с получением дистиллята массой 7,2 кг, к которому одновременно добавляли диметилацетамид (10,9 л). Смесь перемешивали при около  $120^{\circ}\text{C}$  на протяжении 14 ч и охлаждали до  $25^{\circ}\text{C}$ . К смеси добавляли т-бутилметиловый эфир (9,1 л) и воду (14,5 л) и бифазную смесь перемешивали до тех пор пока твердые вещества не исчезали. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (7,3 л) и водным насыщенным бикарбонатом натрия (7,1 л). Органическую фазу фильтровали и перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 15 кг, к которому одновременно добавляли ацетонитрил (21,3 л). Добавляли воду (2 л) и к раствору добавляли затравку

(3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (160 г, 0,29 моль) при  $25^{\circ}\text{C}$  (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). Смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  на протяжении 25 мин и охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  на протяжении около 45 мин. К реакционной смеси на протяжении 1,5 ч добавляли смесь ацетонитрила (3,0 л) и воды (7,0 л). Полученную смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью ацетонитрила (3,6 л) и воды (2,4 л). Продукт сушили под азотом с получением (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (2,9 кг) с выходом 86%. Получение этанолята соединения А.

К раствору (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (2,4 кг, 4,4 моль) в этилацетате (8,4 л), ацетонитриле (8,6 л) и воде (6,5 л) добавляли гидрат хлорида рутения (20,5 г, 0,09 моль). Добавляли перйодат натрия (5,0 кг, 23,2 моль) 4 эквивалентными порциями на протяжении 1,5 ч, поддерживая температуру смеси ниже  $20^{\circ}\text{C}$  и  $28^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали на протяжении 2,5 ч и фильтровали через слой диатомовой земли (3,33 кг). Полученный остаток диатомовой земли промывали изопропилацетатом (10,4 л) и водой (3 л). Фильтрат подвергали разделению фаз. Органическую фазу дважды промывали водным раствором хлорида натрия (25 мас.%, 5,5 л), дважды промывали водным хлоридом натрия и раствором бисульфата натрия (25 мас.%, хлорида натрия и 20 мас.%, бисульфата натрия, 7,8 л) и один раз водным раствором хлорида натрия (25 мас.%, 6,5 л). Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении и одновременно добавляли изопропилацетат (12,4 л). Партию фильтровали. Добавляли активированный уголь (680 г) и смесь перемешивали на протяжении 13 ч. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли (1,5 кг) и остаток диатомовой земли промывали изопропилацетатом (8 л). Раствор перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 24,5 кг, к которому одновременно добавляли этанол (16 л). Добавляли гептан (8,5 л) и к раствору добавляли затравку этанолята соединения А (затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе) (95 г). Смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  на протяжении 40 мин и перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 10,9 кг, к которому одновременно добавляли гептан (8,8 л). Смесь перемешивали на протяжении 12 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью этанола (0,4 л) и гептана (1,6 л). Продукт сушили под азотом с получением этанолята соединения А (1,99 кг) с выходом 70%.

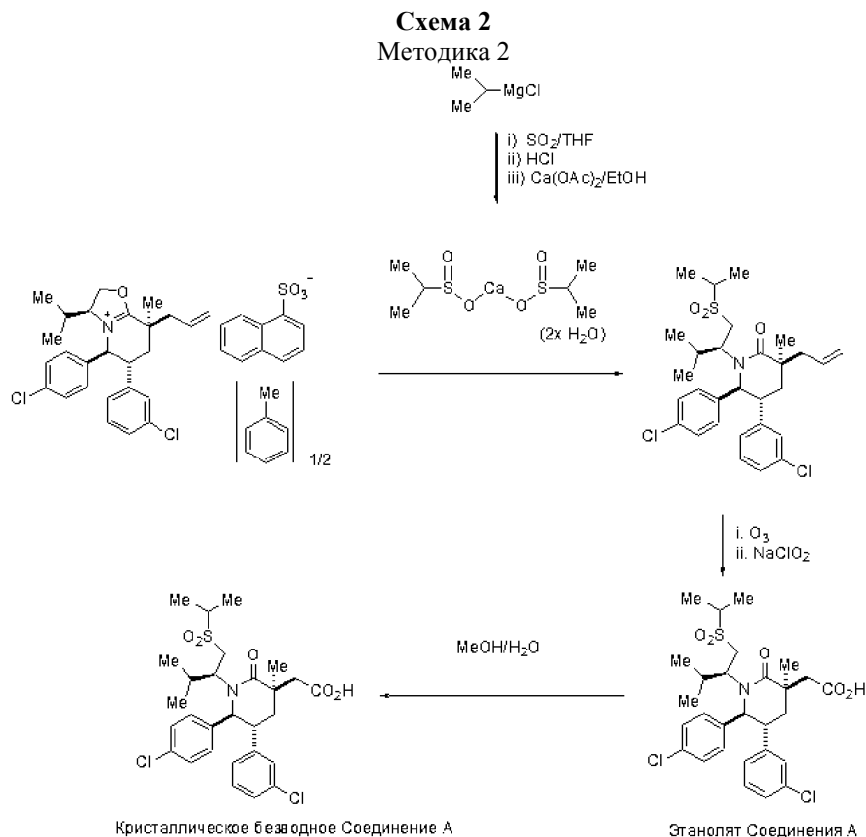
Получение кристаллического безводного соединения А.

