

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292420 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.05.31

(51) Int. Cl. C07D 303/32 (2006.01)  
C07D 303/36 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2017.06.29

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕПТИДНОГО ЭПОКСИКЕТОНОВОГО ИНГИБИТОРА  
ИММУНОПРОТЕАСОМЫ И ЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

(31) 62/356,178

(32) 2016.06.29

(33) US

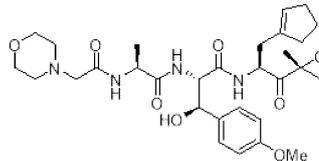
(62) 201990157; 2017.06.29

(71) Заявитель:  
КЕЗАР ЛАЙФ САЙНСИЗ (US)

(72) Изобретатель:  
Джонсон Генри, Далзил Шон,  
Макминн Дастин (US)

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

(57) В изобретении описаны способы получения [(2S,3R)-N-[(2S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(2R)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопропан-2-ил]-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-[(2S)-2-[2-(морфолин-4-ил)ацетиламино]пропанамида]пропанамида (соединение "G")



и его предшественников.

202292420

A1

A1

202292420

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕПТИДНОГО ЭПОКСИКЕТОНОВОГО ИНГИБИТОРА  
ИММУНОПРОТЕАСОМЫ И ЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ**

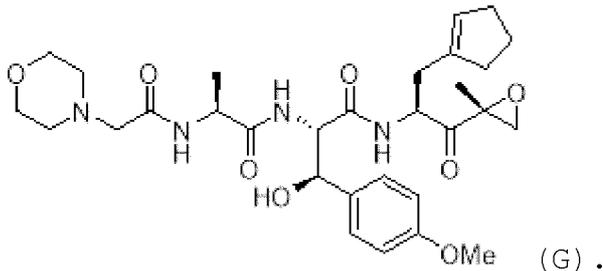
**УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**Область техники**

[0001] Описание относится к способам и процессам получения (2*S*, 3*R*)-*N*-[(2*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(2*R*)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопропан-2-ил]-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-[(2*S*)-2-[2-(морфолин-4-ил)ацетиамидо]пропанамидо]пропанамида и его предшественников.

**Описание уровня техники**

[0002] Соединение, (2*S*, 3*R*)-*N*-[(2*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(2*R*)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопропан-2-ил]-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-[(2*S*)-2-[2-(морфолин-4-ил)ацетиамидо]пропанамидо]пропанамида (соединение «G»), полезно в качестве ингибитора иммунопротеасомы:



[0003] У эукариотов разрушение белка преимущественно опосредуется путем убиквитинового метаболического пути, по которому белки, предназначенные для разрушения, лигируются 76 аминокислотным полипептидом убиквитином. Однажды помеченные, убиквитинированные белки затем служат субстратами для 26*S* протеасомы, мультикаталитической протеазы, которая расщепляет белки на короткие пептиды благодаря действию трех основных протеолитических активностей. Несмотря на общую функцию внутриклеточного белкового обмена, протеасом-опосредованное разрушение также играет ключевую роль во многих процессах, таких как представление антигена класса I главного комплекса гистосовместимости (МНС), апоптоз, регуляция роста клеток, активация NF-κB, процессирование антигена и трансдукция провоспалительных сигналов.

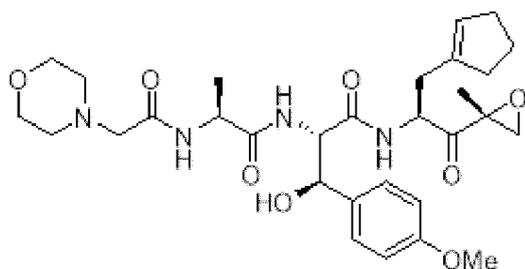
[0004] Протеасома 20S представляет собой мультикаталитический комплекс протеаз 700 кДа цилиндрической формы, состоящий из 28 субъединиц, организованных в четыре кольца. У дрожжей и других эукариотов, 7 различных  $\alpha$ -субъединиц образуют внешние кольца, а 7 различных  $\beta$ -субъединиц составляют внутренние кольца.  $\alpha$ -субъединицы служат сайтами связывания регуляторных комплексов 19S (PA700) и 1 IS (PA28), а также физическим барьером для внутренней протеолитической камеры, образованной двумя кольцами  $\beta$ -субъединиц. Таким образом, считается, что *in vivo* протеасома существует в виде частицы 26S («протеасома 26S»). Эксперименты *in vivo* показали, что ингибирование формы протеасомы 20S можно легко соотнести с ингибированием протеасомы 26S. Расщепление аминоконцевых последовательностей  $\beta$ -субъединиц во время образования частиц действует на аминоконцевые остатки треонина, которые служат каталитическими нуклеофилами. Таким образом, субъединицы, ответственные за каталитическую активность в протеасомах, имеют аминоконцевой нуклеофильный остаток, и эти субъединицы относятся к семейству N-концевых нуклеофильных (Ntn) гидролаз (где нуклеофильный N-концевой остаток представляет собой, например, Cys, Ser, Thr и другие нуклеофильные фрагменты). Это семейство включает, например, пенициллин G ацилазу (PGA), пенициллин V ацилазу (PVA), глутамин PRPP амидотрансферазу (GAT) и бактериальную гликозиласпарагиназу. В дополнение к повсеместно экспрессируемым  $\beta$ -субъединицам у высших позвоночных также имеется три  $\beta$ -субъединицы, индуцируемые интерфероном- $\gamma$  (LMP7, LMP2 и MECL1), которые заменяют их нормальные аналоги, B5, B1 и B7, соответственно, изменяя каталитическую активность протеасомы. Благодаря использованию различных пептидных субстратов для эукариота протеасомы 20S были определены три основные протеолитические активности: химотрипсиноподобная активность (CT-L), которая расщепляет после крупных гидрофобных остатков; трипсиноподобная активность (TL), которая расщепляет после основных остатков; и пептидилглутамилпептидная гидролизующая активность (PGPH),

которая расщепляет после кислотных остатков. Две дополнительные менее охарактеризованные активности были также приписаны протеасоме: активность BrAAP, которая расщепляет после аминокислот с разветвленной цепью; и активность SNAAP, которая расщепляет после небольших нейтральных аминокислот. Основные протеолитические активности протеасомы, по-видимому, приносятся различными каталитическими сайтами, начиная с ингибиторов, точечные мутации в  $\beta$ -субъединицах и обмен индуцируемыми  $\gamma$ -интерфероном  $\beta$ -субъединицами изменяют эти активности в различной степени.

[0005] РСТ публикация № WO 2014/152134, которая включена в данный документ посредством ссылки, описывает трипептидные эпокси-иммунопротеасомные ингибиторы, такие как соединение G, и способы их мелкомасштабного синтеза. Однако крупномасштабный синтез трипептидных эпокси-иммунопротеасомных ингибиторов, таких как соединение G, необходим для коммерческого развития.

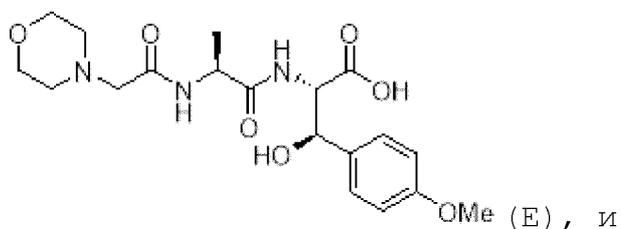
#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В одном из аспектов, изобретение предлагает способ получения (2*S*, 3*R*)-*N*-[(2*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(2*R*)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопропан-2-ил]-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-[(2*S*)-2-[2-(морфолин-4-ил)ацетиамидо]пропанамидо]пропанамида (соединение «G»)

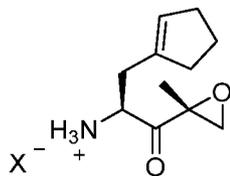


включающий:

- (a) смешивание основания третичного амина и суспензии:
- (i) (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетиамидо)-пропанамидо)пропановая кислота (соединение «E»):



(ii) (*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((*R*)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксoproпан-2-аминиевой соли (соединение «F»):



(F), где  $X^-$  представляет собой противоион; в апротонном растворителе с образованием смеси; и

(б) смешивание конденсирующего агента и смеси стадии (а) с образованием соединения G;

причем температуру каждой стадии смешивания поддерживают на уровне от  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

[0007] В некоторых вариантах реализации,  $X^-$  выбирают из группы, состоящей из тозилата, трифлата, ацетата, нафталинсульфоната, 4-нитробензолсульфоната, сульфата, метилсульфата, нитрата, фторида, хлорида, бромида и их комбинаций. В некоторых случаях,  $X^-$  представляет собой тозилат, нафталинсульфонат или 4-нитробензолсульфонат. Например,  $X^-$  представляет собой тозилат.

[0008] В различных вариантах реализации, апротонный растворитель выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила («ACN»), дихлорметана («ДХМ»), тетрагидрофурана («ТГФ»), диметилацетамида («DMAc»), этилацетата («EtOAc»), изопрпилацетата («iPrOAc»), диметилформаида («DMFA») и их комбинаций. Например, апротонный растворитель может быть ДХМ.

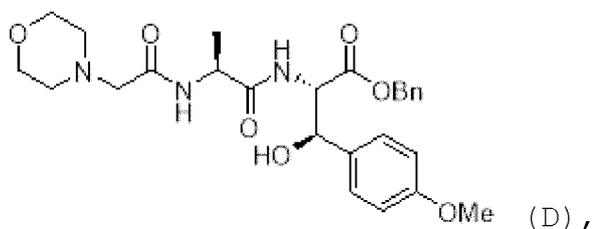
[0009] В некоторых случаях, основание третичного амина выбирают из группы, состоящей из *N,N*-диизопропилэтиламина («DIPEA»), триэтиламина («TEA»), *N*-метилморфолина («NMM»), 2,2,6,6 тетраметилпиперидина («TMP»), 2,4,6-триметилпиридина («коллидин») и их комбинаций. Например, основание третичного амина может включать DIPEA. В различных случаях, молярное соотношение основания третичного амина к соединению E находится

в диапазоне от 1:1 до 4:1.

[0010] В некоторых вариантах реализации, конденсирующий агент включает карбодиимидный реагент, фосфониевый реагент, урониевый реагент, иммониевый реагент, имидазолиевый реагент, фосфорорганический реагент, хлорангидридный реагент, хлорформиатный реагент или пиридиниевый реагент. В различных вариантах реализации, урониевый реагент выбирают из группы 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазол[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат («НATU»), О-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат («НBTU») и их комбинаций. Например, урониевый реагент может представлять собой NATU. В некоторых случаях, молярное соотношение конденсирующего агента к соединению Е составляет 1 к 1. Конденсирующий реагент дополнительно содержит конденсирующую добавку. В некоторых вариантах реализации, конденсирующую добавку выбирают из группы, состоящей из бензотриазола, дикарбосимида, сукцинимида и их комбинаций. В различных вариантах реализации, конденсирующую добавку выбирают из группы, состоящей из *N*-гидроксисукцинимида («HOSu»), *N*-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбосимида («HONB»), 1-гидроксибензотриазола («HOBt»), 6-хлор-1-гидроксибензотриазола («Cl-HOBt»), 1-гидрокси-7-азабензотриазола («HOAt») и их комбинаций.

[0011] В различных случаях, температуру каждой стадии смешивания поддерживают на уровне от -15 °С до 25 °С. В некоторых случаях, смешивание на стадии (а) включает перемешивание смеси в течение до 10 минут. В различных вариантах реализации, смешивание на стадии (б) включает перемешивание в течение до двух часов. В некоторых вариантах реализации соединение G промывают одним или несколькими из следующих компонентов: вода, одноосновный фосфат калия, бикарбонат натрия и сульфат натрия.

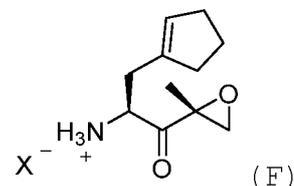
[0012] В различных вариантах реализации, соединение Е получают путем смешивания восстановителя и бензил (2*S*,3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетиамидо)пропанамидо)пропаноата (соединение «D»)



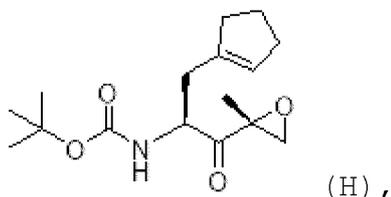
с образованием соединения Е. В некоторых случаях восстановитель выбирают из группы, состоящей из  $H_2$ , Pd/C;  $H_2$ , Pd(OH)<sub>2</sub>/C; Li; Na; литий-4,4'-ди-трет-бутилбифенил («Li DTBVP») и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации смешивание восстановителя и соединения D происходит в атмосфере азота. Смешивание восстановителя и соединения D может происходить до 4 часов. Кроме того, смешивание может происходить при температуре в диапазоне от 10 °С до 20 °С. В различных случаях, получение соединения Е дополнительно включает одну или несколько стадий из следующих: фильтрование соединения Е через диатомит; промывание соединения Е; и кристаллизация соединения Е с ТГФ и водой.

[0013] Другой аспект изобретения описывает способ получения (S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-

оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «F») включающий:



(а) смешивание трифторуксусной кислоты («ТФУ») и трет-бутил-((S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение «Н»):



в апротонном растворителе при температуре в диапазоне от -5 °С до 5 °С с образованием смеси;

(б) концентрирование смеси; и

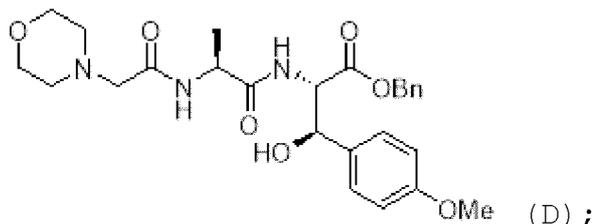
(в) смешивание кислоты и концентрированной смеси со стадии (б) при температуре в диапазоне от -5 °С до 5 °С с образованием соединения F,

где  $X^-$  представляет собой конъюгат кислоты.

[0014] В некоторых вариантах реализации, кислоту выбирают из группы, состоящей из *p*-толуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, 4-нитробензолсульфоновой кислоты, сульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, азотной кислоты, HF, HCl, HBr и их комбинаций. Например, кислота может быть выбрана из группы, состоящей из толуолсульфоновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, 4-нитробензолсульфоновой кислоты и их комбинаций. В некоторых случаях молярное соотношение кислоты к соединению Н составляет 1 к 1. В различных случаях молярное соотношение ТФУ к соединению Н составляет 8 к 1. В различных вариантах реализации апротонный растворитель на стадии (а) выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила («ACN»), дихлорметана («ДХМ»), тетрагидрофурана («ТГФ»), диметилацетамида («DMAc»), метил-трет-бутилового эфира («МТБЕ»), изопропилового эфира («IPE») и их комбинаций. Например, апротонный растворитель может включать ДХМ. В некоторых случаях температура на стадии (а), стадии (в) или в обоих случаях составляет 0 °С. В различных случаях смесь стадии (б) концентрируют при температуре в диапазоне от 15 °С до 25 °С. В различных вариантах реализации смешивание на стадии (а) включает перемешивание в течение 2 часов. В некоторых случаях смешивание на стадии (в) включает перемешивание в течении 10-12 часов. В некоторых вариантах реализации концентрированную смесь стадии (б) дополнительно промывают полярным апротонным растворителем при температуре в диапазоне от 15 °С до 25 °С. Подходящие полярные апротонные растворители включают диэтиловый эфир, тетрагидрофуран («ТГФ»), ацетонитрил («ACN»), метил-трет-бутиловый эфир («МБТЕ»), изопропиловый эфир («IPE») и их комбинации. Например, полярный апротонный растворитель может включать МБТЕ. В некоторых случаях, способ дополнительно включает одну или несколько из следующих стадий: фильтрацию соединения F, промывание соединения F полярным апротонным растворителем, и высушивание

соединения F. Полярный апротонный растворитель для промывания соединения F может быть выбран из группы, состоящей из диэтилового эфира, тетрагидрофурана («ТГФ»), ацетонитрила («АСН»), метил-*трет*-бутилового эфира («МВТЕ»), изопропилового эфира («ІРЕ») и их комбинаций.

