

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044433**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.08.28**

(21) Номер заявки  
**202091466**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.12.17**

(51) Int. Cl. **C07D 309/10** (2006.01)  
**C07D 309/30** (2006.01)  
**C07C 69/614** (2006.01)  
**C07D 207/08** (2006.01)  
**C07C 253/30** (2006.01)  
**C07C 255/35** (2006.01)

---

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

---

(31) **17208315.6**

(32) **2017.12.19**

(33) **EP**

(43) **2020.10.23**

(86) **PCT/EP2018/085193**

(87) **WO 2019/121509 2019.06.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

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

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2014016381**

**WO-A1-2007128749**

**WOLFE J.P. ET AL.:** "Improved Functional Group Compatibility in the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Bromides", **TETRAHEDRON LETTERS**, vol. 38, no. 36, 8 September 1997 (1997-09-08), pages 6359-6362, XP004087936, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(97)01463-9, Entry 16; page 6361; table 1

**HYNES J.B. ET AL.:** "Further studies on the synthesis of quinazolines from 2-fluorobenzonitriles", **JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY**, vol. 28, no. 5, August 1991 (1991-08), pages 1357-1363, XP055546483, ISSN: 0022-152X, DOI: 10.1002/jhet.5570280530, compounds 4b, 4c

**UNSINN A. ET AL.:** "A Convenient Aluminatation of Functionalized Aromatics by Using the Frustrated Lewis Pair Et 3 Al and TMPMgCl.LiCl", **CHEMISTRY, A EUROPEAN JOURNAL**, vol. 19, no. 43, 18 October 2013 (2013-10-18), pages 14687-14696, XP055546491, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201301869, Entry 1; page 14691; table 2

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

**B1****044433****044433 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

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

### Предпосылки создания изобретения

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

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

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

Другим источником уровня техники является следующий документ: Li-Yuan Bao и др. (Chem. Commun. 2015, 32: 6884-6900), в котором представлен обзор прогресса и разработок для турбо реактива Гриньяра *i*-PrMgCl·LiCl.

Известный уровень техники характеризуется следующими недостатками:

1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол в качестве неочищенного вещества представлен в аморфном масле, которое не может быть переработано технически и в промышленном масштабе без дополнительной обработки/модификации,

комплексный синтез 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола с различными промежуточными стадиями,

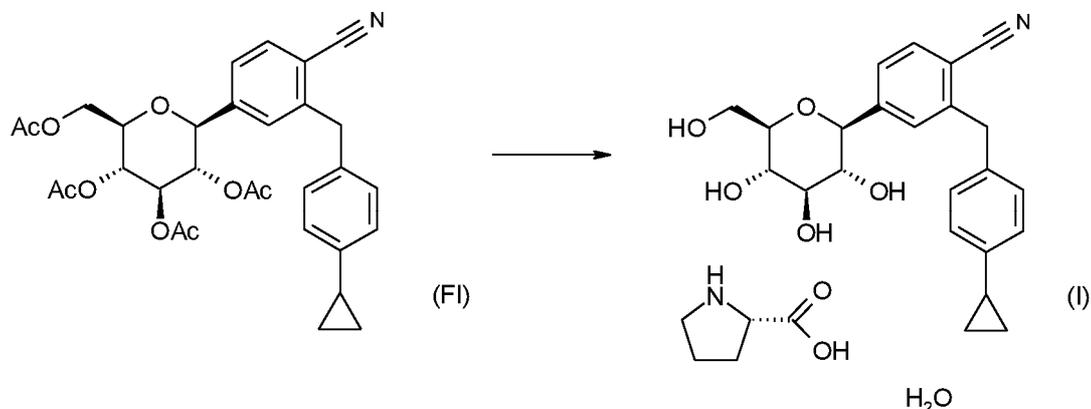
недоступное на рынке подходящее исходное вещество, необходимое для синтеза предшественников для конечного синтеза 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола.

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

### Сущность изобретения

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

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



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

- взаимодействие промежуточного соединения II, где X представляет собой Br или I, с по меньшей мере одним агентом металлизации, предпочтительно Турбо-Гриньяром (*i*PrMgCl·LiCl), и последующее добавление продукта реакции такого металлизации к промежуточному соединению I2, где PG