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

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

$J=8,6$  Гц), 2,95 (д, 1H,  $J=13,9$  Гц), 2,51 (д, 1H,  $J=13,9$  Гц), 2,13 (шт, 1H,  $J=13,5$  Гц), 2,11 (спт, 1H,  $J=6,8$  Гц), 2,04 (дд, 1H,  $J=13,5,3,0$  Гц), 1,30 (2× д, 6H,  $J=6,8$  Гц), 1,24 (с, 3H), 0,56 (д, 3H,  $J=6,8$  Гц), 0,38 (д, 3H,  $J=6,8$  Гц); Точная масса  $[C_{28}H_{36}Cl_2NO_5S]^+$ : рассчитанная=568,1691, измеренная  $M/Z [M+1]=568,1686$ .

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



Получение дигидрата пропан-2-сульфината кальция.

Тetraгидрофуран (20 л) добавляли в реакционный сосуд и сосуд охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$ . Диоксид серы (3,5 кг, 54,6 моль) конденсировали в реакционном сосуде при  $-50^{\circ}\text{C}$ . К раствору добавляли изопропилмагнийбромид (2M в тетрагидрофуране, 21 л, 42 моль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 30 мин при  $-10^{\circ}\text{C}$  и добавляли водную 2,5 N хлористоводородную кислоту (18,5 л, 46,2 моль). Реакционную смесь нагревали до  $20^{\circ}\text{C}$  и добавляли т-бутилметилловый эфир (10 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дважды т-бутилметилловым эфиром (10 л). Объединенные органические экстракты промывали водным хлоридом натрия (12 мас.%, 20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой пропан-2-сульфиновой кислоты с выходом 82% (3,7 кг). Пропан-2-сульфиновую кислоту растворяли в этаноле (37 л) и добавляли раствор моногидрата ацетата кальция (3,0 кг, 17,1 моль) в воде (7,2 л). Полученную смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью этанола (10,8 л) и воды (1,1 л). Продукт сушили под азотом с получением дигидрата пропан-2-сульфината кальция с выходом 86% (4,26 кг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,37 (с, 4H), 1,88 (спт, 2H,  $J=7,0$  Гц), 0,92 (д, 12H,  $J=7,0$  Гц).

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

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

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

Получение этанолята соединения А.

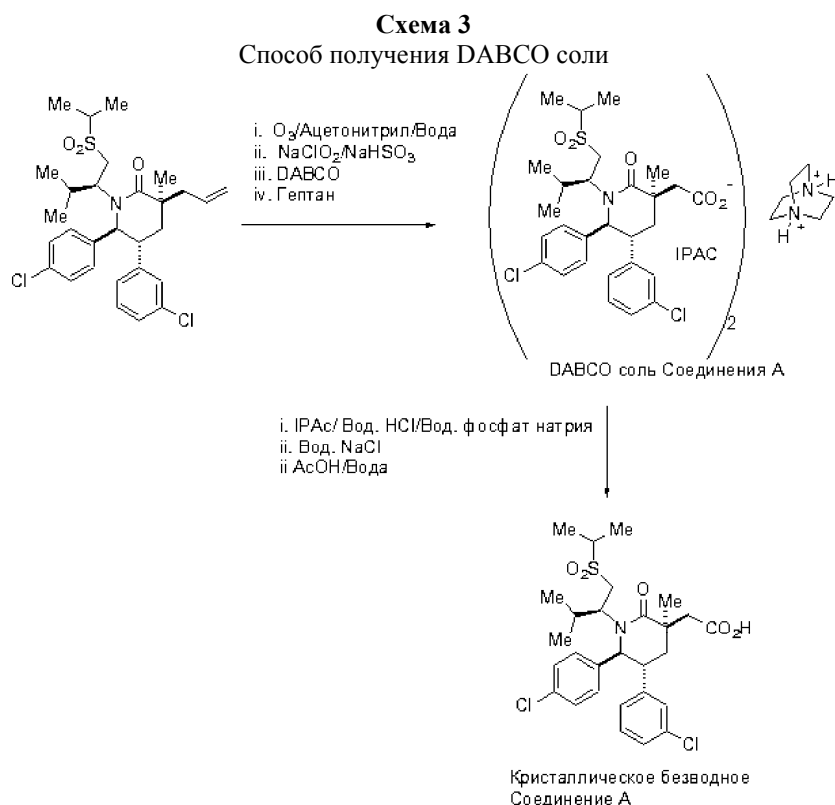
Раствор (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (1,6 кг, 2,9 моль) в смеси воды (2,4 л) и ацетонитрила (21,6 л) пропускали через непрерывно перемешиваемый озоновый танковый реактор (объем 1 л) со скоростью потока 60 мл/мин при 20°C (альтернативно, озонолиз проводили в реакционном сосуде используя озоновый разбрызгиватель). Реакционную смесь добавляли к раствору хлорита натрия (80 мас.%, 1,0 кг, 11,6 моль) в воде (5,6 л) на протяжении 6 ч (альтернативно, водный раствор хлорита натрия добавляли к реакционной смеси). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 16 ч и на протяжении 2 ч добавляли раствор бисульфата натрия (1,2 кг, 11,6 моль) в воде (5,6 л). Смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фазы разделяли. К органическим фазам добавляли изопропилацетат (8 л) и воду (8 л). Смесь перемешивали на протяжении 30 мин и фазы разделяли. Органическую фазу промывали один раз водным хлоридом натрия (6 мас.%, 8 л), три раза водным 1М фосфатом натрия (pH 6, 8 л) и один раз водным хлоридом натрия (6 мас.%, 8 л). Органическую фазу фильтровали. Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 35 кг, к которому одновременно добавляли изопропилацетат (32 л). Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 36 кг, к которому одновременно добавляли этанол (32 л). Добавляли гептан (9,6 л) и смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 5 кг. К смеси добавляли затравку этанолята соединения А (80 г, 0,13 моль) (Затравку получали таким же самым предварительно проведенным способом, но в меньшем масштабе). На протяжении 1 ч добавляли гептан (6,4 л), смесь перемешивали на протяжении 12 ч, охлаждали до 15°C и фильтровали. Продукт промывали смесью этанола (90 мл) и гептана (4,8 л). Продукт сушили под азотом с получением этанолята соединения А (1,33 кг) с выходом 81%.