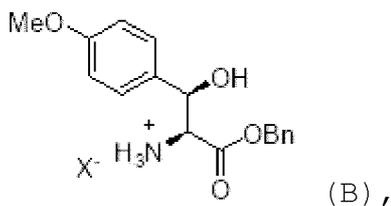
[0015] Еще один аспект изобретения описывает способ получения бензил (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетиламино)пропанамидо)пропаноата (соединение «D»)



включающий:

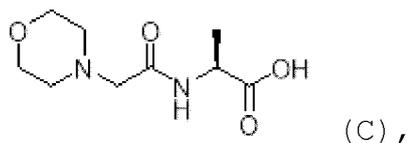
(a) смешивание основания третичного амина и суспензии:

(i) (2*S*, 3*R*)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «B»):



где X<sup>-</sup> представляет собой противоион; и

(ii) (2-морфолиноацетил)-L-аланина (соединение «C»):



в апротонном растворителе с образованием смеси; и

(б) смешивание конденсирующего агента и смеси стадии (а) с образованием соединения D;

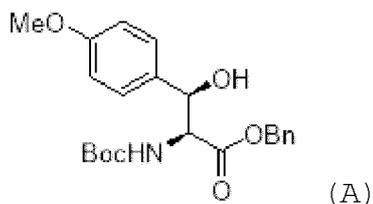
причем температуру каждой стадии смешивания поддерживают на уровне от -5 °С до 5 °С.

[0016] В некоторых вариантах реализации X<sup>-</sup> выбирают из группы, состоящей из тозилата, трифлата, ацетата, нафталинсульфоната, 4-нитробензолсульфоната, сульфата, метилсульфата, нитрата, фторида, хлорида, бромида и их комбинаций. Например, X<sup>-</sup> может быть хлоридом. В некоторых случаях

апротонный растворитель выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила («АСN»), дихлорметана («ДХМ»), тетрагидрофурана («ТГФ»), диметилацетамида («DMAc») и их комбинаций. Например, апротонный растворитель может включать АСN. В различных вариантах реализации основание третичного амина выбирают из группы, состоящей из *N,N*-диизопропилэтиламина («DIPEA»), триэтиламина («TEA»), *N*-метилморфолина («NMM»), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина («TMP»), 2,4,6-триметилпиридина («коллиндин») и их комбинаций. Например, основание третичного амина может включать DIPEA. В различных случаях конденсирующий агент включает карбодиимидный реагент, фосфониевый реагент, урониевый реагент, иммониевый реагент, имидазолиевый реагент, фосфорорганический реагент, хлорангидридный реагент, хлорформиатный реагент или пиридиниевый реагент. В некоторых вариантах реализации урониевый реагент выбирают из группы 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат («HATU»), O-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU) и их комбинаций. Например, урониевый реагент может включать HATU. В некоторых вариантах реализации молярное соотношение конденсирующего агента к соединению В составляет 1 к 1. В различных вариантах реализации конденсирующий реагент дополнительно включает конденсирующую добавку. Конденсирующая добавка может быть выбрана из группы, состоящей из бензотриазола, дикарбосимида, сукцинимида и их комбинаций. Например, связывающий реагент может быть выбран из группы, состоящей из *N*-гидроксисукцинимида («HOSu»), *N*-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбосимида («HONB»), 1-гидроксибензотриазола («HOBT»), 6-хлор-1-гидроксибензотриазола («Cl-HOBT»), 1-гидрокси-7-азабензотриазола («HOAt») и их комбинации. В некоторых случаях температура каждой стадии смешивания поддерживается на уровне от -5 °C до 5 °C. В некоторых вариантах реализации, смешивание на стадии (б) включает смешивание частей конденсирующего агента со смесью со стадии (а) в течение 30 минут. В различных случаях, смешивание на стадии (б) включает перемешивание в течение 2 часов. В некоторых

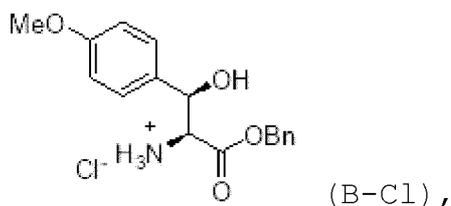
вариантах реализации способ дополнительно включает промывание соединения D одним или несколькими из следующих компонентов: вода, изопропилацетат, одноосновный фосфат калия, бикарбонат натрия, сульфат натрия, и ТГФ.

[0017] Соединение В может быть получено путем смешивания (i) кислоты и (ii) бензил(2*S*,3*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропаноата (соединение «А»):



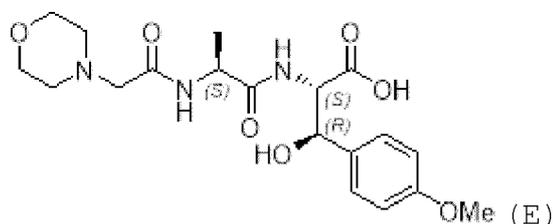
в полярном апротонном растворителе с образованием соединения В. В некоторых вариантах реализации кислоту выбирают из группы, состоящей из *p*-толуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, 4-нитробензолсульфоновой кислоты, сульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, азотной кислоты, HF, HCl, HBr и их комбинации. Например, кислота может включать трифторуксусную кислоту или HCl. В некоторых вариантах реализации полярный апротонный растворитель выбирают из группы, состоящей из этилацетата, N-метилпирролидона («NMP»), тетрагидрофурана («ТГФ»), ацетона, диметилформамида («DMFA»), ацетонитрила («ACN»), диметилсульфоксида («DMSO»), дихлорметана («ДХМ») и их комбинаций. Например, полярный апротонный растворитель может включать этилацетат, ДХМ или их комбинации. В некоторых случаях, стадия смешивания включает перемешивание при температуре в диапазоне от 15 °C до 25 °C. Способ может дополнительно включать фильтрование соединения В, высушивание соединения В или обе стадии.

[0018] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается кристаллическая форма хлоридной соли (2*S*,3*R*)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминия (соединение «В-Cl»)



характеризующейся порошковой рентгенограммой, включающей пики при 4,6, 9,2, 13,8, 18,5 и  $32,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$  при использовании  $\text{Cu K}\alpha$  излучения.

[0019] Еще один аспект изобретения предлагает кристаллическую форму (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетиамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (соединение «E»):



характеризующуюся порошковой рентгенограммой, включающей пики при 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9, 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7 и  $29,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$  при использовании  $\text{Cu K}\alpha$  излучения.

[0020] Еще один аспект изобретения предлагает кристаллическую форму (*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((*R*)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «F»):



где  $\text{X}^-$  представляет собой тозилат, характеризующуюся порошковой рентгенограммой, включающей пики при 6,8, 7,1, 7,4, 14,2, 14,8, 17,0, 17,5, 17,8, 18,5, 18,7, 20,1, 20,3, 23,0, 23,6, 24,5, 29,3 и  $31,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$  при использовании  $\text{Cu K}\alpha$  излучения.

[0021] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны для специалиста в данной области техники из обзора следующего

подробного описания. Хотя способы, описанные в данном документе, допускают варианты реализации в различных формах, описание в дальнейшем включает конкретные варианты реализации с пониманием того, что описание является иллюстративным, и не ограничивает изобретение конкретными вариантами реализации, описанными в данном документе.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0022] ФИГ. 1 изображает кривую характеристической дифференциальной сканирующей калориметрии («ДСК») (2S,3R)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «В»).

[0023] ФИГ. 2 изображает характеристическую термограмму ДСК для (2S,3R)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((S)-2-(2-морфолиноацетамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (соединение «Е»).

[0024] ФИГ. 3 изображает данные характеристического термогравиметрического анализа («ТГА») для соединения Е.

[0025] ФИГ. 4 изображает характеристическую порошковую рентгенограмму («XRPD») для соединения Е.

[0026] ФИГ. 5 изображает характеристическую термограмму ДСК для тозилатной соли (S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «F»).

[0027] ФИГ. 6 изображает данные характеристического термогравиметрического анализа («ТГА») для тозилатной соли соединения F.

[0028] ФИГ. 7 изображает характеристическую термограмму ДСК для соли нафталинсульфоновой кислоты и соединения F.

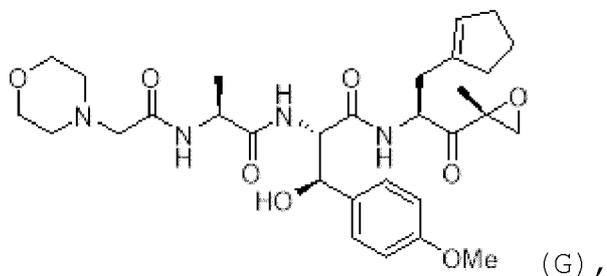
[0029] ФИГ. 8 изображает данные характеристического термогравиметрического анализа («ТГА») для соли нафталинсульфоновой кислоты и соединения F.

[0030] ФИГ. 9 изображает характеристическую рентгенограмму тозилатной соли соединения F.

[0031] ФИГ. 10 изображает дифракцию рентгеновских лучей на монокристалле («XRD») тозилатной соли соединения F.

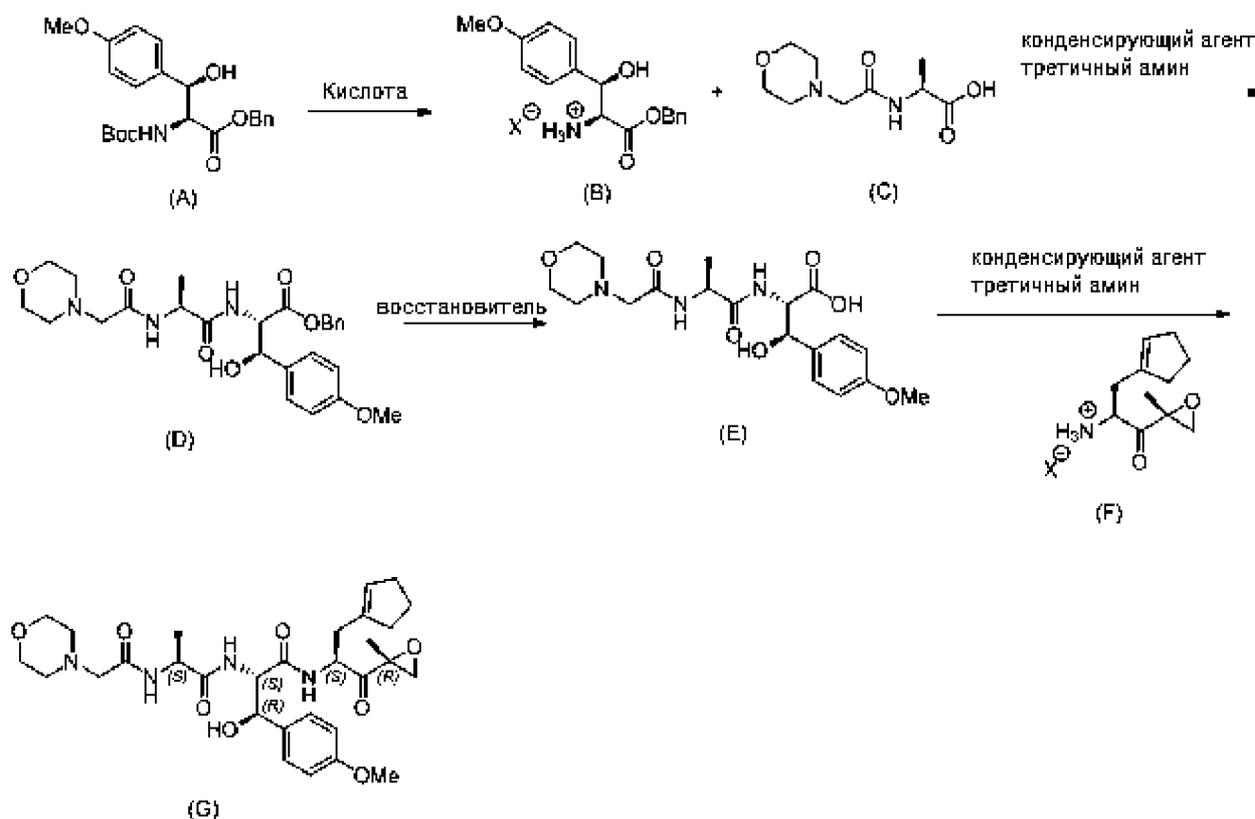
#### **ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ**

[0032] В данном документе описан способ получения (2*S*,3*R*)-*N*-[(2*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(2*R*)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопропан-2-ил]-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-[(2*S*)-2-[2-(морфолин-4-ил)ацетиламино]пропанамида]пропанамида (соединение «G»):



и его предшественников, и в некоторых случаях, способ предназначен для крупномасштабного получения соединения G. Общая схема получения соединения G показана на Схеме 1 ниже.

Схема 1.



Оптическая чистота соединения G контролируется во время синтеза качеством исходных материалов и специфических реагентов, используемых для превращений.

[0033] Соединения, описанные в данном документе, могут быть идентифицированы либо по их химической структуре и/или

химическому названию в данном документе. Когда химическая структура и химическое название конфликтуют, химическая структура является определяющей для идентификации соединения

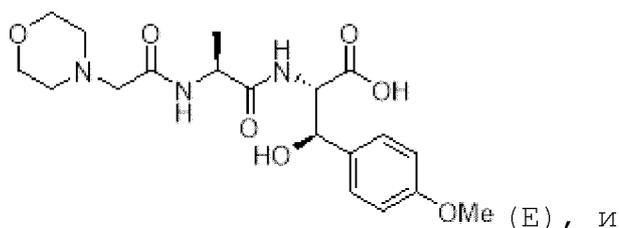
[0034] Если не указано иное, термины и сокращения, используемые в данном описании, включают в себя нормальное и традиционное значение в соответствующей области.

[0035] Поскольку вклад настоящего описания не ограничивается конкретными вариантами реализации или аспектами, описанными в данном документе, описание предоставляет специалисту в данной области техники дополнительные варианты реализации, включающие изменения и модификации для адаптации к различным применениям и условиям. Например, изменения и модификации материалов, способов синтеза или методик, описанных в данном документе, будут очевидны для специалиста в данной области.

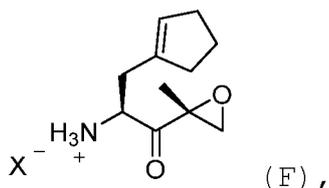
[0036] Диапазоны, используемые в данном документе для физических свойств, таких как молекулярный вес, или химических свойств, таких как химические формулы, все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты реализации в них предназначены для включения.

#### Получение соединения G

[0037] В одном из аспектов, в настоящем документе предлагается способ получения соединения G. Соединение G может быть получено в две стадии - стадия (а) и стадия (б). На стадии (а) смесь образуется путем смешивания основания третичного амина и суспензии, которая включает: (i) (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-(*S*)-2-(2-морфолино-ацетамидо)пропановую кислоту (соединение «Е»):



(ii) (*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((*R*)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-аминиевую соль (соединение «F»):



где  $X^-$  представляет собой противоион в апротонном растворителе с образованием смеси. На стадии (б), смесь со стадии (а) и конденсирующий агент смешивают вместе при температуре в диапазоне от около  $-20$  °С до около  $25$  °С с образованием соединения G.