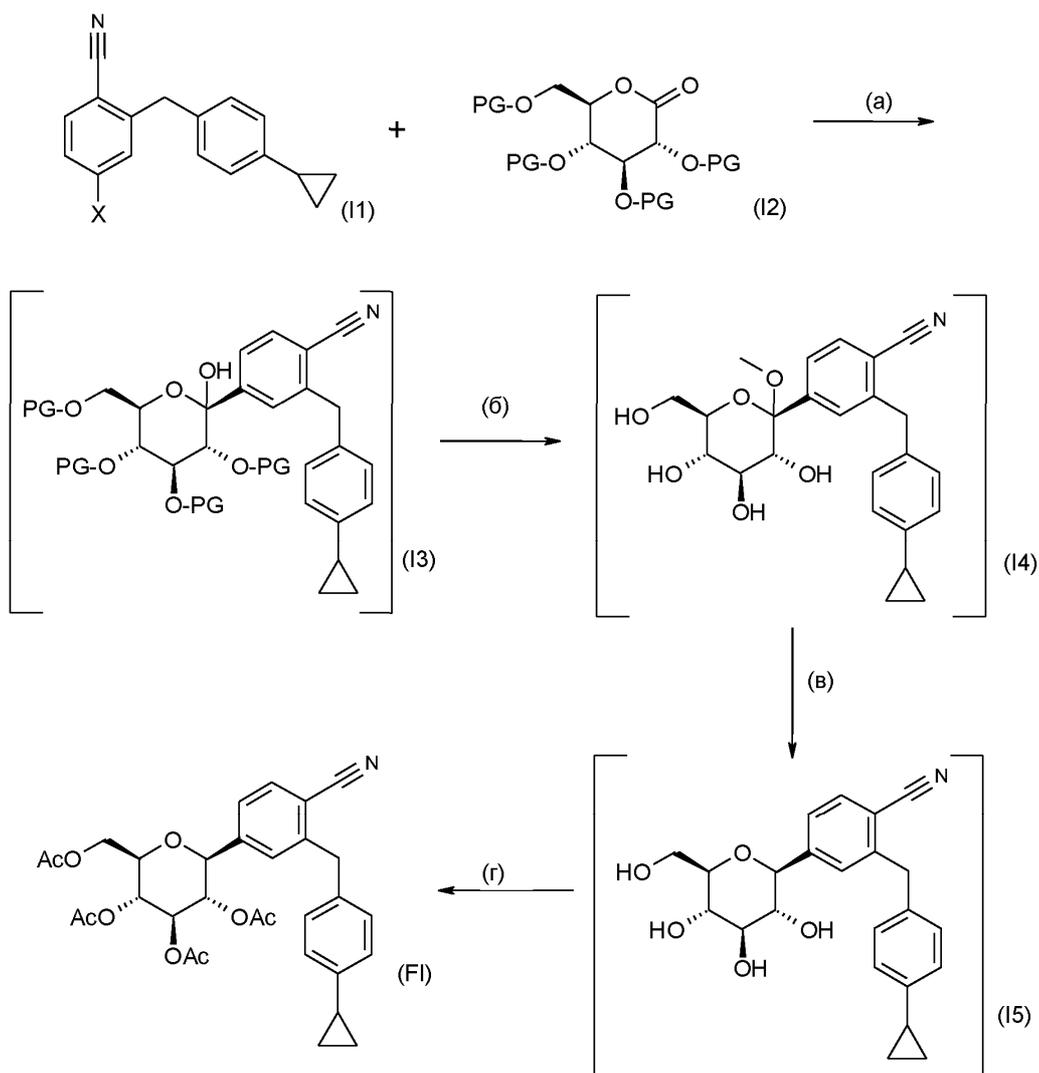
представляет собой защитную группу, предпочтительно триметилсилил (TMS), получая промежуточное соединение I3;

(б) обработка промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;

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

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

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



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

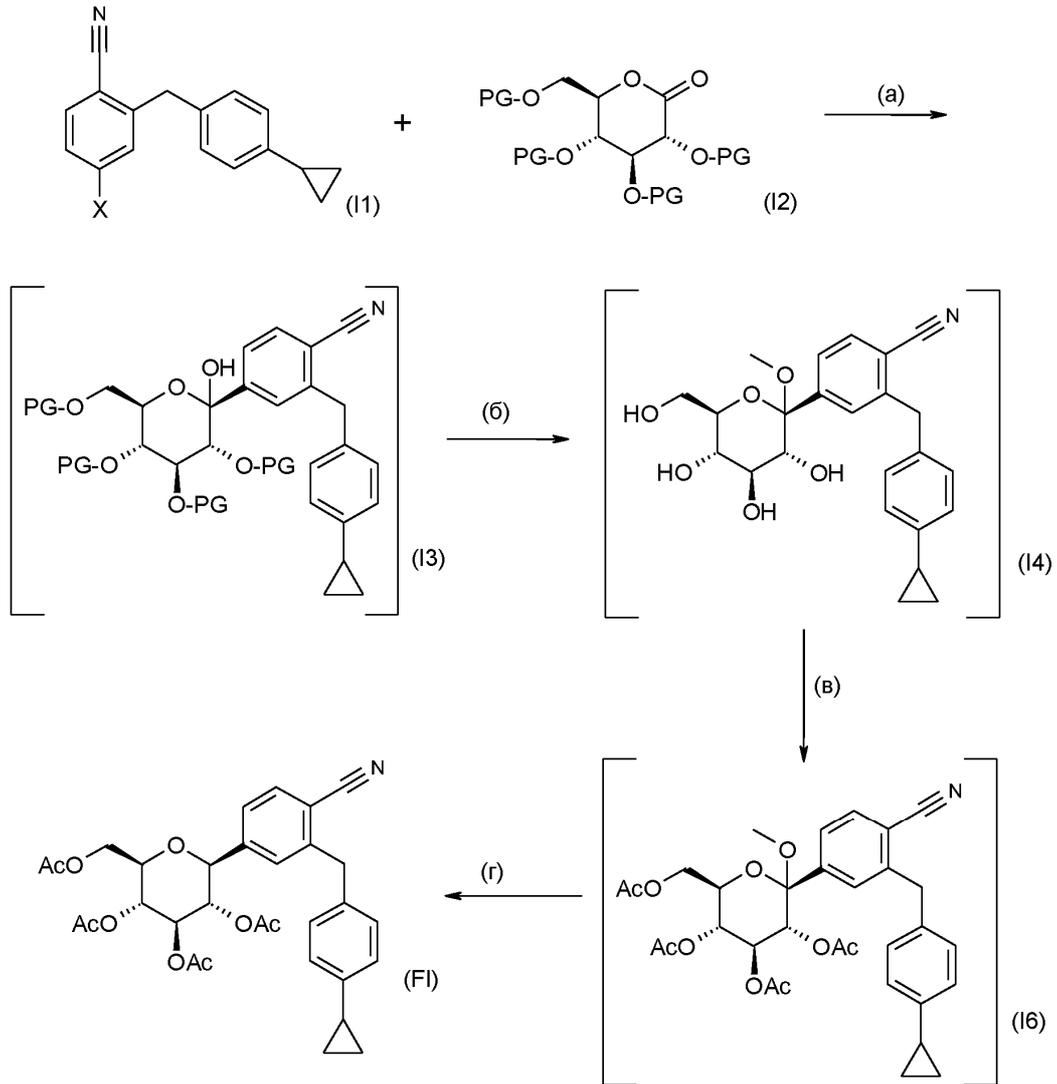
(а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой Br или I, с по меньшей мере одним агентом металлизации, предпочтительно Турбо-Гриньяром (iPrMgCl-LiCl), и последующее добавление продукта реакции такого металлизации к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную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