Получение кристаллического безводного соединения А.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,37 (с, 1H), 7,36 (ш, 4H), 7,23 (т, 1H, J=7,9 Гц), 7,16 (ддд, 1H, J=7,9, 1,9, 1,0 Гц), 7,02 (т, 1H, J=1,9 Гц), 6,98 (шд, 1H, J=7,9 Гц), 5,02 (д, 1H, J=7,9 Гц), 3,84 (дд, 1H, J=13,4, 10,2 Гц), 3,58 (ддд, 1H, J=13,5, 11,3, 3,0 Гц), 3,39 (спт, 1H, J=6,8 Гц), 3,17 (шд, 1H, J=13,4 Гц), 3,07 (шт, 1H, J=8,6 Гц), 2,95 (д, 1H, J=13,9 Гц), 2,51 (д, 1H, J=13,9 Гц), 2,13 (шт, 1H, J=13,5 Гц), 2,11 (спт, 1H, J=6,8 Гц), 2,04 (дд, 1H, J=13,5, 3,0 Гц), 1,30 (2× д, 6H, J=6,8 Гц), 1,24 (с, 3H), 0,56 (д, 3H, J=6, 8 Гц), 0,38 (д, 3H, J=6,8 Гц); Точная масса [C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup>: рассчитанная=568,1691, измеренная M/Z [M+1]=568,1686.

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



Получение DABCO соли соединения А.

Озоном насыщали перемешиваемый раствор (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (4,0 кг, 7,27 моль) в смеси воды (6 л) и ацетонитрила (54 л), используя погруженный разбрызгиватель C22 Hastelloy при 20°C на протяжении 10 ч. На протяжении 1 ч добавляли водный раствор хлорита натрия (80 мас.%, 2,5 кг, 29 моль) в воде (14 л), поддерживая температуру смеси ниже 40°C. Реакционную смесь перемешивали на протяжении 12 ч и на протяжении 2 ч добавляли раствор бисульфата натрия (3,0 кг, 29 моль) в воде (14 л), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 40°C. Смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фазы разделяли. К органическим фазам добавляли изопропилацетат (IPAC) (20 л) и 1М водный фосфат натрия pH 6 (8 л). Смесь перемешивали на протяжении 30 мин и фазы разделяли.

Органическую фазу промывали 1М водным фосфатом натрия pH 6 (20 л) и 1М водным хлоридом натрия (20 л). Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 75 кг, к которому одновременно добавляли изопропилацетат (80 л). Содержание воды в растворе по Карлу-Фишеру было меньше чем один процент. Органическую фазу фильтровали. Раствор еще перегоняли до объема около 16 л. Раствор нагревали до 55°C и добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO, 424 г, 3,65 моль). Добавляли затравку соли (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO) (136 г, 0,18 моль) в форме суспензии в изопропилацетате и гептане (1/1, 800 мл). Смесь перемешивали при 55°C на протяжении 20 мин и охлаждали до 20°C на протяжении 2 ч. Гептан добавляли (16,8 л) на протяжении 1 ч и смесь перемешивали при 20°C на протяжении 12 ч. Продукт фильтровали и остаток на фильтре промывали один раз смесью изопропилацетата и гептана (2/3, 21 л) и один раз смесью изопропилацетата и гептана (1/4, 21 л). Продукт сушили под азотом с получением DABCO соли соединения А (4,64 кг) с выходом 87% (100% процентов площади в жидкостной хроматографии (LCAP), 78,9 мас.% соединения А). DABCO соль соединения А является сольватом изопропилацетата (IPAC) в соответствии со схемой 3. DABCO соль соединения А лучше подвергается очистке в контрольной точке, что повышает чистоту лекарственного вещества (соединение А). Как правило, чистота неочищенной реакционной смеси от 97 до 99% чистоты площади в жидкостной хроматографии может быть улучшена до 100% чистоты площади в жидкостной хроматографии (размер примеси не более чем 0,05% площади в жидкостной хроматографии) с использованием кристаллизации соли DABCO. Для сравнения, повышение чистоты лекарственного вещества (соединение А), используя этанолят соединения А как контрольную точку, позволяет улучшить чистоту неочищенных реакционных смесей от 97 до 99% площади в жидкостной хроматографии до от 99,5 до 99,6% площади в жидкостной хроматографии (и множество примесей присутствуют в фильтрованном материале с более высокими уровнями, чем 0,05% площади в жидкостной хроматографии).