**[0038]** Противоион ( $X^-$ ) может быть любым анионом, способным образовывать ионную связь с аммониевой группой соединения F. В некоторых вариантах реализации,  $X^-$  выбирают из группы, состоящей из тозилата, трифлата, ацетата, нафталинсульфоната, 4-нитробензолсульфоната, сульфата, метилсульфата, нитрата, фторида, хлорида, бромида и их комбинаций. В некоторых случаях  $X^-$  может быть тозилатом, нафталинсульфонатом, или 4-нитробензолсульфонатом. Например,  $X^-$  может быть тозилатом.

**[0039]** Апротонный растворитель может представлять собой любой апротонный растворитель (или смесь растворителей), в котором может протекать реакция нуклеофильного замещения ацилом между соединениями E и F. Подходящие апротонные растворители включают ацетонитрил («ACN»), дихлорметан («ДХМ»), тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилацетамид («DMAc»), этилацетат («EtOAc»), изопропилацетат («iPrOAc»), диметилформамид («DMF») и их комбинации. В различных вариантах реализации апротонный растворитель выбирают из группы, состоящей из ACN, ТГФ, DMF и ДХМ. Например, апротонный растворитель может включать ДХМ.

**[0040]** Соединение E и соединение F могут присутствовать в молярном соотношении от 0,8:1 до 1,3:1. В некоторых вариантах реализации, соединения E и F присутствуют в соотношении от около 0,9:1 до 1,1:1. Например, молярное соотношение соединений E и F может составлять около 1:1 или в диапазоне от 1:1,11 до 1:1,15.

**[0041]** Основание третичного амина может представлять собой любое основание третичного амина, которое может активировать или катализировать реакцию нуклеофильного замещения ацилом между соединениями E и F. Подходящие основания третичного амина могут

включать, например, *N,N*-диизопропилэтиламин («DIPEA»), триэтиламин («TEA»), *N*-метилморфолин («NMM»), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин («TMP»), 2,4,6-триметилпиридин («коллидин») и их комбинации. Например, основание третичного амина может включать DIPEA. Основание третичного амина может присутствовать в молярном соотношении к соединению E в диапазоне от около 1:1 до около 4:1. В некоторых вариантах реализации основание третичного амина и соединение E присутствуют в соотношении от около 2,5:1 до 4:1 или от 2,5:1 до 3,5:1. Например, соотношение основания третичного амина к соединению E может составлять около 3,5:1 или 3,9:1.

[0042] Конденсирующий агент может включать, например, карбодиимидный реагент, фосфониевый реагент, урониевый реагент, иммониевый реагент, имидазолиевый реагент, фосфорорганический реагент, хлорангидридный реагент, хлорформиатный реагент, пиридиниевый реагент или их комбинации. См., например, Han & Kim, *Tetrahedron Report* 60:2447-2467 (2004); Montalbetti and Falque, *Tetrahedron* 61:10827-10852 (2005). Карбодиимид может включать, например, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид («DCC»), 1,3-диизопропилкарбодиимид («DIC»), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид («EDC»), или изопропилкарбодиимид («CIC») и их комбинации. Фосфониевый агент может включать, например, (бензотриазол-1-ил-окси) трис (диметиламино) фосфония гексафторфосфат («BOP») или бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфония гексафторфосфат («P<sub>u</sub>BOP») и их комбинации. Урониевый агент может включать, например, 1-[бис (диметиламино) метилен]-1*H*-1,2,3-триазол[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат («HATU»), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU) и их комбинации. Например, урониевый агент может включать HATU. Имидазолиевый агент может включать, например, 1,1'-карбонилдиимидазол («CDI»). Хлорангидридный агент включает, например, пивалоилхлорид, 2,4,6-триметилбензоилхлорид и их комбинации. Хлорформиатный агент может включать, например, этилхлорформиат, изобутилхлорформиат и их комбинации. Конденсирующий агент может присутствовать в молярном соотношении к соединению E в диапазоне от около 0,8:1

до около 1:5. В некоторых вариантах реализации конденсирующий агент и соединение E присутствуют в соотношении от 0,9:1 до 1,1:1. Например, соотношение конденсирующего агента к соединению E может составлять около 1:1 или 1,11:1.

**[0043]** Реакцию конденсации можно проводить в присутствии конденсирующей добавки. Конденсирующие добавки известны в данной области техники, и любая подходящая добавка может быть использована для образования соединения G. Подходящие конденсирующие добавки включают, например, бензотриазолы, дикарбоксимиды и сукцинимиды. В некоторых вариантах реализации конденсирующие добавки выбраны из группы, состоящей из *N*-гидроксисукцинимида («HOSu»), *N*-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимида («HONB»), 1-гидроксибензотриазола («HOBT»), 6-хлор-1-гидроксибензотриазола («Cl-HOBT»), 1-гидрокси-7-азабензотриазола («HOAT») и их комбинации. Например, конденсирующая добавка может включать HOBT.

**[0044]** Температура каждой стадии смешивания поддерживается в диапазоне от около -20 °C до около 25 °C. В некоторых вариантах реализации температуру каждой стадии смешивания поддерживают в диапазоне от около -15°C до около 25 °C. В некоторых случаях температура каждой стадии смешивания поддерживается в диапазоне от около -5 °C до около 15 °C. Например, температура каждой стадии смешивания может поддерживаться в диапазоне от около -5 °C до около 5 °C. Температура каждой стадии смешивания может быть одинаковой или различной.

**[0045]** На стадии (a) получения соединения G, смешивание может происходить в течение периода времени до около 30 минут (например, до около 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 минут). В некоторых вариантах реализации смешивание на стадии (a) может происходить в течение около 10 минут. В некоторых случаях, смешивание на стадии (a) может происходить в течение, по меньшей мере, около 30 секунд или, по меньшей мере, около 1 минуты (например, по меньшей мере, около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 минут). Например, смешивание на стадии (a) может происходить в

течение от около 30 секунд до около 30 минут, или от около 1 минуты до около 20 минут, или от около 2 минут до около 15 минут, или от около 5 минут до около 10 минут.

[0046] На стадии (б) получения соединения G смешивание может происходить в течение периода времени до около 3 часов (например, до около 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 часов). В некоторых вариантах реализации смешивание на стадии (б) может происходить в течение около 2 часов. В некоторых случаях смешивание на стадии (б) может происходить в течение, по меньшей мере, около 30 минут, или, по меньшей мере, около 1 часа, или, по меньшей мере, около 1,5 часа. Например, смешивание на стадии (б) может происходить в течение от около 30 минут до около 3 часов, или от около 30 минут до около 2,5 часов, или от около 1 часа до около 2 часов.

[0047] На стадии (б) реакция связывания может происходить в атмосфере азота. В некоторых случаях реакция конденсации происходит не в атмосфере азота.

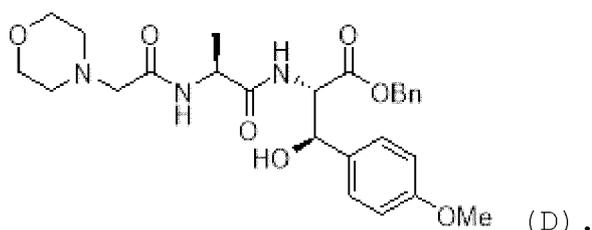
[0048] После стадии (б) соединение G может быть промыто одним или несколькими растворителями. Температура во время промывания может необязательно находиться в диапазоне от около 0 °C до около 25 °C, или от около 15 °C до около 25 °C. Подходящие растворители для промывания включают, например, воду, одноосновный фосфат калия, бикарбонат натрия, сульфат натрия и их комбинации. В некоторых вариантах реализации воду добавляют к соединению G после стадии (б) и полученную двухфазную смесь разделяют на водный слой и органический слой перед промыванием. В различных случаях соединение G можно промывать водой, одноосновным фосфатом калия, бикарбонатом натрия и сульфатом натрия.

[0049] Например, соединение G может быть получено путем (а) смешивания соединения E и соединения F (молярное соотношение 1:1) в ДХМ в течение периода времени до около 10 минут с образованием смеси, и (б) смешивания смеси со стадии (а) и около 1 молярного эквивалента NATU в течение около до двух часов в атмосфере азота, где температура каждой стадии находится в

диапазоне от около  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до около  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , или от около  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь можно погасить водой, чтобы получить двухфазную смесь. Органический слой можно отделить, промыть водой, затем одноосновным фосфатом калия, затем бикарбонатом натрия и сульфатом натрия (последовательно).

#### Получение Соединения Е

[0050] Соединение Е может быть получено путем смешивания восстановителя и бензил (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетиамидо)-пропанамидо)пропаноата (соединения «D»)



[0051] Восстановителем может быть любой подходящий агент, способный удалять бензильную группу в соединении D с образованием карбоновой кислоты соединения Е. Подходящие восстановители включают, например,  $\text{H}_2$  в присутствии Pd/C или  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ; Li; Na; литий-4,4'-ди-трет-бутилбифенил («Li DTBBP») и их комбинации. Например, восстановителем может быть  $\text{H}_2$  в присутствии Pd/C.

[0052] Смешивание восстановителя и соединения D может происходить в любом растворителе, способном обеспечить протекание реакции восстановления. Например, растворитель может включать ТГФ, метанол или их комбинацию.

[0053] В некоторых вариантах реализации, соединение D помещают в атмосферу азота перед воздействием атмосферы водорода. В различных вариантах реализации атмосфера водорода устанавливается на уровне около 15 фунтов на квадратный дюйм.

[0054] Смешивание восстановителя и соединения D может происходить в течение периода времени, по меньшей мере, от 30 минут до около 5 часов (например, до около 2, 2,5, 3, 3,5, 4 или 4,5 часов). В некоторых вариантах реализации смешивание может происходить в течение около 4 часов. В некоторых случаях смешивание восстановителя и соединения D может происходить в

течение, по меньшей мере, около 30 минут или, по меньшей мере, около 1 часа (например, по меньшей мере, около 1,5, или 2, или 2,5, или 3, или 3,5 часа). Например, смешивание может происходить в течение от около 30 минут до около 5 часов, или от около 1 часа до около 4 часов, или от около 2 часов до около 4 часов.

[0055] Температура смешивания поддерживается в диапазоне от около 10 °С до около 20 °С. В некоторых вариантах реализации температура поддерживается на уровне около 17 °С.

[0056] В некоторых случаях, после завершения смешивания, соединение E фильтруется, например, через диатомовую землю (т.е. диатомит). Полученный фильтрат может быть впоследствии промыт подходящим растворителем (например, водой, метанолом, водой и их комбинациями).

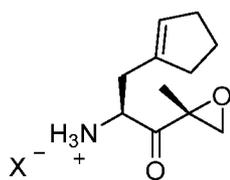
[0057] Соединение E (с промывкой или без нее) может быть кристаллизовано с образованием полиморфа, характеризующегося термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии («ДСК»), данными термогравиметрического анализа («ТГА»), и диаграммой дифракции рентгеновских лучей (XRPD) изображенных на ФИГ. 2, 3 и 4, соответственно. Например, кристаллизация соединения E может происходить в ТГФ и воде при нагревании соединения E до температуры в диапазоне от около 50 °С до около 70 °С, или от около 60 °С до около 70 °С, или от около 55 °С до около 65 °С, и затем охлаждая до температуры около 0 °С. Таким образом, другим аспектом настоящего описания является кристаллическая форма соединения E, которая характеризуется рентгенограммой, включающей пики при 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9, 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7 и  $29,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ , используя  $\text{Cu K}\alpha$  излучение, как показано на ФИГ. 4.

[0058] Например, соединение E может быть получено смешиванием вместе восстановителя, такого как  $\text{H}_2$ , в присутствии Pd/C, и соединения D в атмосфере азота, при температуре от 10°C до 20 °С, в течение периода времени, по меньшей мере, от 30 минут до 4 часов. Соединение E может быть отфильтровано через диатомит

и полученный осадок на фильтре может быть промыт (например, водой, метанолом и/или ТГФ). Соединение Е можно кристаллизовать, нагревая его до температуры от около 60 °С до 70 °С, доводя температуру до температуры от около 55 °С до 65 °С и добавляя ТГФ к смеси, нагревая смесь до температуры от 60 °С до 70 °С, добавляя воду к нагретой смеси, охлаждая смесь до температуры от 55 °С до 65 °С, добавляя к смеси затравочный кристалл и перемешивая затравленную смесь в течение около двух часов при 0 °С. Фильтрация, промывание и высушивание охлажденной смеси приводит к кристаллизации соединения Е.

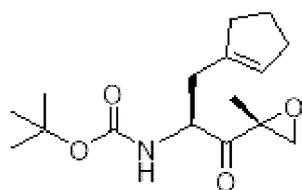
#### Получение Соединения F

[0059] В другом из аспектов, в данном документе предлагается способ получения соединения F.



(F), где X<sup>-</sup> представляет собой противоион.

[0060] Соединение F может быть получено в три стадии - стадии (а), (б) и (в). На стадии (а), смесь образуется путем смешивания апротонного растворителя, трифторуксусной кислоты («ТФУ») и трет-бутил-((S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-ил) карбамата (соединение Н):



(H).

при температуре в диапазоне от около -5 °С до около 5 °С. На стадии (б), смесь со стадии (а) концентрируют. На стадии (в), концентрированную смесь со стадии (б) смешивают с кислотой при температуре в диапазоне от около -5 °С до 5 °С с образованием соединения F.

[0061] Кислота может быть любой кислотой, способной образовывать соль с аминиевой группой соединения F. Подходящие кислоты включают, например, *p*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, уксусную кислоту,

трифторуксусную кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, 4-нитробензолсульфоновую кислоту, сульфоновую кислоту, метилсульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, азотную кислоту, HF, HCl, HBr и их комбинации. В некоторых вариантах реализации кислота выбрана из группы, состоящей из *p*-толуолсульфоновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, 4-нитробензолсульфоновой кислоты и их комбинаций. Например, кислота может включать *p*-толуолсульфоновую кислоту.

[0062] Апротонный растворитель на стадии (а) может быть любым апротонным растворителем (или смесью растворителей), в котором может протекать реакция. Подходящие апротонные растворители могут включать ацетонитрил («ACN»), дихлорметан («ДХМ»), тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилацетамид («DMAc»), метил-*трет*-бутиловый эфир («MTBE»), изопропиловый эфир («IPE») и их комбинации. Например, апротонный растворитель может включать ДХМ.

[0063] Трифторуксусная кислота на стадии (а) может присутствовать в молярном соотношении к соединению Н в диапазоне от около 15:1 до 5:1. В некоторых вариантах реализации трифторуксусная кислота и соединение Н присутствуют в соотношении от около 10:1 до 7,5:1. Например, молярное соотношение трифторуксусной кислоты и соединения Н может составлять около 8:1.

[0064] В некоторых вариантах реализации, реакция удаления защитных групп на стадии (а) происходит в атмосфере азота.

[0065] Температура смеси на стадии (а), стадии (в), или на обеих стадиях (а) и (в) поддерживается в диапазоне от около -5 °C до около 5 °C, или около 0 °C. В некоторых вариантах реализации, смесь концентрируют на стадии (б) при температуре в диапазоне от около 15 °C до около 25 °C.