(б) обработка промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;

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

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

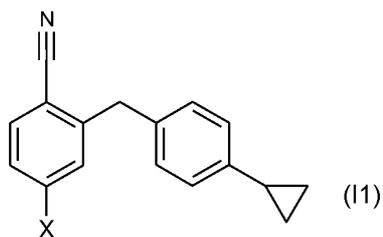
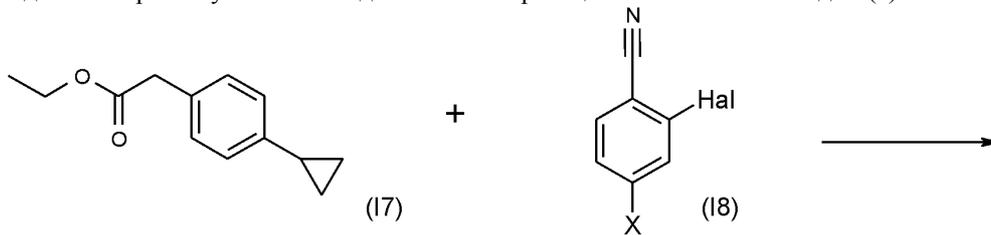
где предпочтительно по меньшей мере одно, более предпочтительно все, из промежуточных соединений I3, I4 и/или I6 не выделено (ы) и/или очищено (ы) перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б), (в) и/или (г) соответственно.



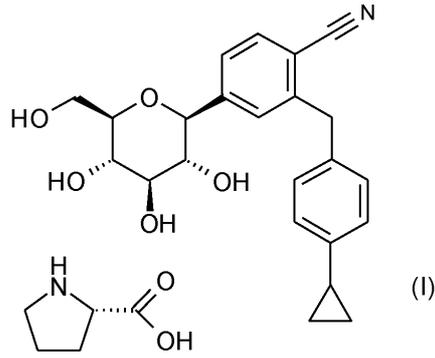
В еще другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления промежуточного соединения II, который включает следующие стадии:

(а) взаимодействие промежуточного соединения I7 с промежуточным соединением I8, где X представляет собой Br или I и где Hal представляет собой F или Cl, в присутствии основания, предпочтительно трет-бутоксид калия (KOtBu), получая промежуточное соединение II;

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



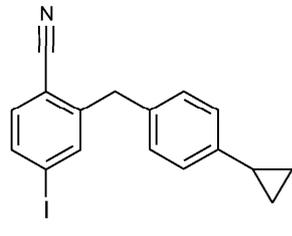
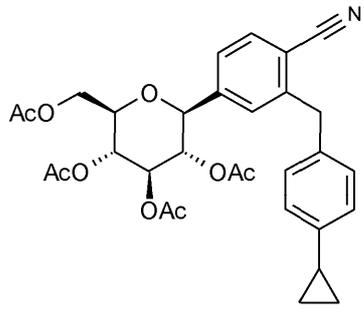
В еще другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает кристаллическое соединение моногидрат 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола L-пролина в соответствии с формулой (I)

H<sub>2</sub>O

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

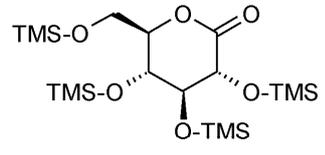
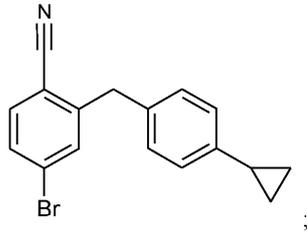
(1)

(2)



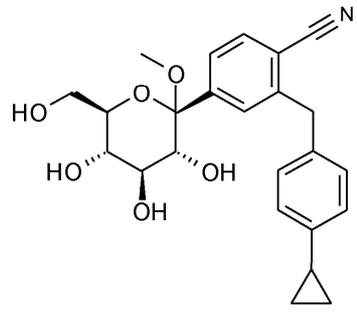
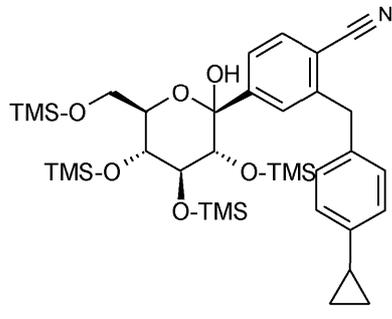
(3)

(4)

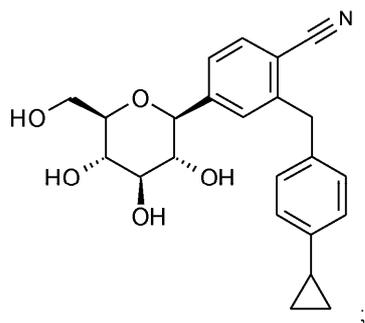


(5)

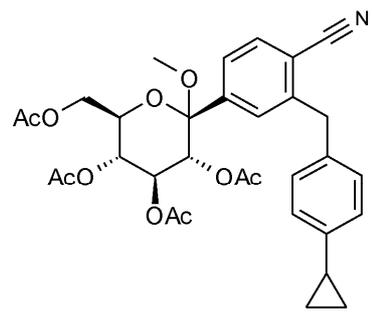
(6)



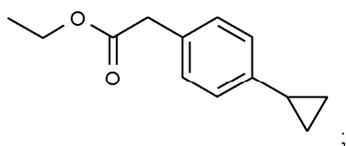
(7)



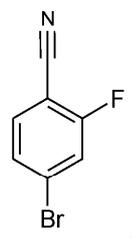
(8)



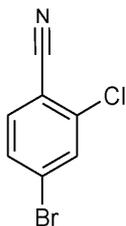
(9)