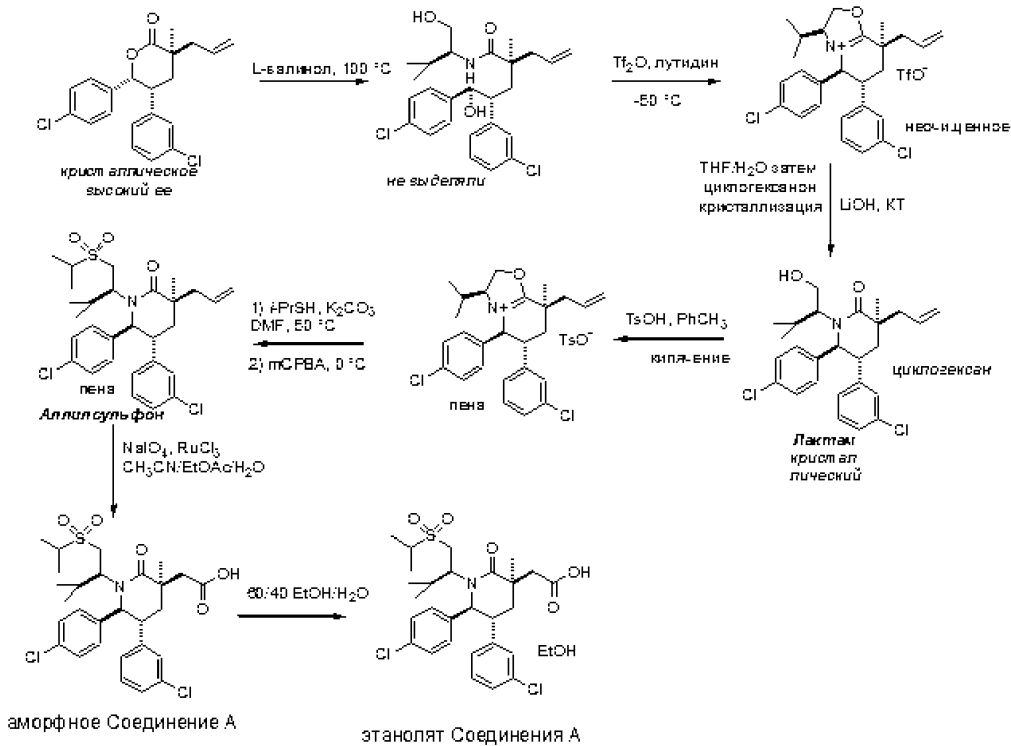
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м. ч. 0,49 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,64 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,23 (д, J=6,0 Гц,

12Н), 1,41 (с, 6Н), 1,43 (д, J=7,6 Гц, 12Н), 2,02 (с, 6Н), 2,05-2,00 (м, 2Н), 2,30-2,15 (м, 4Н), 2,71 (д, J=13,2, 2Н), 2,84 (дд, J=2,0, 13,6, 2Н), 2,90 (д, J=13,6 Гц, 2Н), 2,96 (с, 12Н), 3,11 (пент, J=6,8 Гц, 2Н), 3,67-3,22 (м, 2Н), 3,55-3,48 (м, 2Н), 4,07 (дд, J=10,4, 13,2 Гц, 2Н), 4,99 (септ J=6,4 Гц, 2Н), 5,13 (д, J=11,2 Гц, 2Н), 7,10-6,98 (м, 8Н), 7,35-7,10 (м, 8Н), 13,2 (ш, 2Н). <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м. ч. 15,3, 15,7, 20,3, 21,0, 21,4, 21,8, 25,6, 32,6, 39,6, 41,5, 44,5, 44,6, 44,8, 47,0, 54,8, 58,4, 67,6, 69,2, 76,7, 77,0, 77,4, 125,7, 126,9, 128,2, 128,5, 129,8, 133,9, 134,0, 137,5, 143,8, 170,7, 174,6, 176,3. Т.пл. 103°C.