[0066] В некоторых случаях, смешивание на стадии (а) может происходить в течение периода времени, по меньшей мере, от 30 минут до около 3 часов (например, до около 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 часов). В некоторых вариантах реализации смешивание на стадии (а) может происходить в течение периода времени до около 2

часов. В некоторых случаях смешивание на стадии (а) может происходить в течение, по меньшей мере, около 30 минут, или, по меньшей мере, около 1 часа, или, по меньшей мере, около 1,5 часа. Например, смешивание на стадии (а) может происходить в течение от около 30 минут до около 3 часов, или от около 30 минут до около 2,5 часов, или от около 1 часа до около 2 часов.

[0067] В различных случаях смешивание на стадии (в) может происходить в течение периода времени, по меньшей мере, от 5 часов до 12 часов (например, до 7, 8, 9, 10 или 11 часов). В некоторых вариантах реализации смешивание на стадии (в) может происходить в течение периода времени до около 10-12 часов. В некоторых случаях смешивание на стадии (в) может происходить в течение, по меньшей мере, около 5 часов (например, по меньшей мере, около 6, 7, 8, 9 или 10 часов). Например, смешивание на стадии (в) может происходить в течение от около 5 часов до около 12 часов, или от около 10 часов до около 12 часов.

[0068] В некоторых случаях концентрированную смесь со стадии (б) можно промыть полярным апротонным растворителем. Подходящие полярные апротонные растворители включают, например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран («ТГФ»), ацетонитрил («ACN»), метил-трет-бутиловый эфир («МВТЕ»), изопропиловый эфир («IPE») и их комбинации. Например, полярный апротонный растворитель может представлять собой МВТЕ.

[0069] После стадии (в), соединение F может быть необязательно отфильтровано при температуре в диапазоне от около -5 °C до около 5 °C, промыто одним или несколькими полярными апротонными растворителями (например, диэтиловым эфиром, тетрагидрофураном («ТГФ»), ацетонитрилом («ACN»), метил-трет-бутиловым эфиром («МВТЕ»), изопропиловым эфиром («IPE») и их комбинациями) и/или высушено.

[0070] Соединение F может быть кристаллизовано с образованием полиморфа, характеризующегося термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии («ДСК»), данными термогравиметрического анализа («ТГА») и диаграммой дифракции рентгеновских лучей (XRPD), изображенных на ФИГ. 5, 6 7, 8 и 9.

Таким образом, другим аспектом настоящего изобретения является кристаллическая форма соединения F, такого как тозилатная соль соединения F, которая характеризуется рентгенограммой, включающей пики при 6,8, 7,1, 7,4, 14,2, 14,8, 17,0, 17,5, 17,8, 18,5, 18,7, 20,1, 20,3, 23,0, 23,6, 24,5, 29,3 и  $31,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$ , используя  $\text{Cu K}\alpha$  излучение, как показано на ФИГ. 9.

[0071] Тозилатная форма соединения F также может характеризоваться дифракцией рентгеновских лучей на монокристалле («XRD»), как описано в разделе «Примеры» ниже. Кристалл, как показано на ФИГ. 10, имеет размер элементарной ячейки  $a=13,264(3) \text{ \AA}$ ,  $a=90^\circ$ ,  $b=5,6920(11) \text{ \AA}$ ,  $b=109,410(4)^\circ$ ,  $c=13,416(3) \text{ \AA}$ ,  $\gamma=90^\circ$  и принадлежит пространственной группе P 21. Параметр Флэка равен 0,03 (0,08 су). Кристаллизации, в которых использовались другие кислоты, такие как 2-нафталинсульфоокислота, метансульфоокислота, бензолсульфоокислота, фосфорная и серная кислоты, не давали кристаллов рентгеновского качества в следующих растворителях: толуол, диэтиловый эфир, МТВЕ, 1,4-диоксан, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, бутанол, изопропанол и гексан/этилацетат (соотношение 1:1).

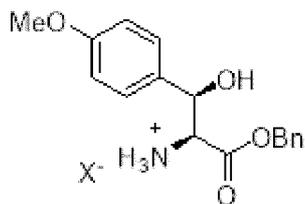
[0072] Например, соединение F может быть получено путем (а) смешивания апротонного растворителя (например, ДХМ), ТФУ и соединения H в молярном соотношении 8:1 и при температуре около  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, в течение периода времени до 2 часов, (б) концентрирования смеси при температуре от около 15 до  $25^\circ\text{C}$ , и (с) смешивания концентрированной смеси и кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты) при температуре около  $0^\circ\text{C}$  в течение периода времени от 10 до 12 часов. Полученное соединение F может быть отфильтровано при температуре около  $0^\circ\text{C}$ , промыто полярным апротонным растворителем (например, МВТЕ), и высушено в вакууме.

#### **Получение Соединения D**

[0073] В другом аспекте, в данном документе предлагается способ получения соединения D.

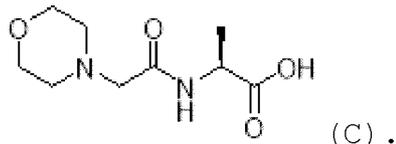
[0074] Соединение D может быть получено в две стадии - стадия (а) и стадия (б). На стадии (а) смесь готовят путем смешивания основания третичного амина и суспензии соединения В и

соединения С в апротонном растворителе: (i) (2S,3R)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминиевая соль (соединение «В»):



(В), где  $X^-$  представляет собой противоион, и

(ii) (2-морфолиноацетил)-L-аланин (соединение «С»):



(С).

На стадии (б) смесь со стадии (а) и конденсирующий агент смешивают вместе при температуре в диапазоне от около  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  до около  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  с образованием соединения D.

[0075] Противоион ( $X^-$ ) может быть любым анионом, способным образовывать ионную связь с аммониевой группой соединения В. В некоторых вариантах реализации,  $X^-$  выбирают из группы, состоящей из тозилата, трифлата, ацетата, нафталинсульфоната, 4-нитробензолсульфоната, сульфата, метилсульфата, нитрата, фторида, хлорида, бромида и их комбинаций. В некоторых случаях  $X^-$  может быть тозилатом, нафталинсульфонатом, или 4-нитробензолсульфонатом. Например,  $X^-$  может быть хлоридом.

[0076] Апротонный растворитель может быть любым апротонным растворителем (или смесью растворителей), в котором может протекать реакция нуклеофильного замещения ацилом между соединениями В и С. Подходящие апротонные растворители могут включать ацетонитрил («АСN»), дихлорметан («ДХМ»), тетрагидрофуран («ТГФ»), димилацетамид («DMAc»), этилацетат («EtOAc»), изопропилацетат («iPrOAc»), диметилформамид («DMF») и их комбинации. Например, апротонный растворитель может включать ACN.

[0077] Соединение В и соединение С могут присутствовать в молярном соотношении от около 0,65:1 до 1,1:1. В некоторых вариантах реализации соединения В и С присутствуют в соотношении от около 0,75:1 до 1:1. Например, молярное соотношение

соединений В и С может составлять около 0,8:1.

[0078] Основанием третичного амина может быть любое основание третичного амина, которое может стимулировать или катализировать реакцию нуклеофильного замещения ацилом между соединениями В и С. Подходящие третичные аминооснования могут включать, например, *N,N*-диизопропилэтиламин («DIPEA»), триэтиламин («TEA»), *N*-метилморфолин («NMM»), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин («TMP»), 2,4,6-триметилпиридин («коллидин») или их комбинации. Например, основание третичного амина может включать DIPEA. Основание третичного амина может присутствовать в молярном отношении к соединению В в диапазоне от около 1:1 до около 3,5:1. Например, молярное соотношение основания третичного амина к соединению В может составлять около 3,5:1.

[0079] Конденсирующий агент может включать, например, карбодиимидный реагент, фосфониевый реагент, урониевый реагент, иммониевый реагент, имидазолиевый реагент, фосфорорганический реагент, хлорангидридный реагент, хлорформиатный реагент, пиридиниевый реагент или их комбинации, как описано выше для получения соединения G. Примеры карбодиимидного реагента, фосфониевого реагента, урониевого реагента, иммониевого реагента, имидазолиевого реагента, фосфорорганического реагента, хлорангидридного реагента, хлорформиатного реагента и пиридиниевого реагента описаны выше для получения соединения G. В некоторых вариантах реализации урониевый агент может включать NATU, NBTU и их комбинации. Например, урониевым агентом может быть NATU. Конденсирующий агент может присутствовать в молярном соотношении к соединению В в диапазоне от около 1:1 до около 1:3. В некоторых вариантах реализации конденсирующий агент и соединение В присутствуют в соотношении от около 1:1 до 1:2. Например, соотношение конденсирующего агента к соединению В может составлять около 1:1,5.

[0080] Реакцию связывания можно проводить в присутствии конденсирующей добавки. Примеры количеств конденсирующих добавок описаны для получения соединения G.

[0081] Температура каждой стадии смешивания поддерживается

в диапазоне от около 5 °С до около 5 °С. В некоторых вариантах реализации температуру каждой стадии смешивания поддерживают на уровне около 0 °С. Температура каждой стадии смешивания может быть одинаковой или различной.

**[0082]** На стадии (б) получения соединения D, смешивание может включать смешивание порций конденсирующего агента со смесью со стадии (а) в течение периода времени, по меньшей мере, от 1 минуты до около 30 минут (например, до около 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 минут). В некоторых вариантах реализации порции конденсирующего агента могут быть добавлены к смеси со стадии (а) в течение периода времени, по меньшей мере, около 1 минуты (например, по меньшей мере, около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 минут). Например, порции конденсирующего агента можно добавлять к смеси со стадии (а) в течение периода времени от около 1 минуты до около 30 минут или от около 10 минут до около 30 минут, или от около 20 минут до около 30 минут. Смешивание на стадии (б) может также включать перемешивание смеси в течение до около 3 часов (например, до около 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 часов). В некоторых вариантах реализации, перемешивание может происходить в течение около 2 часов. В некоторых случаях перемешивание может происходить в течение, по меньшей мере, около 30 минут, или, по меньшей мере, около 1 часа, или, по меньшей мере, около 1,5 часов. Например, перемешивание может происходить в течение от около 30 минут до около 3 часов, или от около 30 минут до около 2,5 часов, или от около 1 часа до около 2 часов.

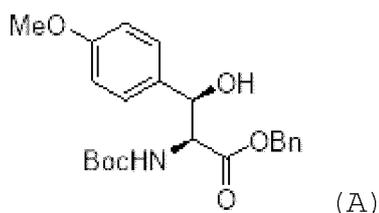
**[0083]** После стадии (б) соединение D можно погасить и/или промыть одним или несколькими растворителями при температуре в диапазоне от около 15 °С до около 25 °С. Подходящие растворители для гашения и/или промывания включают, например, воду, изопропилацетат, одноосновный фосфат калия, бикарбонат натрия, сульфат натрия, ТГФ и их комбинации.

**[0084]** Например, соединение D может быть получено путем (а) смешивания соединения В и соединения (С) (молярное соотношение

1:1) и основания третичного амина (например, DIPEA) в ACN, и (б) смешивания смеси со стадии (а) и около 1 молярного эквивалента NATU порциями в течение периода времени около 30 минут, и затем перемешивая смесь в течение периода времени до около 2 часов, причем температура каждой стадии составляет около 0 °С. Полученную смесь со стадии (б) можно погасить, например, бикарбонатом натрия с образованием двухфазной смеси. Органическую фазу можно отделить и промыть бикарбонатом натрия, одноосновным фосфатом калия и/или сульфатом натрия.

### Получение Соединения В

[0085] Соединение В может быть получено путем смешивания (I) кислоты и (II) бензил (2*S*,3*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропаноата (соединение «А»):



в апротонном растворителе.

[0086] Кислота может быть любой подходящей кислотой, способной снять защиту с аминогруппы в соединении А. Подходящие кислоты включают, например, *p*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, 4-нитробензолсульфоновую кислоту, сульфоновую кислоту, метилсульфоновую кислоту, азотную кислоту, HF, HCl, HBr и их комбинации. В некоторых вариантах реализации, кислота включает трифторуксусную кислоту или HCl.

[0087] Апротонный растворитель может быть любым растворителем, в котором может происходить реакция снятия защитных групп. Подходящие растворители включают этилацетат, *N*-метилпирролидон («NMP»), тетрагидрофуран («ТГФ»), ацетон, диметилформамид («DMFA»), ацетонитрил («ACN»), диметилсульфоксид («DMSO»), дихлорметан («ДХМ») и их комбинации. Например, растворитель может включать этилацетат, ДХМ или их комбинацию.

[0088] В некоторых вариантах реализации температуру смеси во время стадии смешивания поддерживают в диапазоне от около 15 °С до около 25 °С, или около 20 °С.

[0089] В некоторых случаях, после завершения смешивания, соединение В отфильтровывают и сушат в вакууме с образованием кристаллического полиморфа, который характеризуется термограммой ДСК, изображенной на ФИГ. 1. Таким образом, другим аспектом настоящего изобретения является кристаллическая форма соединения В, которая характеризуется рентгенограммой, включающей пики при 4,6, 9,2, 13,8, 18,5 и  $32,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

[0090] Например, соединение В можно получить путем смешивания кислоты (например,  $\text{HCl}$ ) и соединения А при 20 °С, фильтрации и высушивания полученного соединения В.

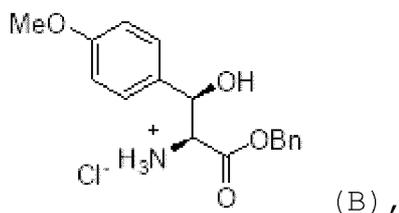
#### ПРИМЕРЫ

[0091] Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

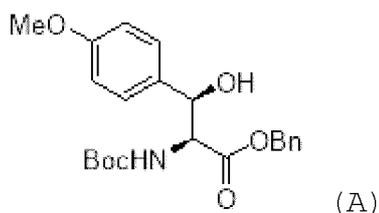
#### Общая схема синтеза

[0092] Соединение G может быть получено в соответствии со Схемой 1, показанной выше.

Пример 1: Крупномасштабное получение  $\text{HCl}$  соли (2*S*,3*R*)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «В»):



[0093] Этилацетат (58,5 кг) при 20 °С насыщали газообразным  $\text{HCl}$  (6,8 кг). В этом растворе растворяли бензил(2*S*,3*R*)-2((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропаноат (соединение «А»):

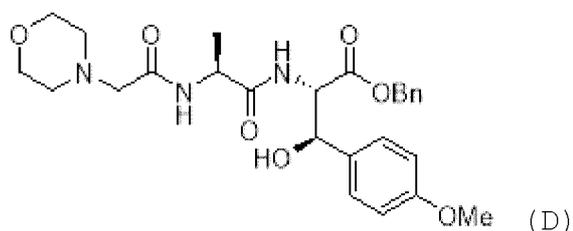


(5 кг, 12,5 моль, предварительно растворенный в 32,5 кг этилацетата). Суспензию перемешивали при 20°C и после завершения, как определено ВЭЖХ, фильтровали и высушивали в вакууме при 45°C с получением кристаллического полиморфа соединения В (3,85 кг) в виде HCl соли. ЖХМС (НРМС(МН) m/z: 302). Чистота ВЭЖХ 97,9%. Характеристическая кривая ДСК показана на ФИГ. 1.