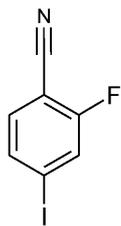
(10)



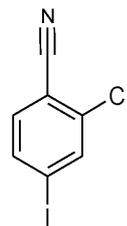
(11)



(12)



(13)



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

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

Способы синтеза в соответствии с настоящим изобретением имеют следующие преимущества:

сокристалл 1:1 можно технически обрабатывать в отличие от масляной формы свободного соединения, то есть кристаллизовать, выделять, характеризовать и подвергать дальнейшей обработке в промышленном масштабе,

"неочевидная" химия: чрезвычайно сложно разработать стратегию синтеза, включающего молекулу с бензонитрильным компонентом - применяя магнийорганическое соединение или соединение лития, как для синтеза нецианированных гликозидов, может быть проблемным, поскольку нитрильный компонент может препятствовать реакции обмена галоген-металл и последующей реакции присоединения,

более короткий/более эффективный/более экономный путь синтеза вследствие встраивания циано группы в агликон с самого начала вместо встраивания ее впоследствии из галогенированного, бромированного или хлорированного, предшественника на дополнительной стадии синтеза,

коммерчески доступные исходные вещества или исходные вещества, которые легко могут быть приготовлены.

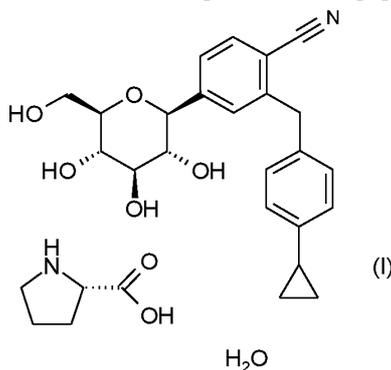
#### Подробное описание изобретения

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

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют те же значения, которые обычно понятны среднему специалисту в данной области техники, к которой

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

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



Такой сокристалл 1:1:1 физико-химически охарактеризован в WO 2014/016381.

В предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), который включает следующие стадии:

(а) деацетилирование конечного промежуточного соединения (FI);

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

где стадия деацетилирования (а) включает следующие стадии:

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

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

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

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

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

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

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

(б) обработка промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;

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

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

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

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

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

(б) обработка промежуточного соединения I3 с метанолом, получая промежуточное соединение I4;

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

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

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

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

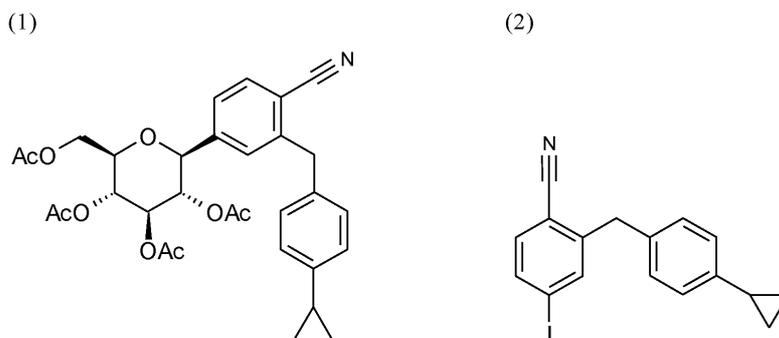
Что касается восстановителя, то в принципе, можно применять любой подходящий восстановитель, известный квалифицированному специалисту в данной области техники. Типичными восстановителями в соответствии с настоящим изобретением являются силаны, такие как триэтилсилан, трипропилсилан, триизопропилсилан или дифенилсилан, борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, борогидрид цинка, бораны, литийалюминийгидрид, гидрид диизобутилалюминия и другие. Предпочтительным восстановителем является силан, более предпочтительно триэтилсилан. В еще другом предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления промежуточного соединения I1, который включает следующие стадии:

(а) взаимодействие промежуточного соединения I7 с промежуточным соединением I8, где X представляет собой Bg или I и где Hal представляет собой F или Cl, в присутствии основания, предпочтительно трет-бутоксид калия (KOtBu), получая промежуточное соединение I1;

(б) выделение промежуточного соединения I1 из реакционной смеси со стадии (а);

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

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



#### Примеры

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

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

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

Пример 2. Приготовление конечного промежуточного соединения FI, используя в качестве исходных веществ промежуточные соединения I1 и I2 - вариант A.

628 мг промежуточного соединения I1, X = Br, растворенного в 8 мл тетрагидрофурана (THF), подвергали реакции в течение 15 минут с 2,4 мл трет-бутиллития (1,7 М в пентане) при -100°C. Добавляли 934 мг промежуточного соединения I2 (PG = триметилсилил, TMS) растворенного в 5 мл THF и реакционную смесь выдерживали при -80°C. Через 1 ч реакцию закаливали с помощью 14 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония с последующим экстрагированием с применением этилацетата, высушиванием над сульфатом магния и концентрированием раствора. Остаток растворяли в 9,4 мл смеси метанольных растворителей и добавляли 0,32 мл метансульфоновой кислоты, поддерживая смесь при 55°C. Через 16 ч значение pH доводили до 8 путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия, концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение I4.

1400 мг остатка, содержащего промежуточное соединение I4, восстанавливали с помощью 1,17 г триэтилсилана и 1,6 г диэтилэфирата трехфтористого бора в смеси 4,5 г дихлорметана и 5 г ацетонитрила при 22°C в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли к 12 г 2н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали с ТВМЕ. Органическую фазу концентрировали в вакууме и два раза обрабатывали с помощью 7 г MeOH и упаривали до 1/5 объема. После этого остаток растворяли в 8 г THF и получали промежуточное соединение FI путем ацетилирования с помощью 2,2 г уксусного ангидрида, 2,5 г N-метилморфолина и каталитического количества 4-(диметиламино)пиридина. При выделении и кристаллизации из водного метанола (1:1) получали промежуточное соединение I1 при чистоте 98,4% и общем суммарном выходе 26%.