Получение кристаллического безводного соединения А К соли (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO) (8,28 кг, 5,79 моль) добавляли изопропилацетат (41,4 л) и воду (41,4 л). К смеси добавляли 4М водную хлористоводородную кислоту (3 л, 12,1 моль) и бифазную смесь перемешивали на протяжении 30 мин. Фазы разделяли и органические фазы дважды промывали 1М водным фосфатом натрия рН 6 (25 л) и один раз водным хлоридом натрия (7 мас.%, 33 л). Смесь перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 56 кг, к которому одновременно добавляли изопропилацетат (42 л). Измеренное содержание изопропилацетата и содержание воды по Карлу-Фишеру в растворе было менее чем 1%. Органическую фазу фильтровали. Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении с получением дистиллята массой 20 кг, к которому одновременно добавляли уксусную кислоту (45 л). Раствор нагревали до 60°C и добавляли деионизированную воду (29 л) на протяжении 30 мин. Добавляли затравку (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (320 г, 0,56 моль) как суспензию в уксусной кислоте и деионизированной воде (3/2, 1 л). Смесь перемешивали при 60°C на протяжении 3 ч и охлаждали до 20°C на протяжении 6 ч. Смесь перемешивали при 20°C на протяжении 12 ч. На протяжении 1 ч добавляли деионизированную воду (7 мл) и смесь перемешивали на протяжении еще одного часа. Продукт фильтровали и остаток на фильтре промывали один раз смесью уксусной кислоты и деионизированной воды (1/1, 13 л) и три раза деионизированной водой (3×65 л). Продукт сушили под азотом с получением (3S,5R,6S)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метилпиперидин-2-она (6,3 кг) с выходом 92% (100% LCAP, 100,3 мас.%, 320 м.ч. уксусной кислоты, <100 м.ч. воды).

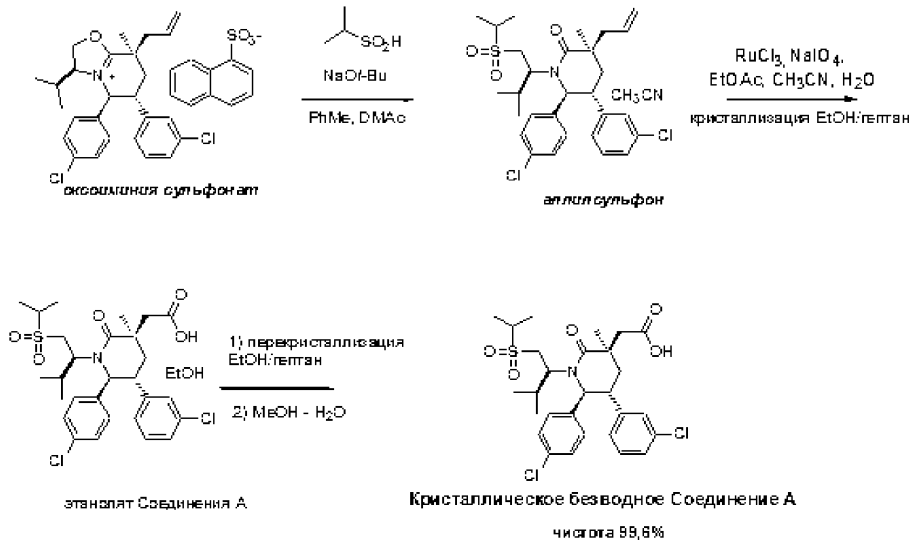
Синтез соединения А показан на схеме А. Важным промежуточным соединением в синтезе является соединение (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфонат (также упоминаемый в данном документе как "оксоиминиевая соль" или "оксазолиниевая соль"). Вследствие сложностей с кристаллизацией TfO<sup>-</sup> или TsO<sup>-</sup> солей (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфоната, они не могут быть выделены. Кристаллизация полезна, поскольку она может быть использована для удаления примесей, образующихся в процессе или находящихся в исходных материалах. Следовательно, может быть использован гидролиз в кристаллический лактам с последующим повторным формированием оксоиминиевой соли.

## Схема А



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

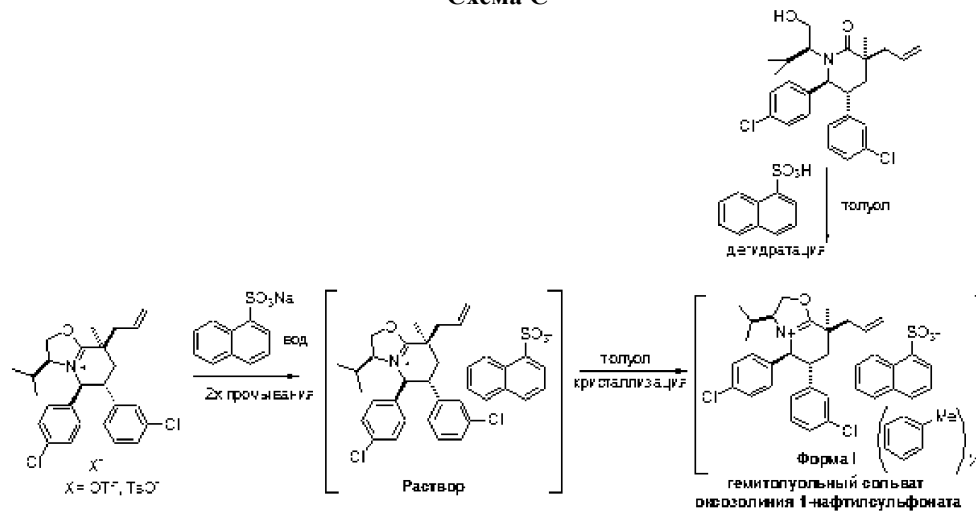
## Схема В



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

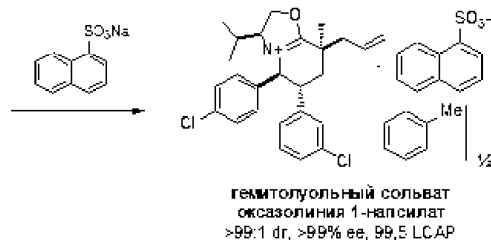
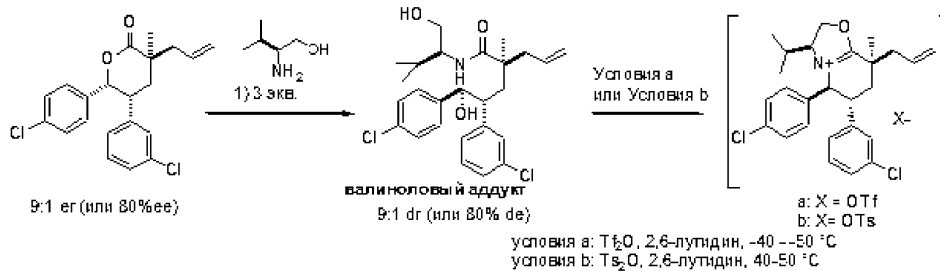
графии менее 0,5 (LCAP) после одной кристаллизации (см. схему С ниже).

Схема С



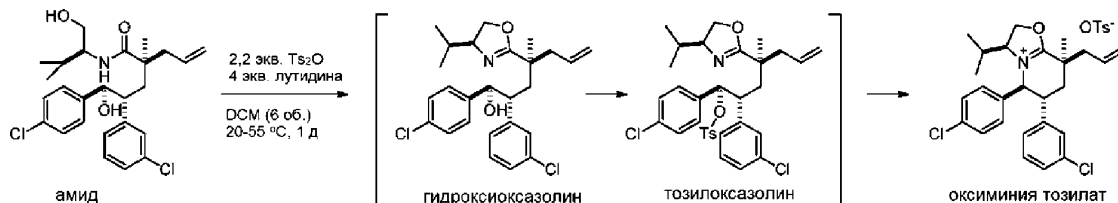
Образование оксоиминиевой соли, как показано на схеме D ниже, может быть достигнуто двойной дегидратирующей циклизацией, используя  $Tf_2O$  при криогенных условиях (условия а) или используя  $Ts_2O$  при повышенных температурах (условия б).

Схема D



Преимущества Условий а состоят в том, что реакцию можно проводить в одну стадию. Тем не менее, эти условия могут иметь побочные реакции (например, нежелательное элиминирование приводит к побочным продуктам стильбенового типа) и нежелательную криогенную обработку. Последним (условия б) является поэтапный процесс, с хорошо охарактеризованным формированием промежуточных продуктов на пути к оксоиминиевой нафталинсульфонатной соли. Поскольку  $Ts_2O$  является более мягким реагентом, нежелательные двойные циклизации значительно снижаются и могут быть обеспечены более высокие выходы (>75% по сравнению с выходом <60%). Кроме того, процесс является более желательным для масштабов предусматривающих нагревание.

Схема E



Постадийное превращение валинолового аддукта (помечен "амид" на схеме E) в оксоиминиевую нафталинсульфонатную соль в присутствии  $Ts_2O$  показано на схеме E.

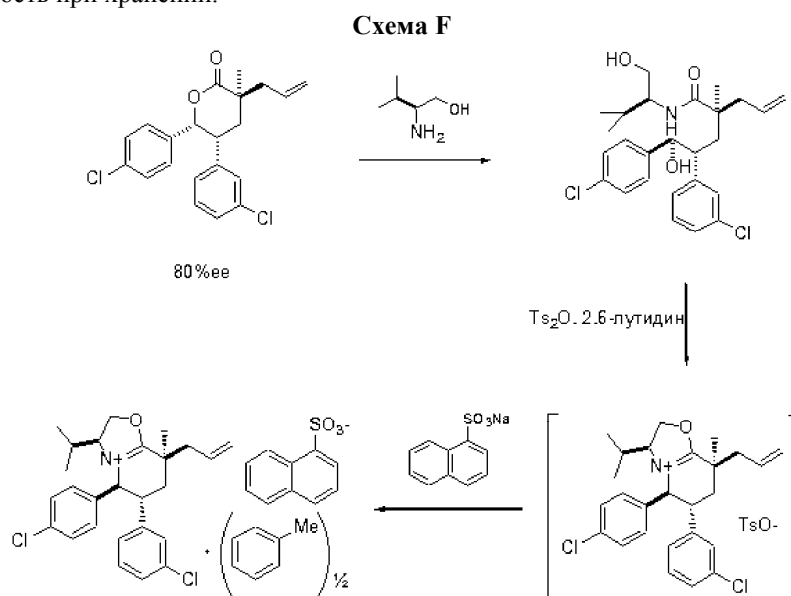
Ниже приводится описание способа, который обеспечивает получение нескольких килограммов оксоиминиевой соли. Первая стадия предусматривает приведение в контакт (3S,5R,6R) -3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2-она с L-валинолом при повышенной

температуре. Приемлемой является низкая оптическая чистота (80% ee) и общая чистота (85%) исходных лактонов. Валиноловый аддукт образуется в виде диастереомерной смеси, которую переносили на последующие стадии синтеза.

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

Реакционную смесь гасили серной кислотой и промывали несколько раз раствором 1-нафтилсульфоната натрия для облегчения обмена противоиона. После стадии перегонки, на которой растворитель реакции меняли с дихлорметана на толуол, оксоиминиевую соль кристаллизовали как стержневидный гемитолуольный сольват.

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



Получение гемитолуольного сольвата оксоиминиевой соли.

В соответствии со схемой F, L-Валинол (2,6 кг, 25,2 моль) расплавляли при 50°C и добавляли (3S,5R,6R)-3-аллил-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-2-он (3,6 кг, 84,0 мас.%, 80,8% ee, 7,9 моль). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали при этой температуре на протяжении 5 ч. Смесь охлаждали до 20°C и добавляли дихлорметан (17,9 л). Добавляли водную 1N хлористоводородную кислоту (18,5 л) и бифазную смесь перемешивали на протяжении 10 мин. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водным раствором хлорида натрия (20 мас.%, 7 л). Органическую фазу перегоняли при атмосферном давлении с получением дистиллята массой 13,7 кг, к которому одновременно добавляли дихлорметан (3,3 л). Органическую фазу добавляли на протяжении 10 мин. к раствору ангидрида п-толуолсульфоновой кислоты (5,9 кг, 18 моль) в дихлорметане (23,0 л). На протяжении 1 ч добавляли 2,6-лутидин (3,56 кг, 33,2 моль), поддерживая температуру смеси ниже 25°C. Смесь перемешивали при 20°C на протяжении 40 мин. Смесь перегоняли при атмосферном давлении и при 40°C с получением дистиллята массой 13,0 кг. Смесь добавляли к водной 2N серной кислоте (19,5 кг) на протяжении 15 мин, поддерживая температуру ниже 20°C. Смесь перемешивали на протяжении 15 мин и фазы разделяли. Органическую фазу дважды промывали водным раствором 1-нафтилсульфоната натрия (10 мас.%, 19,4 кг) и один раз водным раствором бикарбоната натрия (5 мас.%, 19,5 кг). Добавляли дигидрат 1-нафтилсульфоновой кислоты (64 г, 0,26 моль).

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



соиминиевой соли (3,7 кг, 63,6 мас.%, 99,7% ее, 99/1 ДС) с выходом 76%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,03-8,00 (м, 1H), 7,93-7,90 (м, 3H), 7,56-7,42 (м, 6,5 H), 7,33 (с, 1H), 7,27-7,13 (м, 6H), 5,85 (м, 1H), 5,35 (м, 3H), 5,02 (м, 1H), 4,93 (т, 1H, J=9,98 Гц), 4,3 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,39 (т, 1H, J=13,3 Гц), 2,3 (с, 1,5 H), 2,01 (дд, 1H, J=13,69, 3,13 Гц), 1,34 (с, 3H), 0,61 (д, 3H, J=6,46 Гц), 0,53 (д, 3H, J=6,85 Гц), 0,41 (м, 1H).

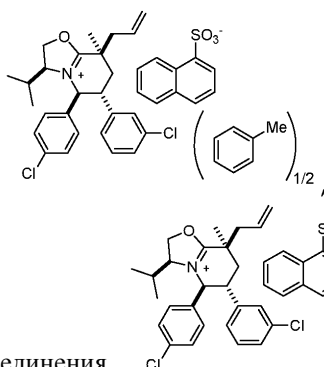
Безводная оксоиминиевая соль.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,13 (д, 1H, J=8,61 Гц), 8,35 (д, 1H, J=7,24 Гц), 7,86 (т, 2H, J=9,0 Гц), 7,57 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,09 (м, 3H), 6,11 (д, 1H, J=11,15 Гц), 5,81 (м, 1H), 5,54 (м, 1H), 5,32 (м, 2H), 4,79 (м, 1H), 4,64 (дд, 1H, J=9,00, 4,89 Гц), 3,56 (м, 1H), 2,89 (т, 1H, J=13,69 Гц), 2,65 (м, 2H), 1,97 (дд, 1H, J=14,08, 3,33 Гц), 1,54 (с, 3H), 0,66 (с, 3H), 0,36 (м, 1H), 0,59 (с, 3H).

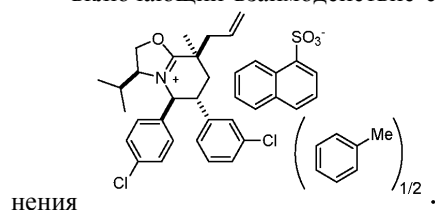
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Способ получения соединения

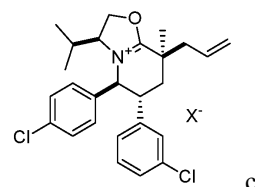


включающий взаимодействие соединения

с толуолом с образованием соеди-

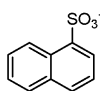


нения

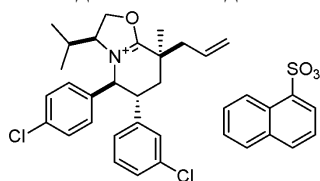


### 2. Способ по п.1, дополнительно включающий взаимодействие соединения

соединением

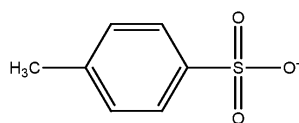
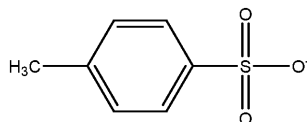