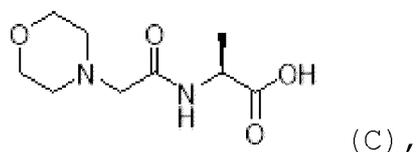
Пример 2: Мелкомасштабный синтез ТФУ соли (2S,3R)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «В»):

[0094] Трифторуксусную кислоту («ТФУ») (20 мл) добавляли к раствору соединения А (7,0 г, 17,4 ммоль) в дихлорметане («ДХМ») (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли ДХМ (100 мл). Добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (водный, 100 мл) и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 100 мл) и объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали, получая сырое соединение В (5,0 г, выход 84%) в виде ТФУ соли. ЖХ/МС (НРМС(МН) m/z: 302.

Пример 3: Крупномасштабное получение (2S,3R)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((S)-2-(2-морфолиноацетида)пропаноата (соединение «D»)



[0095] К соединению В (3,8 кг) и (2-морфолиноацетил)-L-аланину (соединение «С»):



(2,5 кг) при 20 °С добавляли ацетонитрил (30,4 кг). Температуру довели до 0°С и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин («DIPEA») (3,19 кг), а затем 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазол[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат («HATU») (5,22 кг) порциями в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, затем гасили 3,5% NaHCO<sub>3</sub> (водный, 46 кг) и перемешивали в течение 30 мин. После выдерживания в течение 1 часа при 20°С добавляли твердый NaHCO<sub>3</sub> и смесь перемешивали в течение 30 минут, затем снова выдерживали при 20°С в течение 1 часа. Водный слой разбавляли водой (30,6 кг), экстрагировали изопропилацетатом («iPrOAc») (23,4 кг) и органические слои объединяли. Органические слои вытесняли iPrOAc (3 × 27 кг), промывали 3,5% NaHCO<sub>3</sub> (водный, 30 кг), K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (водный, 3 × 65 кг), водой (15 кг), 7% NaHCO<sub>3</sub> (водный, 2 × 61 кг) и 5% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (водный, 3 × 55 кг). Раствор концентрировали до 18 л, затем вытесняли тетрагидрофураном («ТГФ») (4 × 22,8 л) с получением продукта (5,04 кг, выход 90%, чистота по ВЭЖХ 97,9%) в виде раствора в ТГФ (34,5 мас.%, всего 14,6 кг).

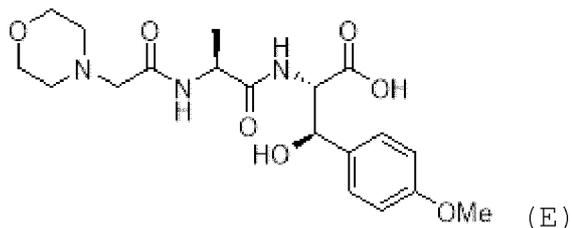
**[0096]** Аналогичные результаты были получены с использованием 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида HCl («EDC») (1,1 экв.) вместо HATU в качестве конденсирующего реагента.

Пример 4: Мелкомасштабный синтез соединения D

**[0097]** Реагенты HATU (6,79 г, 17,9 ммоль) и DIPEA (9,63 мл, 59,2 ммоль) добавляли к раствору соединения В (соль ТФУ, 5,0 г, 14,8 ммоль) и соединения С (3,36 г, 15,9 ммоль) в диметилформамиде («DMFA») (100 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=от 2:1 до 1:2) с получением соединения D (5,8 г, 78% выход) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ/МС (НРМС(МН) *m/z*: 500.

Пример 5: Крупномасштабное получение (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-

(4-метоксифенил)-2-((S)-2-(2-морфолиноацетида)пропанамида)пропановой кислоты (соединение «E»):



**[0098]** К раствору бензил (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетида)пропанамида)пропаноата (соединение «D») (5,04 кг в виде 34,5 мас.% раствора в ТГФ) и добавляли ТГФ (3,25 кг), а затем метанол (7,0 кг). Внутри реакционного сосуда создавали атмосферу N<sub>2</sub>, и добавляли Pd/C (10%, 473 г) в атмосфере азота. Добавляли ТГФ (500 г) и метанол (1 кг) для промывания реакционного сосуда и создавали атмосферу H<sub>2</sub> (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 17 °С, затем фильтровали через диатомит. Влажный осадок промывали метанолом (30 кг), концентрировали до 3-4 объемов, вытесняли ТГФ (4 × 45 кг) и нагревали до 60-70 °С. Через 2 часа температуру довели до 50-60 °С и добавляли ТГФ (30 кг). Смесь снова нагревали до 60-70 °С в течение 2 часов. К этому раствору добавляли воду (370 кг) при 60-70 °С, затем смесь охлаждали до 55-65 °С. Добавляли затравочные кристаллы (18,0 г) и смесь перемешивали при 55-65 °С в течение 1 часа. Дважды суспензию концентрировали до 5-6 объемов и перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Смесь фильтровали с использованием ТГФ (10 кг) для промывания. Влажный осадок высушивали с получением кристаллического полиморфа соединения E (3,54 кг, чистота 97,6%). Характеристические данные ДСК, ТГА и XRPD показаны на ФИГ. 2-4.

Пример 6: Мелкомасштабный синтез соединения E

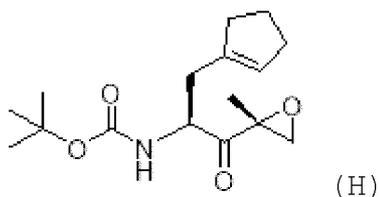
**[0099]** К раствору соединения D (5,8 г, 11,6 моль) в ТГФ (120 мл) добавляли Pd/C (1,5 г, 10%). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при комнатной температуре в течение ночи,

затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток промывали EtOAc (20 мл), получая соединение E (4,8 г, выход ~ 100%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 7: Крупномасштабное получение тозилатной соли ((S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «F»))



[00100] К раствору *трет*-бутил ((S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-ил) карбамата (соединение «H»):



(134 г) в ДХМ (402 мл) при 0°C добавляли ТФУ (414,3 г, 8 экв.) со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру на уровне -5-5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при этой температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем темную смесь концентрировали для удаления ДХМ и ТФУ при 15-25 °С. Раствор вытесняли метил-*трет*-бутиловым эфиром («МВТЕ») (5 × 2 л). Анализ ВЭЖХ показал, что в растворе оставалось 2,72 экв. ТФУ, и добавляли МТВЕ (804 мл) при 15-25 °С. К этому раствору при 0°C добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту («PTSA») (83,6 г) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 10-12 часов. Затем смесь фильтровали при 0 °С, промывали МТВЕ (3 × 268 мл, затем 1 × 168 мл), и осадок на фильтре сушили в вакууме при 15-25°C в течение 16-18 часов, получая соединение F (126 г, чистота 99,4%) в виде тозилатной соли. Характеристические кривые ДСК и ТГА показаны на ФИГ. 5 и 6, а характеристическая кривая XRPD показана на ФИГ. 9.

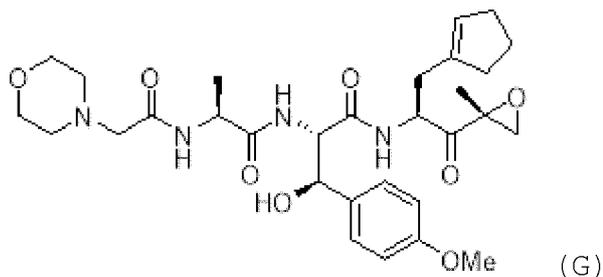
Пример 8: Мелкомасштабный синтез нафталинсульфонатной соли

соединения F

[00101] К соединению H (2 г) добавляли ДХМ (8 мл) и смесь охлаждали до 5 °С. ТФУ (8 мл) добавляли со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру ниже 10 °С. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, затем концентрировали в вакууме. Для удаления избытка ТФУ добавляли толуол (3 × 5 мл). К соли ТФУ добавляли EtOAc (4 мл), затем 2-нафталинсульфовую кислоту (6,78 ммоль, 1,41 г, растворенную в 10 мл EtOAc). Смесь перемешивали при комнатной температуре и бесцветное твердое вещество осаждали в течение 5 минут. Смесь перемешивали еще 15 минут, затем фильтровали, используя EtOAc (10 мл) для промывания. Твердое вещество помещали в вакуум на 16 ч и получали нафталинсульфонатную соль в виде бесцветного твердого вещества (1,62 г, 72% выход). Характеристические кривые ДСК и ТГА показаны на ФИГ. 7 и 8.

[00102] Аналогичную методику использовали для получения 4-нитробензолсульфоновой кислоты Соединения F.

Пример 9: Крупномасштабное получение (2S,3R)-N-[(2S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(2R)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопропан-2-ил]-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-[(2S)-2-[2-(морфолин-4-ил)ацетиамидо]пропанамидо]пропанамида (соединение «G»)



[00103] К Соединению E (110,0 г) и Соединению F (тозилатная соль, 110,0 г) добавляли ДХМ (1,46 кг) и суспензию охлаждали от -15°C до 5 °С. DIPEA (122,1 г) добавляли со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру от -15 до -5 °С. Затем смесь перемешивали в течение 10 минут и к этому раствору добавляли NATU (114,4 г) при температуре от -15 до -5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре от -15 до -5 °С и добавляли соединение F (3,91 г).

Через 10 минут внутреннюю температуру доводили до 5–15 °С, затем добавляли воду (1100 г). Раствор перемешивали в течение 30–60 минут и выдерживали 30–60 минут. Органический слой отделяли и промывали водой (1100 г) в течение 30–60 минут и смесь выдерживали 30–60 минут. Органические фазы объединяли и температуру повышали до 15–25 °С. Раствор концентрировали до 2–4 объемов в вакууме (<45 °С). Добавляли *i*PrOAc (957 г) и раствор концентрировали до 2–4 объемов в вакууме (<45 °С). Раствор промывали 5%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (водный, 1100 г), 1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (водный, 2 × 1100 г), 7%  $\text{NaHCO}_3$  (водный, 1100 г), и 5%  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (водный, 1100 г). Продукт был получен в виде 10,53 мас.% раствора в *i*PrOAc (89,8%).

Пример 10: Мелкомасштабное получение соединения G

[00104] НАТУ (5,35 г, 14,1 ммоль) и DIPEA (9,55 мл, 58,7 ммоль) добавляли к раствору соединения E (4,8 г, 11,7 ммоль) и соединения F (соль ТФУ, 3,46 г, 11,7 ммоль) в ДМФА (90 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Смесь концентрировали и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =2:1 до  $\text{EtOAc}$ ), получая соединение G (4,8 г, выход 70%, чистота 95,2% по данным ВЭЖХ) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ/МС (НРМС(МН)  $m/z$ : 587).

Пример 11: Получение монокристалла тозилатной соли соединения F

[00105] ТФУ-соль соединения F (0,70 г, 2,39 ммоль) растворяли в МТВЕ (3,5 мл) и добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту (0,45 г, 2,39 ммоль). Раствор герметично закрывали в сосуде и оставляли стоять при комнатной температуре. Через 9 месяцев растворитель удаляли из выпавших кристаллов и твердому веществу давали высохнуть при комнатной температуре в течение 2 дней. См. Flack, X. D.; Bernardinelli, G. The Use of X-Ray Crystallography to Determine Absolute Configuration. *Chirality*, 2008, 20, 681–690.

Пример 12: Сравнение стабильности трифторуксусной кислоты и тозилатных солей соединения F

[00106] Стабильность трифторуксусной и тозилатной солей соединения F определяли путем выдерживания нескольких партий каждой соли при температуре 25 °С относительной влажности 40% в течение одного или девяти дней и определяя процент разложения каждого образца. Как показано в таблице ниже, тозилатная соль соединения F является значительно более стабильной, чем ее аналог с трифторуксусной кислотой.

Форма	Лот №	% Чистоты при t=0	% Чистоты в указанное время (дней)	% Разложение
Тозилат	1	97,2	96,0 (90)	1,2
	2	88,6	85,0 (90)	3,6
Трифторацетат	3	85,3	79,6 (1)	5,7
	4	94,8	86,0 (1)	8,8

[00107] Представленное выше описание приведено лишь для ясности понимания, и оно не подразумевает никаких излишних ограничений, поскольку специалистам в данной области техники могут быть понятны различные модификации в пределах объема настоящего изобретения.

[00108] В данном описании и в формуле изобретения, которая следует, если контекст не требует иного, следует понимать, что слово «содержит» и варианты, такие как «содержат» и «содержащий», подразумевают включение указанного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий.

[00109] В данном описании, если композиции описаны как содержащие компоненты или материалы, предусмотрено, что указанные композиции также могут состоять по сути или состоять из любой комбинации указанных компонентов или материалов, если не указано иное. Аналогичным образом, если способы описаны как включающие определенные стадии, предусмотрено, что указанные способы также могут состоять по сути, или состоять из любой комбинации указанных стадий, если не указано иное. Изобретение, иллюстративно описанное в данном документе, может быть должным

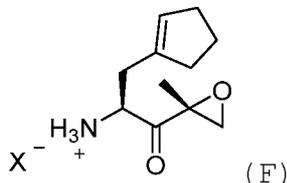
образом осуществлено на практике в отсутствие какого-либо элемента или стадии, которые не описаны в данном документе.

[00110] Практическое осуществление способа, описанного в данном документе, и его отдельных стадий может быть реализовано вручную и/или с помощью автоматических приспособлений, обеспечиваемых электронным оборудованием. Несмотря на то, что способы описаны со ссылкой на конкретные варианты реализации, специалистам в данной области техники понятно, что можно использовать другие способы реализации действий, связанных с указанными способами. Например, порядок различных стадий можно изменять без отступления от объема или сути указанного способа, если не описано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий можно объединять, опускать или дополнительно подразделять на дополнительные стадии.

[00111] Все патенты, публикации и ссылки, цитированные в данном документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае противоречий между настоящим описанием и включенными патентами, публикациями и ссылками, следует руководствоваться настоящим описанием.

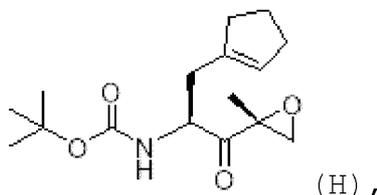
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((*R*)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «F»)



включающий:

(а) смешивание трифторуксусной кислоты («ТФУ») и трет-бутил-((*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((*R*)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение «Н»):



в апротонном растворителе при температуре в диапазоне от -5 °С до 5 °С с образованием смеси;

(б) концентрирование смеси; и

(в) смешивание кислоты и концентрированной смеси стадии (б) при температуре в диапазоне от -5 °С до 5 °С с образованием соединения F,

где X<sup>-</sup> представляет собой конъюгат кислоты.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что кислоту выбирают из группы, состоящей из *p*-толуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, 4-нитробензолсульфоновой кислоты, сульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, азотной кислоты, HF, HCl, HBr и их комбинаций.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что кислоту выбирают из группы, состоящей из толуолсульфоновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, 4-нитробензолсульфоновой кислоты и их комбинаций.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что молярное соотношение кислоты к соединению Н составляет 1 к 1.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что молярное соотношение ТФУ к соединению Н составляет 8 к 1.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что апротонный растворитель на стадии (а) выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила («АСН»), дихлорметана («ДХМ»), тетрагидрофурана («ТГФ»), диметилацетамида («ДМАС»), метил-трет-бутилового эфира («МТБЕ»), изопропилового эфира («ІРЕ») и их комбинации.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что апротонный растворитель включает ДХМ.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что температура на стадии (а), стадии (в) или в обоих случаях составляет 0 °С.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что смесь стадии (б) концентрируют при температуре в диапазоне от 15 °С до 25 °С.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что смешивание на стадии (а) включает перемешивание в течение 2 часов.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что смешивание на стадии (в) включает перемешивание в течение 10-12 часов.