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

Промежуточное соединение I4 получали, как описано в примере 2. 220 мг промежуточного соединения I4 ацетилировали с помощью 0,24 мл уксусного ангидрида, 390 мг N,N-диизопропилэтиламина, и каталитического количества 4-(диметиламино)пиридина в 5 мл дихлорметана. После экстрагирующей водной обработки, высушивания над сульфатом магния и упаривания в вакууме, 320 мг ацетилированного промежуточного соединения I6 восстанавливали в 4 мл ацетонитрила с применением 0,19 мл триэтилсилана, 0,11 мл диэтилэфирата трехфтористого бора и 1 эквивалента воды. Чистота промежуточного соединения FI составляла >85% и выход составил 26%.

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

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

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

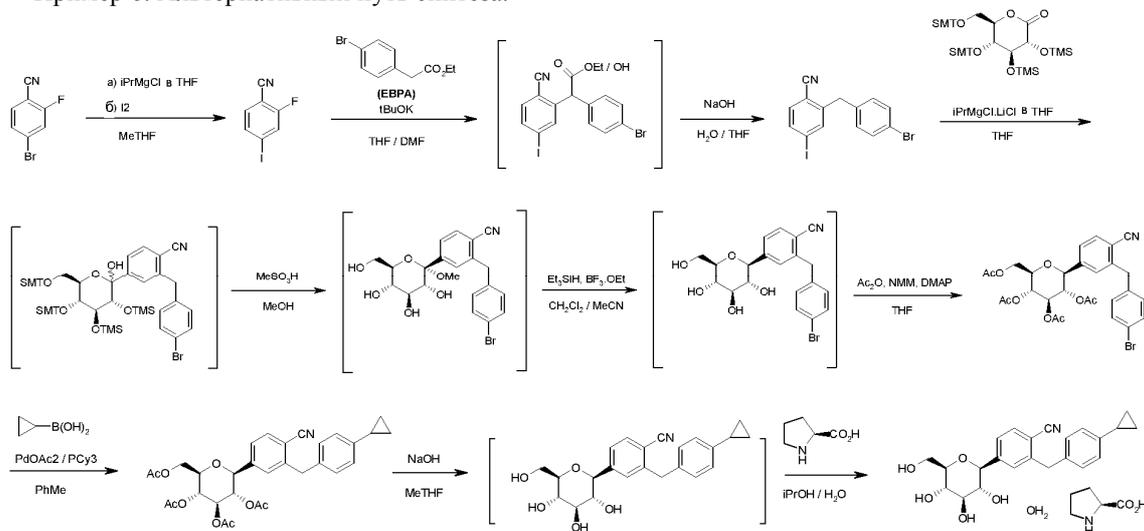
Пример 4а повторяли, используя промежуточное соединение I8 (Hal = F, X = Br). Суммарный выход составил 47% и чистота промежуточного соединения составила >90%.

Пример 5. Приготовление промежуточного соединения I7.

Промежуточное соединение I7 приготавливали путем смешивания бромиды циклопропилмагния (1,0 экв.), хлорида цинка (1,3 экв.) и этил 2-(4-бромфенил)ацетата (1,0 экв.) в присутствии трифенилфос-

фина (0,06 экв.) и ацетата палладия(II) (0,05 экв.) в тетрагидрофуране при температуре 50°C. При осуществлении экстрагирующей обработки с использованием этилацетата и воды получали неочищенный продукт, который очищали путем дистилляции. Выход 70%. Чистота >97,0%.

Пример 6. Альтернативный путь синтеза.



Сокращения:

iPrMgCl = хлорид изопропилмагния; I2 = йод; THF = тетрагидрофуран; MeTHF = 2-метилтетрагидрофуран; tBuOK = трет-бутоксид калия; DMF = диметилформамид; NaOH = гидроксид натрия; iPrMgCl·LiCl = хлорид изопропилмагния хлорид лития; TMS = тетраметилсилан; MeSO<sub>3</sub>H = метансульфовая кислота; MeOH = метанол; Et<sub>3</sub>SiH·BF<sub>3</sub>·OEt = эфират трехфтористого бора; Ac<sub>2</sub>O = уксусный ангидрид; NMM = N-метилморфолин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; Ac = ацетил; PdOAc<sub>2</sub> = ацетат палладия(II); PCy<sub>3</sub> = трициклогексилфосфин; PhMe = толуол; iPrOH = изопропанол.

Альтернативно, конечное промежуточное соединение FI может быть синтезировано путем встраивания циклопропильного компонента на последней стадии синтеза, как показано на схеме выше. Вместо применения соединения 2, можно использовать соответствующий арилбромйодбензонитрил. Арилбромйодбензонитрил может быть приготовлен путем нуклеофильного ароматического замещения/декарбоксилирующего связывания между 2-фтор-4-йодбензонитрилом и этил-4-бромфенилацетатом. После этого арилбромйодбензонитрил можно подвергать аналогичной последовательности химических взаимодействий реакции обмена галоген-металл/присоединения лактона/кислого метанола/восстановления/ацетилирования. Затем, при необходимости, для встраивания циклопропильного компонента выделенного продукта из этой последовательности с помощью реакции, катализируемой переходным металлом, с подходящими видами циклопропила, такими как циклопропилбороновая кислота, получая конечное промежуточное соединение FI.