с образованием соединения



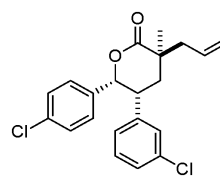
где X представляет

собой  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$  или



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

4. Способ по п.2, дополнительно включающий взаимодействие

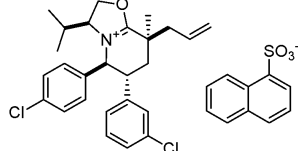


с L-валинолом

с последующей дегидратацией, и затем взаимодействие с



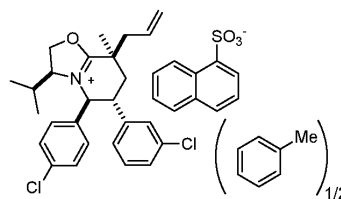
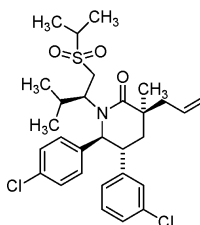
с образованием



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

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

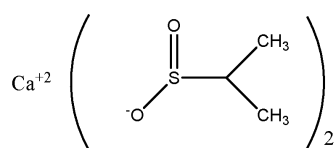
7. Способ получения соединения



включающий

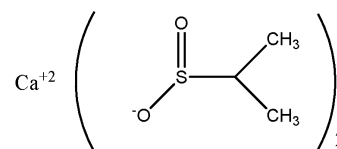
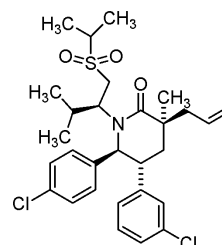
взаимодействие

с



$2 \text{H}_2\text{O}$

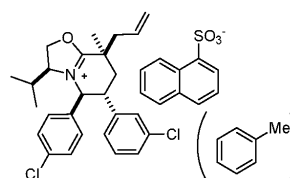
с образованием соединения



$2 \text{H}_2\text{O}$

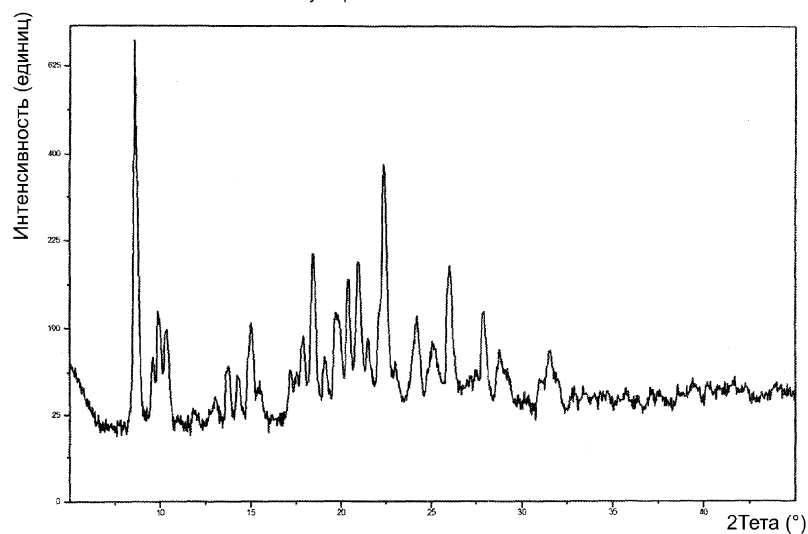
8. Способ по п.7, дополнительно включающий растворение в толуоле.

9. Способ по п.7, дополнительно включающий растворение



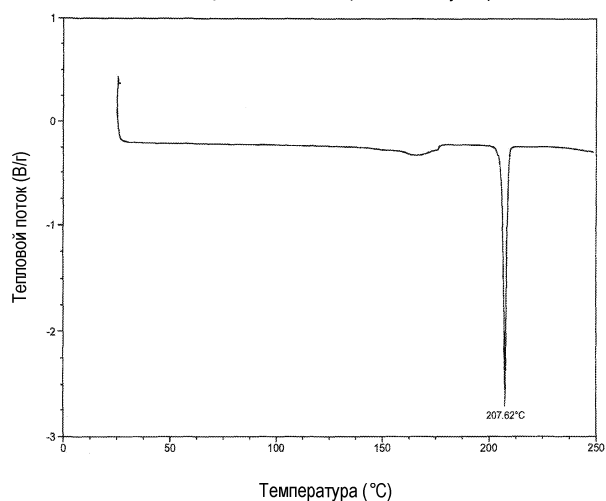
с образованием соединения

Кристаллический гемитолуольный сольват (3S,5S,6R,8S)-8-аллил-6-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-изопропил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагидрооксазоло[3,2- $\alpha$ ]пиридин-4-ия нафталин-1-сульфонат



Фиг. 1

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



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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