12. Способ по любому из пп. 1-11, дополнительно включающий промывание концентрированной смеси со стадии (б) полярным апротонным растворителем при температуре в диапазоне от 15 °С до 25 °С.

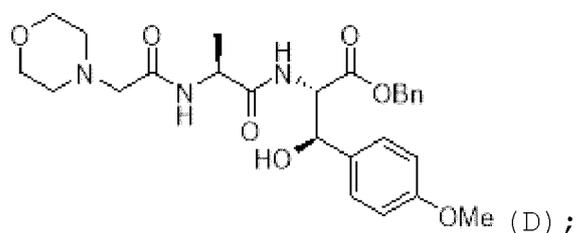
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что полярный апротонный растворитель выбирают из группы, состоящей из диэтилового эфира, тетрагидрофурана («ТГФ»), ацетонитрила («АСН»), метил-трет-бутилового эфира («МБТЕ»), изопропилового эфира («ІРЕ») и их комбинаций.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что полярный апротонный растворитель включает МБТЕ.

15. Способ по любому из пп. 1-14, дополнительно включающий одну или несколько следующих стадий: фильтрование соединения F, промывание соединения F полярным апротонным растворителем и высушивание соединения F.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что полярный апротонный растворитель для промывания соединения F выбирают из группы, состоящей из диэтилового эфира, тетрагидрофурана («ТГФ»), ацетонитрила («АСН»), метил-*трет*-бутилового эфира («МВТЕ»), изопропилового эфира («ИРЕ») и их комбинаций.

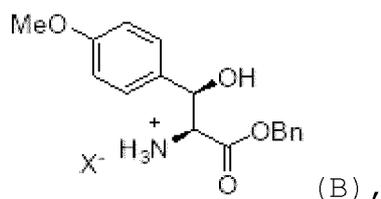
17. Способ получения бензил (2*S*, 3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетиламино)пропаноата (соединение «D»)



включающий:

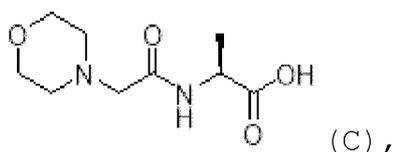
(a) смешивание основания третичного амина и суспензии:

(i) (2*S*, 3*R*)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «В»):



где X<sup>-</sup> представляет собой противоион; и

(ii) (2-морфолиноацетил)-L-аланина (соединение «С»):



в апротонном растворителе с образованием смеси; и

(б) смешивание конденсирующего агента и смеси стадии (а) с образованием соединения D;

причем температуру каждой стадии смешивания поддерживают на уровне от -5 °С до 5 °С.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что  $X^-$  выбирают из группы, состоящей из тозилата, трифлата, ацетата, нафталинсульфоната, 4-нитробензолсульфоната, сульфата, метилсульфата, нитрата, фторида, хлорида, бромида и их комбинаций.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что  $X^-$  представляет собой хлорид.

20. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что апротонный растворитель выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила («ACN»), дихлорметана («ДХМ»), тетрагидрофурана («ТГФ»), диметилацетамида («DMAc») и их комбинаций.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что апротонный растворитель включает ACN.

22. Способ по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что основание третичного амина выбирают из группы, состоящей из *N,N*-диизопропилэтиламина («DIPEA»), триэтиламина («TEA»), *N*-метилморфолина («NMM»), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина («TMP»), 2,4,6-триметилпиридина («коллидин») и их комбинаций.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что основание третичного амина включает DIPEA.

24. Способ по любому из пп. 17-23, отличающийся тем, что конденсирующий агент включает карбодиимидный реагент, фосфониевый реагент, урониевый реагент, иммониевый реагент, имидазолиевый реагент, фосфорорганический реагент, хлорангидридный реагент, хлорформатный реагент или пиридиниевый реагент.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что урониевый реагент выбирают из группы 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазол[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафторфосфата («HATU»), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата («HBTU») и их комбинаций.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что урониевый реагент включает HATU.

27. Способ по любому из пп. 17-26, отличающийся тем, что молярное соотношение конденсирующего агента к соединению В составляет 1 к 1.

28. Способ по любому из пп. 17-27, отличающийся тем, что конденсирующий реагент дополнительно содержит конденсирующую добавку.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что конденсирующую добавку выбирают из группы, состоящей из бензотриазола, дикарбоксимида, сукцинимида и их комбинаций.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что конденсирующую добавку выбирают из группы, состоящей из *N*-гидроксисукцинимида («HOSu»), *N*-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимида («HONB»), 1-гидроксибензотриазола («HOBT»), 6-хлор-1-гидроксибензотриазола («Cl-HOBT»), 1-гидрокси-7-азабензотриазола («HOAt») и их комбинаций.

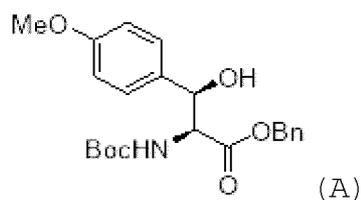
31. Способ по любому из пп. 17-30, отличающийся тем, что температуру каждой стадии смешивания поддерживают на уровне от -5 °C до 5 °C.

32. Способ по любому из пп. 17-31, отличающийся тем, что смешивание на стадии (б) включает смешивание порций конденсирующего агента со смесью со стадии (а) в течение 30 минут.

33. Способ по любому из пп. 17-32, отличающийся тем, что смешивание на стадии (б) включает перемешивание в течение 2 часов.

34. Способ по любому из пп. 17-33, дополнительно включающий промывание соединения D одним или несколькими из следующих компонентов: вода, изопропилацетат, одноосновный фосфат калия, бикарбонат натрия, сульфат натрия и ТГФ.

35. Способ по любому из пп. 17-34, отличающийся тем, что соединение В получают путем смешивания (I) кислоты и (II) бензил (2*S*,3*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропаноата (соединение «А»):



в полярном апротонном растворителе с образованием соединения В.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что кислоту выбирают из группы, состоящей из *p*-толуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, 4-нитробензолсульфоновой кислоты, сульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, азотной кислоты, HF, HCl, HBr и их комбинации.

37. Способ по п. 35, отличающийся тем, что кислота включает трифторуксусную кислоту или HCl.

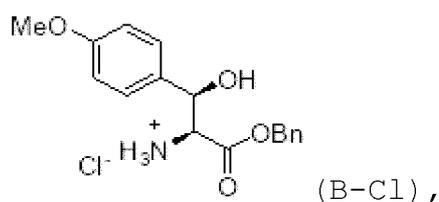
38. Способ по любому из пп. 35-37, отличающийся тем, что полярный апротонный растворитель выбирают из группы, состоящей из этилацетата, N-метилпирролидона («NMP»), тетрагидрофурана («ТГФ»), ацетона, диметилформаида («DMF»), ацетонитрила («ACN»), диметилсульфоксида («DMSO»), дихлорметана («ДХМ») и их комбинаций.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что полярный апротонный растворитель включает этилацетат, ДХМ или их комбинации.

40. Способ по любому из пп. 35-39, отличающийся тем, что стадия смешивания включает перемешивание при температуре в диапазоне от 15 °С до 25 °С.

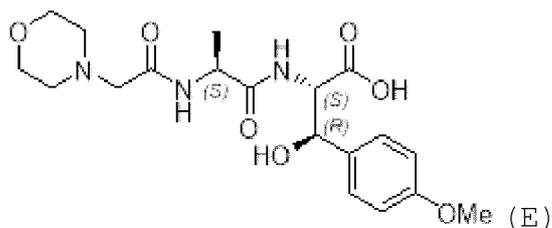
41. Способ по любому из пп. 35-40, дополнительно включающий фильтрование соединения В, высушивание соединения В или обе стадии.

42. Кристаллическая форма хлоридной соли (2*S*, 3*R*)-1-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксопропан-2-аминия (соединение «В-Cl»)



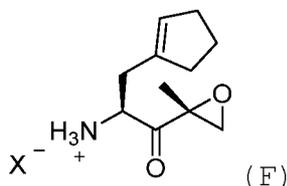
характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей пики при 4,6, 9,2, 13,8, 18,5, и  $32,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$  при использовании  $\text{Cu K}\alpha$  излучения.

43. Кристаллическая форма (2*S*,3*R*)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетиламино)пропанамидо)пропановой кислоты (соединение «Е»):



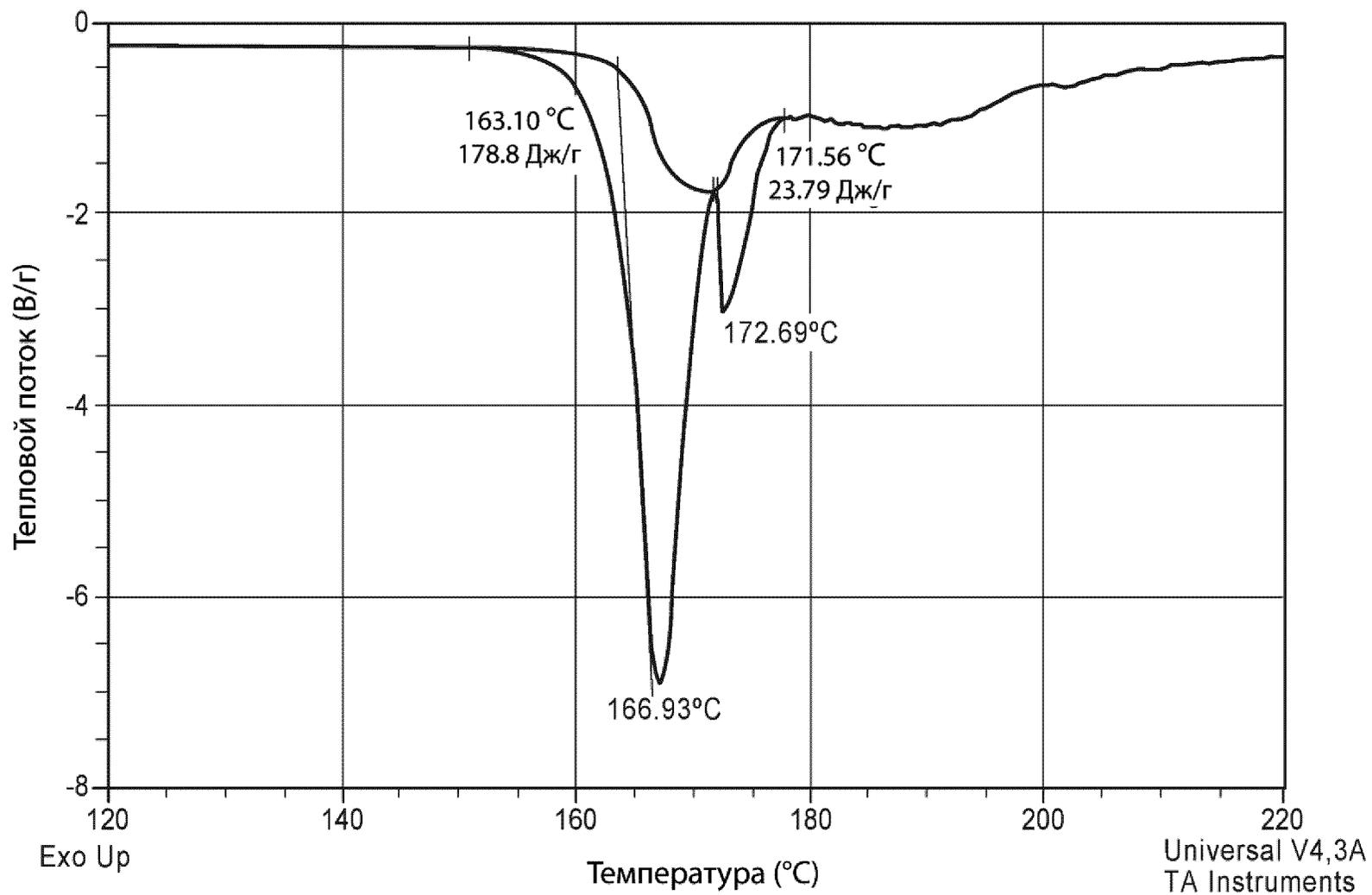
характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей пики при 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9, 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7 и  $29,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$  при использовании  $\text{Cu K}\alpha$  излучения.

44. Кристаллическая форма (*S*)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-((*R*)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопропан-2-аминиевой соли (соединение «F»):

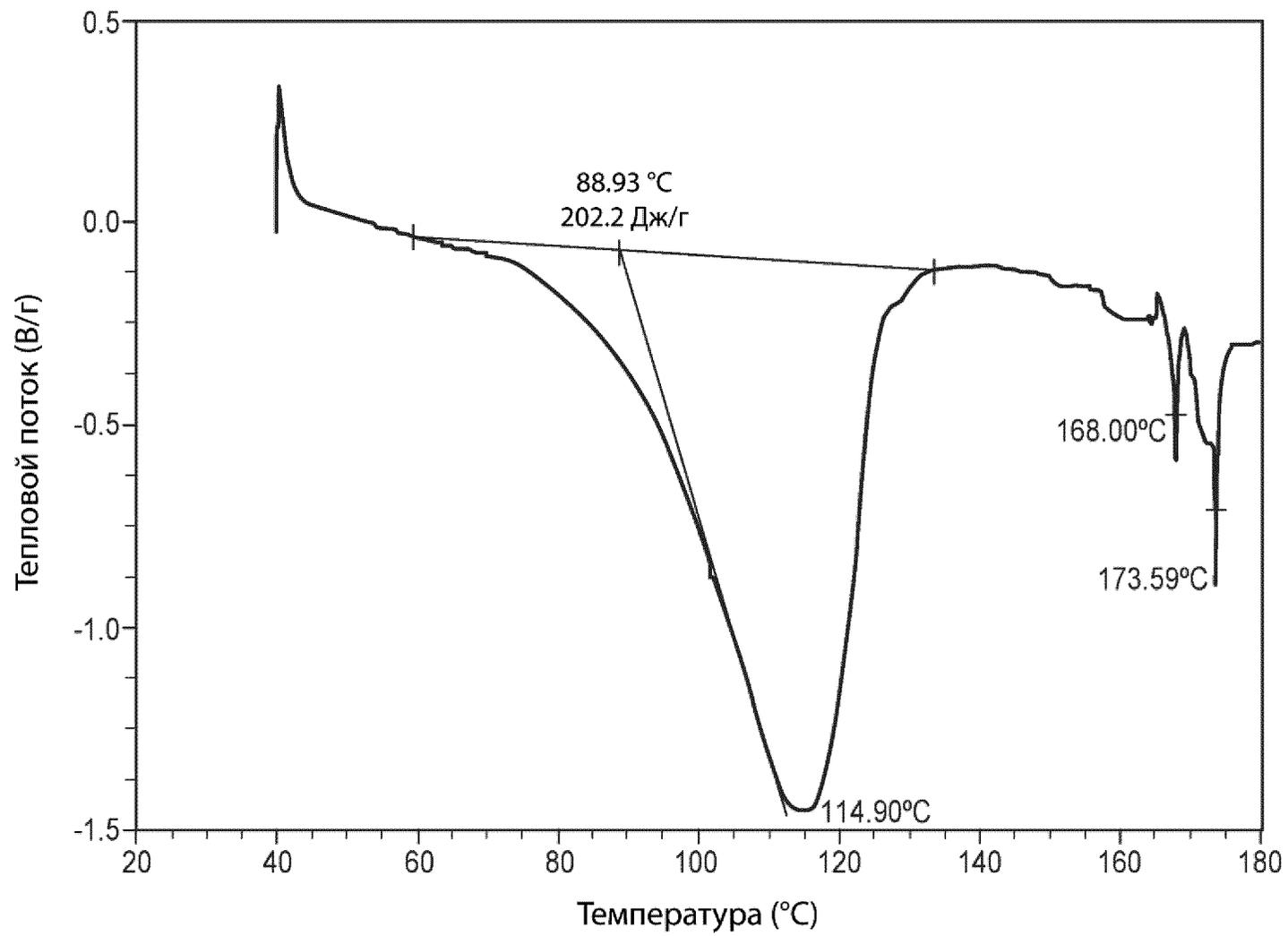


где  $\text{X}^-$  представляет собой тозилат, характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей пики при 6,8, 7,1, 7,4, 20,3, 23,0, 23,6, 24,5, 29,3, и  $31,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$  при использовании  $\text{Cu K}\alpha$  излучения.