Более подробно, 2-фтор-4-бромбензонитрил подвергают реакции с хлоридом изопропилмагния и йодом, получая 2-фтор-4-йодбензонитрил. Затем такое полученное промежуточное соединение связывают с этил-4-бромфенилацетатом и затем декарбоксилируют, получая 2-(4-бромбензил)-4-йодбензонитрил. После этого 2-(4-бромбензил)-4-йодбензонитрил подвергают реакции с промежуточным соединением "I2" [PG = триметилсилил (TMS)] и восстанавливают и ацетируют в последовательности химического синтеза реакции обмена галоген-металл/присоединения лактона/кислого восстановления/ацетилирования, аналогично описанному и заявленному в настоящей заявке способу приготовления конечного промежуточного соединения (FI), стадии (б) и (в), с задействованием промежуточных соединений I3, I4 и I5, несущих бромное замещение вместо показанного циклопропильного замещения на дистальном бензильном компоненте. После окончания этой последовательности химического синтеза, циклопропильный компонент встраивают в соответствующий бромсодержащий аналог конечного промежуточного соединения (FI) с помощью реакции, катализируемой переходным металлом, с подходящими видами циклопропила, такими как циклопропилбороновая кислота, получая конечное промежуточное соединение (FI). Затем конечное промежуточное соединение (FI) подвергают способу приготовления кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), как описано и заявлено в настоящей заявке.

Ссылки.

- (1) WO 2007/093610.
- (2) WO 2007/128749.
- (3) WO 2014/016381.
- (4) Li-Yuan Bao и др., Chem. Commun. 2015, 32: 6884-6900.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения конечного промежуточного соединения (FI), который включает следующие стадии:

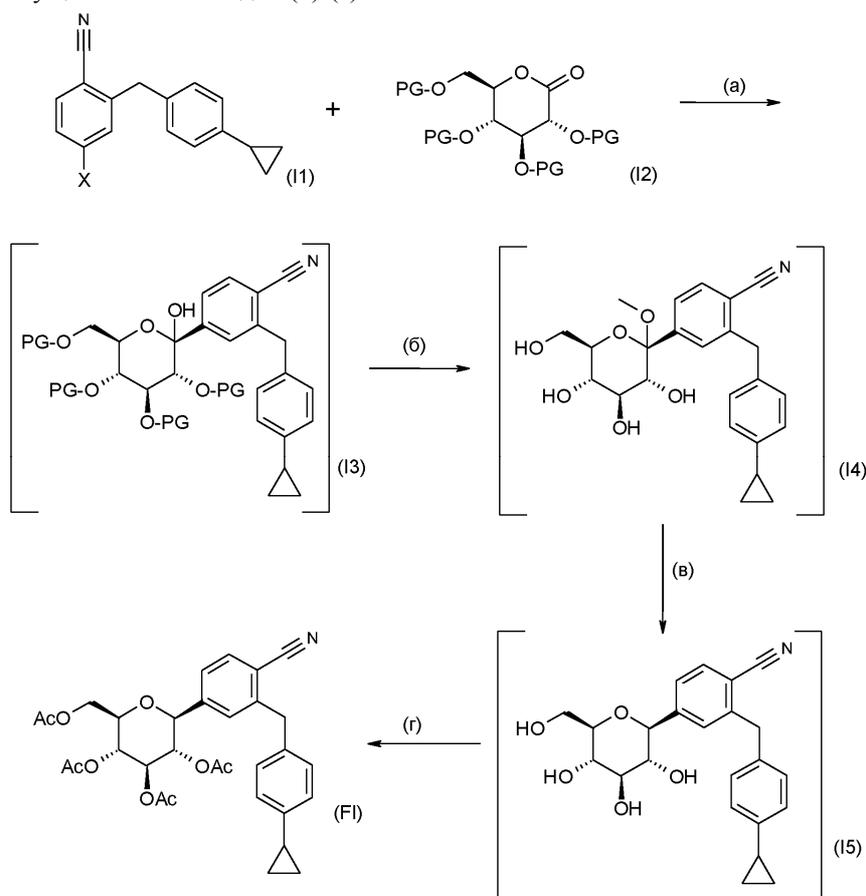
(а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой I, по меньшей мере с одним агентом металлирования, и последующее добавление продукта реакции такого металлирования к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную группу, получая промежуточное соединение I3;

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

(в) восстановление промежуточного соединения I4 с восстановителем, получая промежуточное соединение I5;

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

где все промежуточные соединения I3, I4 и I5 не выделяют и/или очищают перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б)-(г) соответственно



2. Способ по п.1, где на стадии (а) агентом металлирования является реактив Турбо-Гриньяра, представляющий собой  $iPrMgCl \cdot LiCl$ , а PG представляет собой триметилсиллил (TMS), и на стадии (в) восстановителем является силан или предпочтительно триэтилсилан.

3. Способ получения конечного промежуточного соединения (FI), который включает следующие стадии:

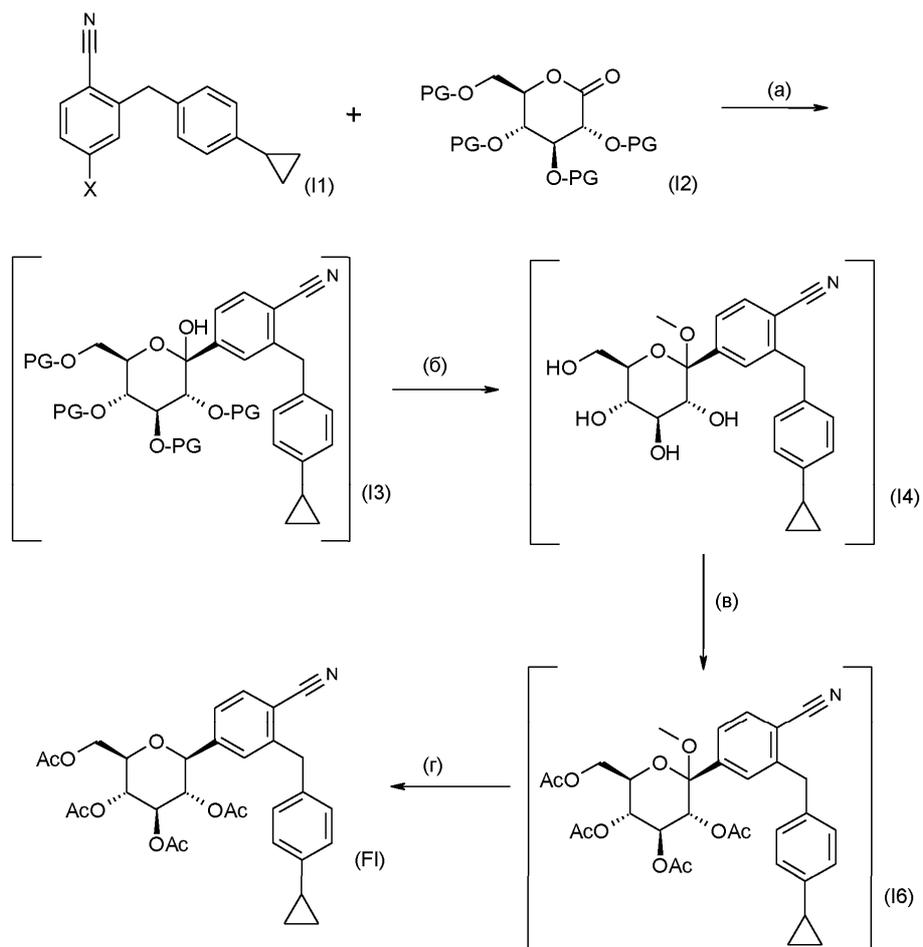
(а) взаимодействие промежуточного соединения I1, где X представляет собой I, по меньшей мере с одним агентом металлирования, и последующее добавление продукта реакции такого металлирования к промежуточному соединению I2, где PG представляет собой защитную группу, получая промежуточное соединение I3;

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

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

(г) восстановление промежуточного соединения I6 с восстановителем, получая конечное промежуточное соединение FI;

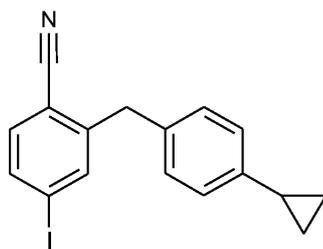
где все промежуточные соединения I3, I4 и I6 не выделяют и/или очищают перед дальнейшей обработкой, то есть осуществлением стадий (б)-(г) соответственно



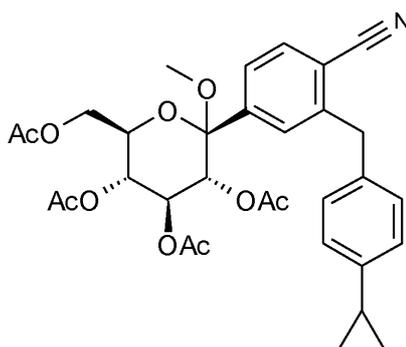
4. Способ по п.3, где на стадии (а) агентом металлизации является реактив Турбо-Гриньяра, представляющий собой  $iPrMgCl \cdot LiCl$ , а PG представляет собой триметилсилил (TMS), и на стадии (г) восстановителем является силан или предпочтительно триэтилсилан.

5. Способ по одному из пп.1-4, где PG представляет собой триметилсилил (TMS).

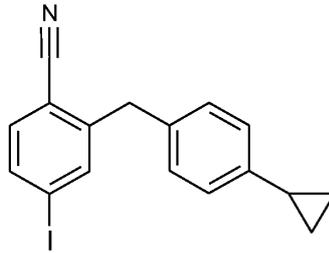
6. Промежуточное соединение (2), представляющее собой  
(2)



7. Промежуточное соединение (8), представляющее собой  
(8)

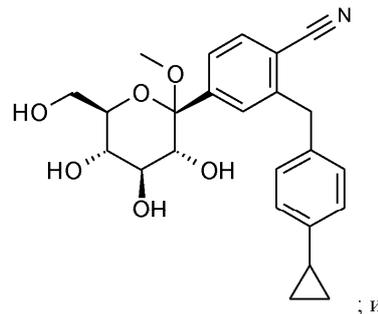
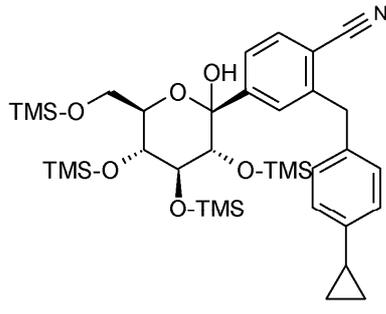


8. Применение промежуточного соединения (2), представляющего собой

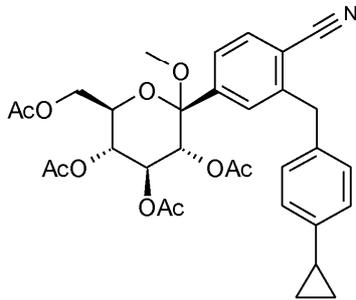


для получения конечного промежуточного соединения (FI) в соответствии со способом по одному из пп.1-5.

9. Применение промежуточного соединения (5), (6) или (8), представляющего собой

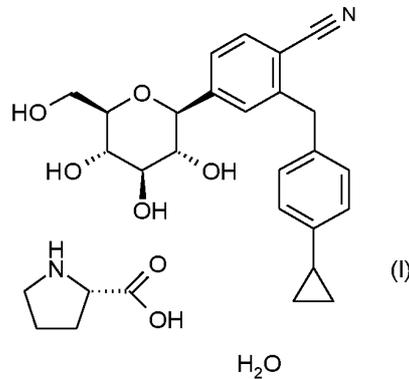


(8)



соответственно, для получения конечного промежуточного соединения (FI) в соответствии со способом по одному из пп.1-5.

10. Способ получения кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола L-пролина в соответствии с формулой (I)



включающий следующие стадии:

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

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

(в) после этого 2-(4-бромбензил)-4-йод-бензонитрил подвергают реакции с промежуточным соединением "I2" [PG = триметилсилил (TMS)] и восстанавливают и ацетируют в последовательности химического синтеза

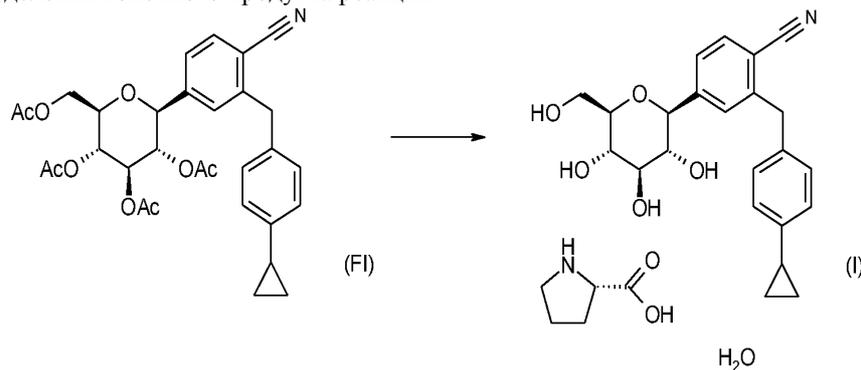
реакции обмена галоген-металл/присоединения лактона/кислого восстановления/ацетилирования по п.1, стадии (б) и (в), с задействованием промежуточных соединений I3, I4 и I5, несущих бромное замещение вместо показанного циклопропильного замещения на дистальном бензильном компоненте;

(г) после этого циклопропильный компонент встраивают в соответствующий бромный аналог конечного промежуточного соединения (FI) с помощью реакции, катализируемой переходным металлом, с циклопропилбороновой кислотой, получая конечное промежуточное соединение (FI);

(д) затем конечное промежуточное соединение (FI) превращают в кристаллическое соединение моногидрат 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола L-пролина в соответствии с формулой (I), осуществлением следующих стадий (А) и (Б):

(А) деацетилирование конечного промежуточного соединения (FI);

(Б) образование кристаллического соединения в соответствии с формулой (I) путем взаимодействия деацетилированного конечного промежуточного соединения со стадии (А) с L-пролином и водой для обеспечения выделения конечного продукта реакции



11. Способ по п.10, где стадия деацетилирования (А) включает следующие стадии:

(A1) взаимодействие конечного промежуточного соединения (FI), растворенного по меньшей мере в одном органическом растворителе, предпочтительно в метилтетрагидрофуране (MeTHF), в присутствии основания, предпочтительно в присутствии NaOH, и воды; и

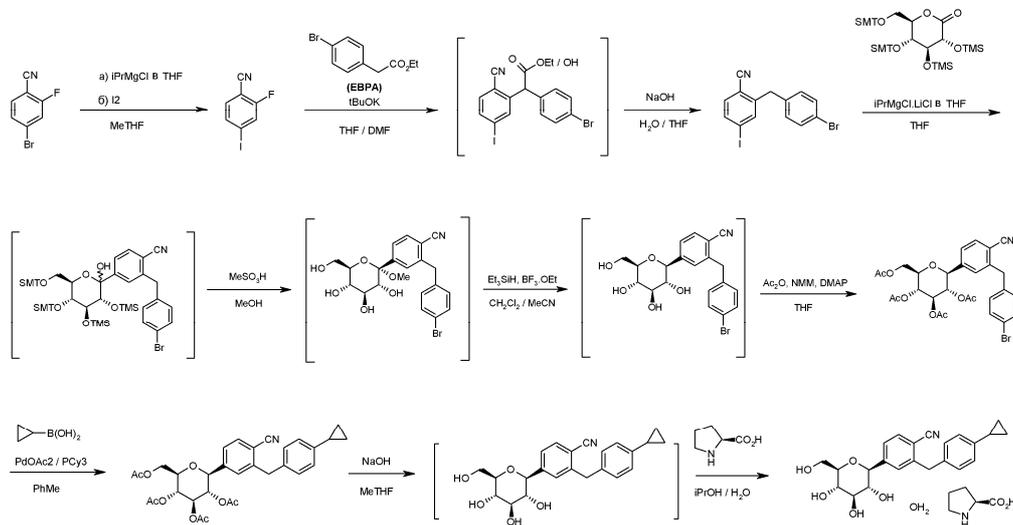
(A2) необязательно, замена по меньшей мере одного органического растворителя органической фазы, используемого на стадии (A1), предпочтительно метилтетрагидрофурана (MeTHF), по меньшей мере на один отличающийся органический растворитель, предпочтительно на 2-пропанол, и необязательно добавление воды.

12. Способ по п.10, где стадия (Б) образования кристаллического соединения дополнительно включает следующие стадии:

(B1) добавление L-пролина, который растворен по меньшей мере в одном отличающемся органическом растворителе, предпочтительно в 2-пропанол, и воде, к смеси вода-органическая фаза, предпочтительно к смеси 2-пропанола и воды, используемой на стадии (A1) или необязательно стадии (A2), и инкубирование такой реакционной смеси; и

(B2) выделение кристаллического соединения моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола L-пролина в соответствии с формулой (I) из реакционной смеси со стадии (B1).

13. Способ по одному из пп.10-12, включающий стадии в соответствии со следующим путем синтеза



где вышеуказанные сокращения имеют следующие значения:

iPrMgCl = хлорид изопропилмагния; I<sub>2</sub> = йод; THF = тетрагидрофуран; MeTHF = 2-метилтетрагидрофуран; tBuOK = трет-бутоксид калия; DMF = диметилформамид; NaOH = гидроксид натрия; iPrMgCl·LiCl = хлорид изопропилмагния хлорид лития; TMS = триметилсилил; MeSO<sub>3</sub>H = метансульфоная кислота; MeOH = метанол; Et<sub>3</sub>SiH = триэтилсилан; BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O = эфират трехфтористого бора; Ac<sub>2</sub>O = уксусный ангидрид; NMM = N-метилморфолин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; Ac = ацетил; PdOAc<sub>2</sub> = ацетат палладия(II); PCy<sub>3</sub> = трициклогексилфосфин; PhMe = толуол; iPrOH = изопропанол.