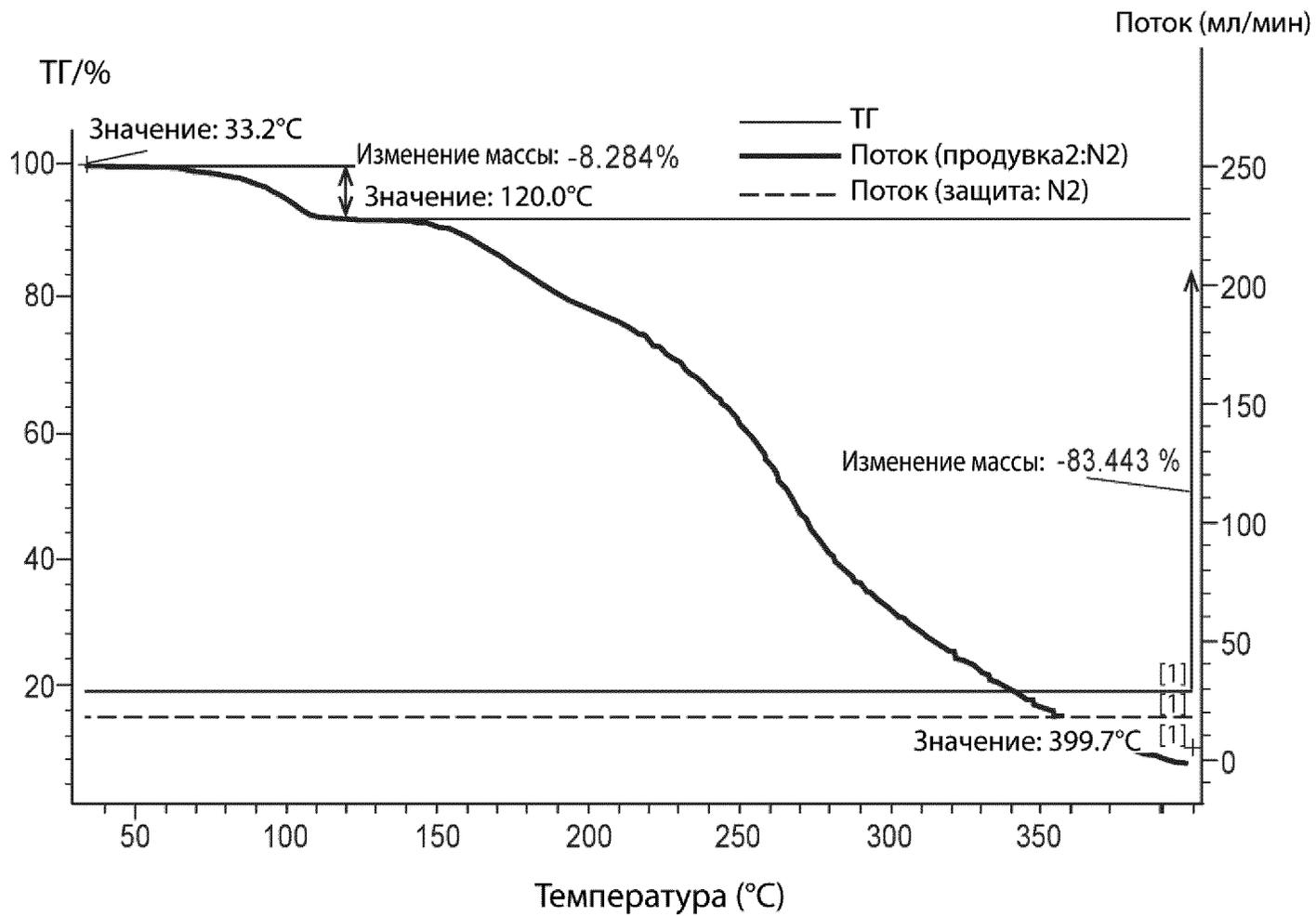
По доверенности



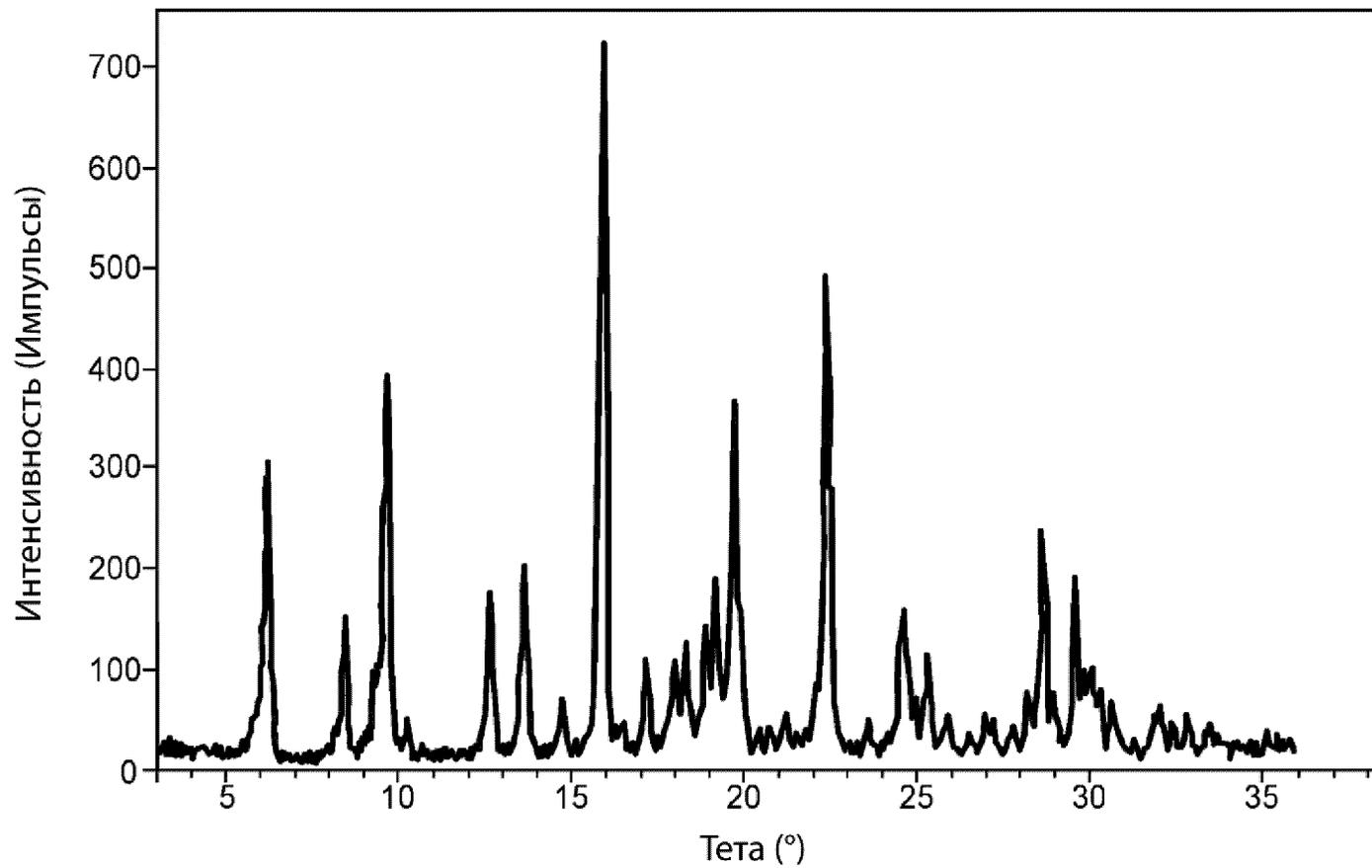
Фиг. 1



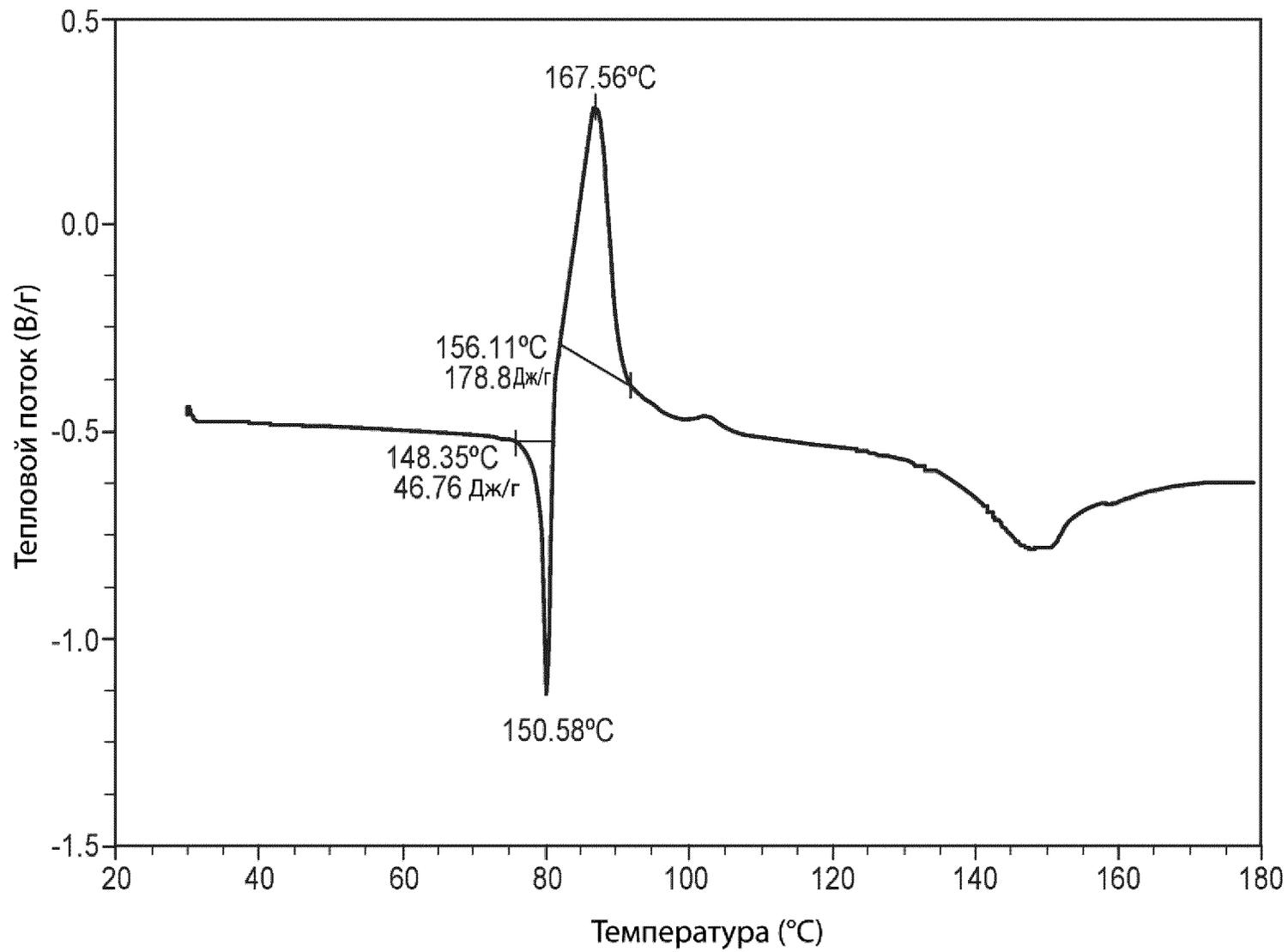
Фиг. 2



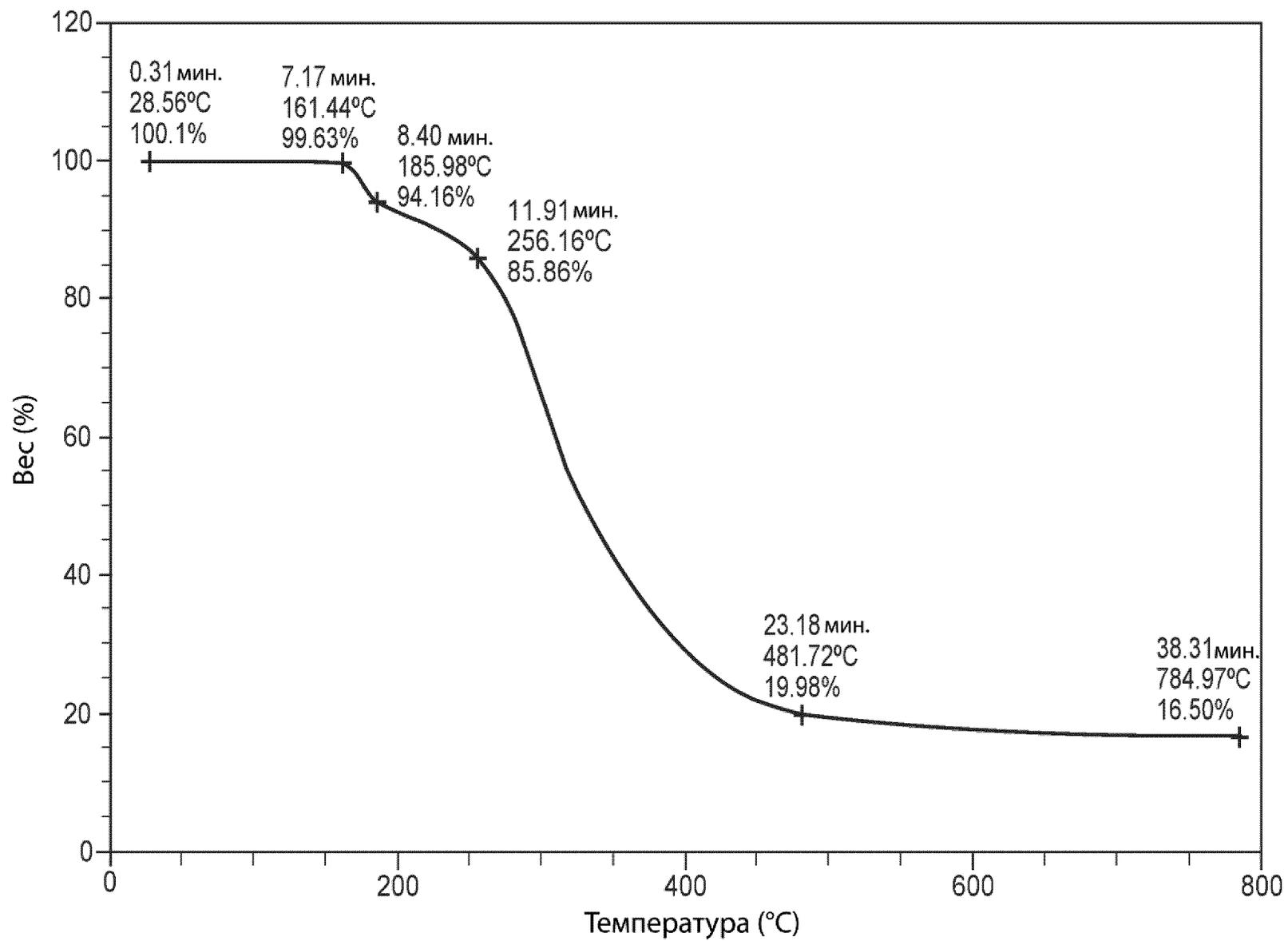
Фиг. 3



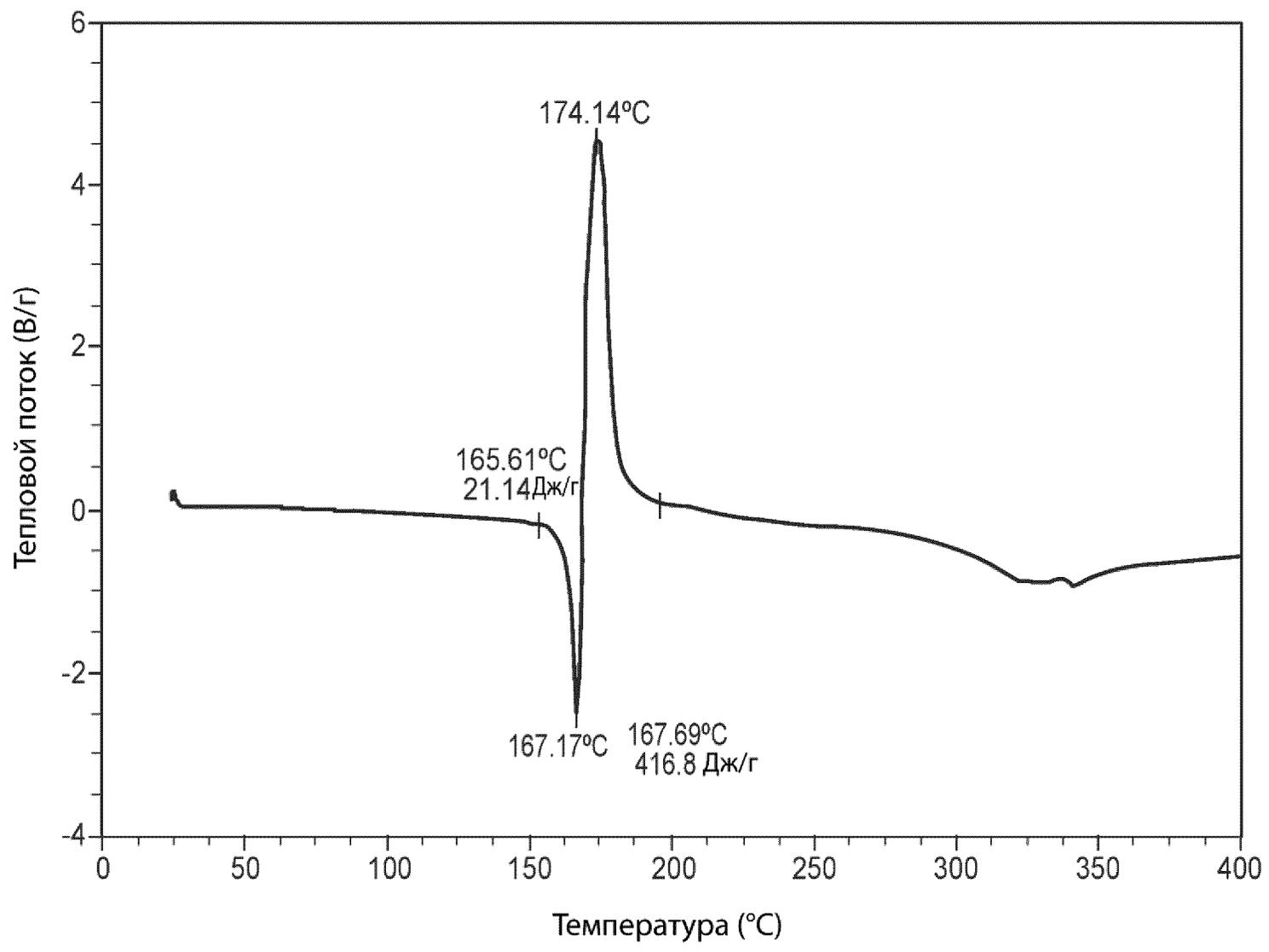
Фиг. 4



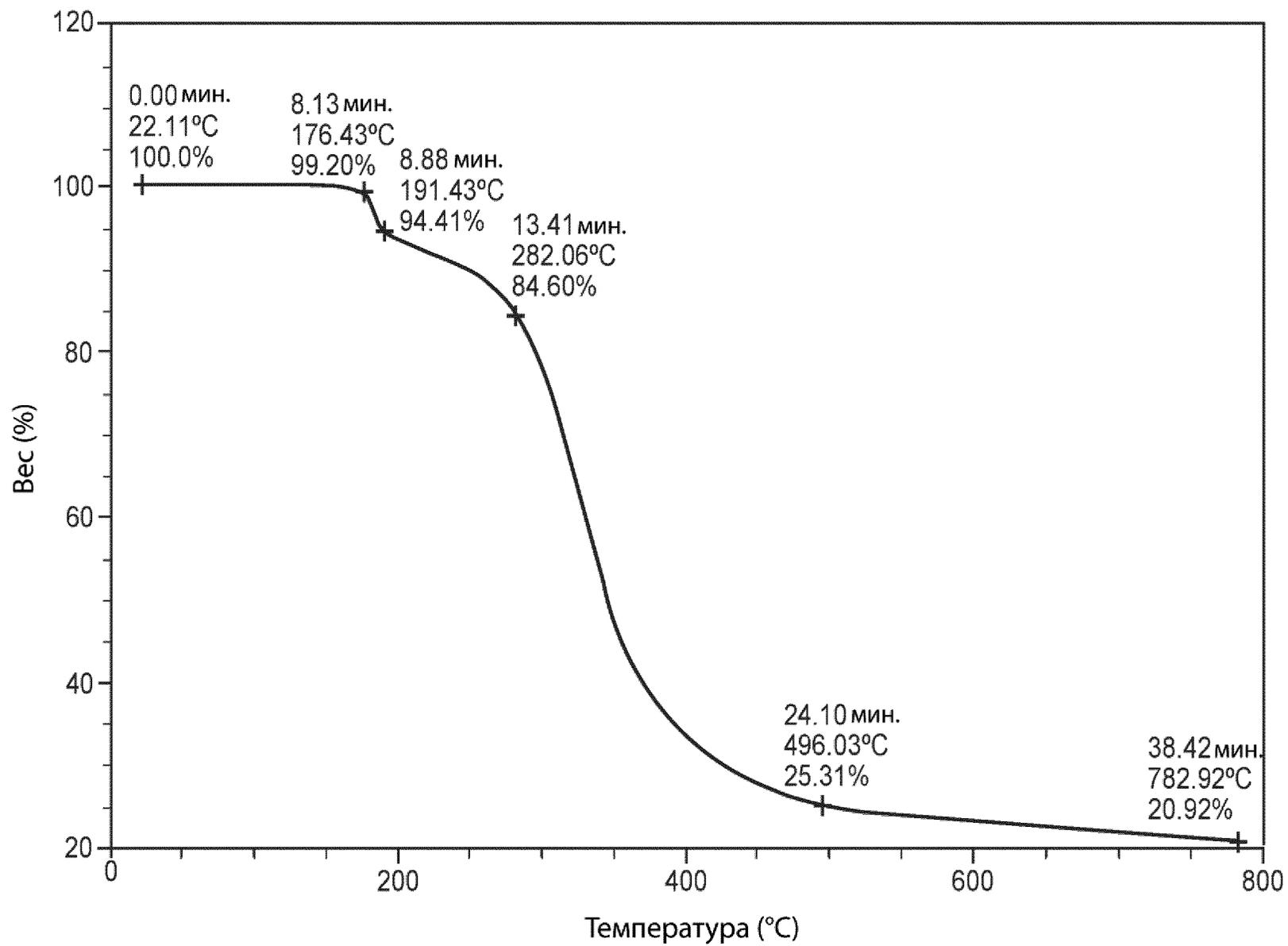
Фиг. 5



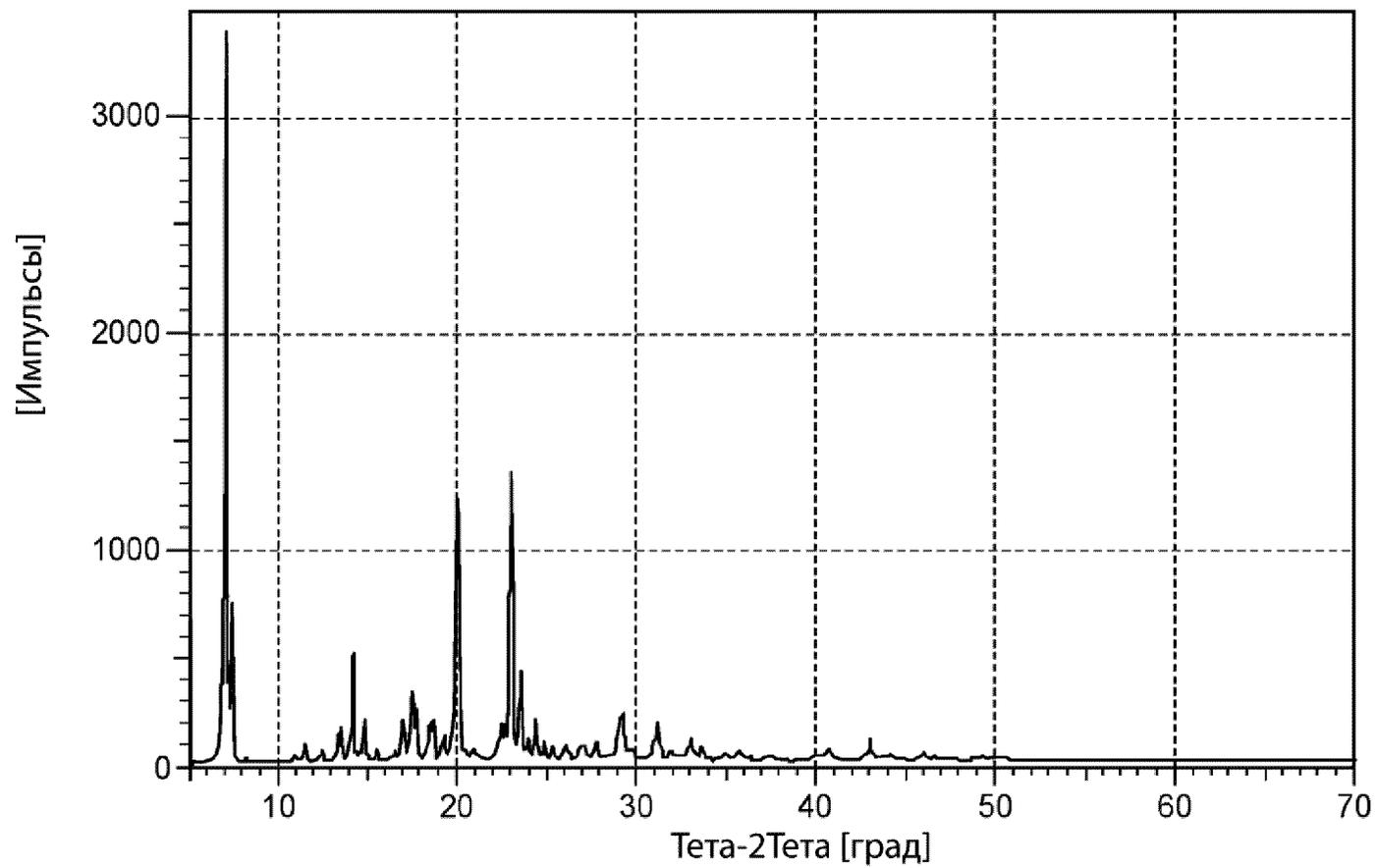
Фиг. 6



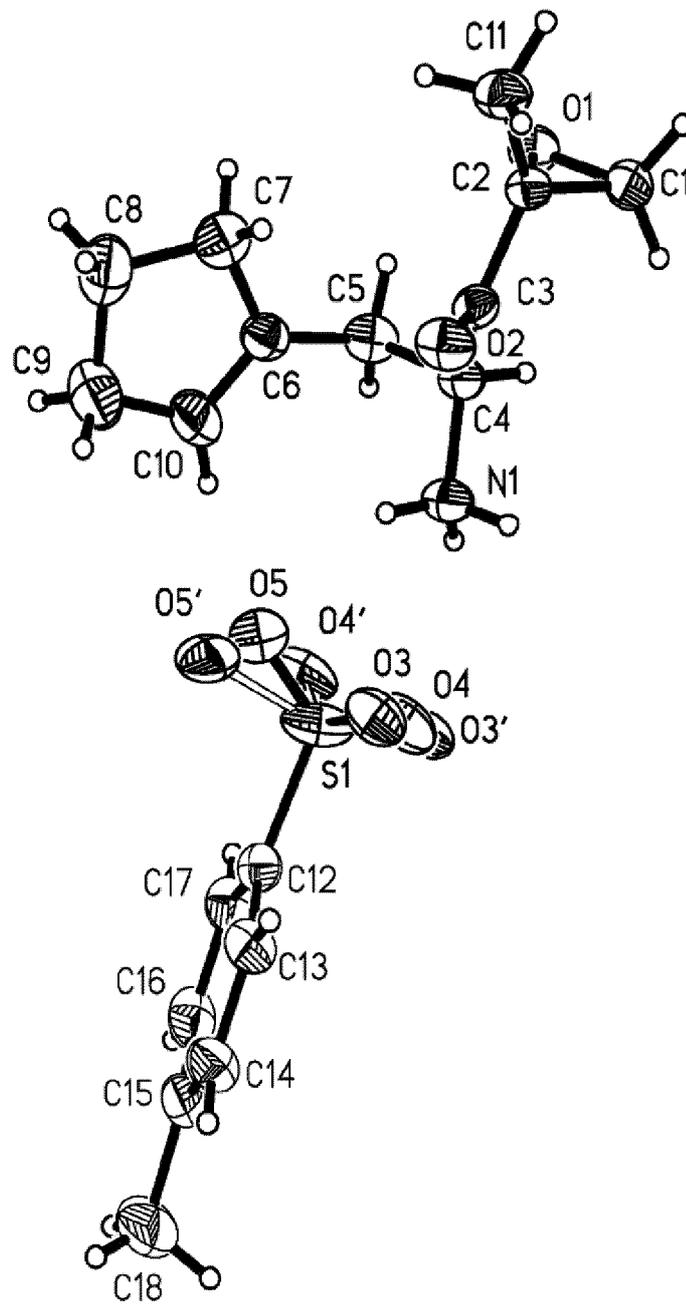
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202292420**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

*C07D 303/32 (2006.01)*

*C07D 303/36 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 303/12, C07D 303/32, C07D 303/36, C07D 303/46

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
EAPATIS, ESPACENET, PATENTSCOPE, USPTO, REAXYS

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EA 018973 B1 (ОНИКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.) 2013-12-30 с. 38-40 пример 10 синтез (F), с.5 последний абзац - с.6 первый, пятый, шестой абзацы п.п. 35-38 формулы изобретения	1-16
A	п.п. 48-51 формулы изобретения	17
Y	WO 2014/152134 A1 (ONYX THERAPEUTICS, INC.) 2014-09-25 с.172-175 пример 27 [00467]	1-16
A		17

последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **05/04/2023**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан