



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 269/00 (2022.05); C07C 271/22 (2022.05); C07D 307/33 (2022.05); C07D 403/06 (2022.05); C07D 487/10 (2022.05); C07D 491/10 (2022.05); C07D 519/00 (2022.05); C07B 2200/07 (2022.05); C07B 2200/13 (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2019122691, 20.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.12.2017

Дата регистрации:
26.07.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.12.2016 JP 2016-247607

(43) Дата публикации заявки: 25.01.2021 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 26.07.2022 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.07.2019

(86) Заявка РСТ:
JP 2017/045729 (20.12.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/117152 (28.06.2018)

Адрес для переписки:
101000, Москва, ул. Мясницкая, 13, стр. 5, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ТАКИГУТИ, Хироми (JP),
ХИГАСИ, Акинобу (JP),
ИНАБА, Такаси (JP),
ВАТАНАБЕ, Такаси (JP),
ТАКЕИТИ, Цубаса (JP),
ПЕТЕРСЕН, Андерс Кларсков (DK),
ВЕДСУ, Пер (DK),
ЕНСЕН, Ким Лебек (DK),
БОРНХОЛДТ, Ян (DK),
ЭБДРЮП, Сорен (DK)

(73) Патентообладатель(и):

ДЖАПАН ТОБАККО ИНК. (JP),
ЛЕО Фарма А/С (DK)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 2460806 A1, 06.06.2012. MORW
S. S. et al., Inhibition of Glyoxalase I: The First
Low-Nanomolar Tight-Binding Inhibitors, 2009,
vol. 52(15), p. 4650-4656. US 20040053331 A1,
18.03.2004. КАТАМОТО М. et al., Novel Probes
Showing Specific Fluorescence Enhancement on
Binding to a Hexahistidine Tag., 2008, vol. 14(26),
p. 8004-8012. WO 2011013785 (см. прод.)

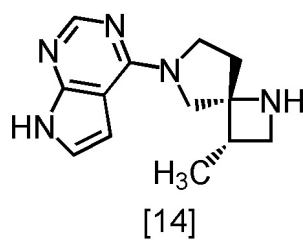
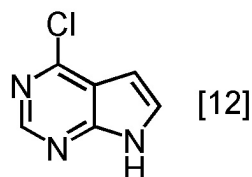
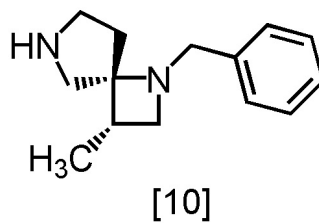
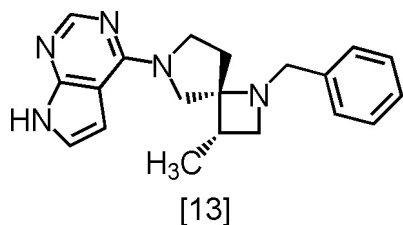
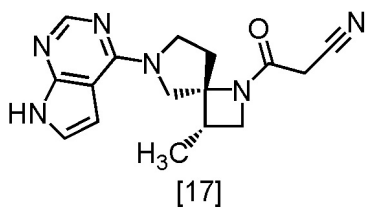
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 7Н-ПИРРОЛО[2,3-D]ПИРИМИДИНА И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ ИХ СИНТЕЗА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения, имеющего формулу [17], или его соли с использованием соединения, имеющего формулу [13], или его соли. Способ включает следующие стадии, на которых: (1) соединение, имеющее формулу [10], или его соль с органической кислотой вводят в реакцию с соединением, имеющим формулу [12], с получением соединения, имеющего формулу [13], или его соли; (2) из соединения, имеющего

формулу [13], или его соли удаляют бензил с получением соединения, имеющего формулу [14], или его соли; и (3) осуществляют цианоацетилирование соединения, имеющего формулу [14], или его соли с получением соединения, имеющего формулу [17], или его соли. Также предложены промежуточные соединения, используемые в синтезе. Предложенный способ позволяет получить соединение формулы [17] за меньшее количество стадий с высокой химической

и оптической чистотой. 8 н. и 18 з.п. ф-лы, 15 ил.,
12 табл., 50 пр.



(56) (продолжение):

A1, 03.02.2011. KRYSZTOF B., Synthesis, biological activity and resistance to proteolytic digestion of new cyclic
dermorphin/deltorphan analogues, European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, vol. 63, p. 457-467. WO 2008036755
A1, 27.03.2008. WO 2014138053 A1, 12.09.2014.

R U 2 7 7 6 8 0 2 C 2

R U 2 7 7 6 8 0 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 271/22 (2006.01)*C07D 307/33* (2006.01)*C07D 403/06* (2006.01)*C07D 487/10* (2006.01)*C07D 491/10* (2006.01)*C07D 519/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 269/00 (2022.05); *C07C 271/22* (2022.05); *C07D 307/33* (2022.05); *C07D 403/06* (2022.05); *C07D 487/10* (2022.05); *C07D 491/10* (2022.05); *C07D 519/00* (2022.05); *C07B 2200/07* (2022.05); *C07B 2200/13* (2022.05)

(21)(22) Application: **2019122691, 20.12.2017**

(24) Effective date for property rights:
20.12.2017

Registration date:
26.07.2022

Priority:

(30) Convention priority:
21.12.2016 JP 2016-247607

(43) Application published: **25.01.2021 Bull. № 3**(45) Date of publication: **26.07.2022 Bull. № 21**(85) Commencement of national phase: **22.07.2019**

(86) PCT application:
JP 2017/045729 (20.12.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/117152 (28.06.2018)

Mail address:
**101000, Moskva, ul. Myasnitskaya, 13, str. 5, OOO
"Soyuzpatent"**

(72) Inventor(s):

**TAKIGUTI, Khiromu (JP),
KHIGASI, Akinobu (JP),
INABA, Takasi (JP),
VATANABE, Takasi (JP),
TAKEITI, Tsubasa (JP),
PETERSEN, Anders Klarskov (DK),
VEDSU, Per (DK),
ENSEN, Kim Lebek (DK),
BORNKHOLDT, Yan (DK),
EBDRYUP, Soren (DK)**

(73) Proprietor(s):

**DZHAPAN TOBAKKO INK. (JP),
LEO Farma A/S (DK)**

(54) **METHOD FOR PRODUCTION OF 7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES AND INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR THEIR SYNTHESIS**

(57) Abstract:

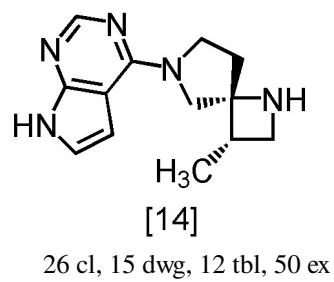
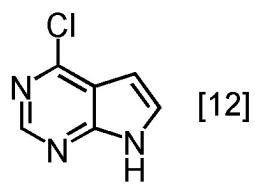
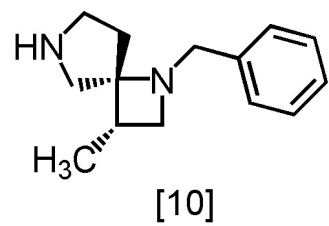
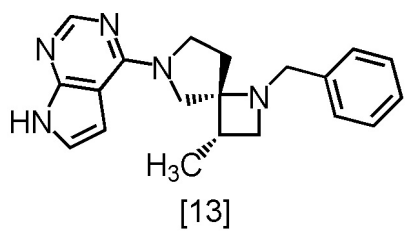
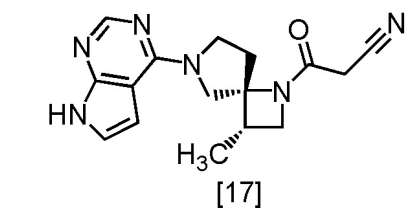
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to a method for the production of a compound having the formula [17] or its salt, using a compound having the formula [13] or its salt. The method includes following stages, at which: (1) a compound having the formula [10] or its salt with organic acid are introduced into a reaction with a compound having the formula [12] to obtain the compound having the formula [13] or its salt; (2) benzyl is removed from the compound having the formula [13] or its salt to obtain a compound having the formula [14]

or its salt; and (3) cyanacetylation of the compound having the formula [14] or its salt is carried out to obtain the compound having the formula [17] or its salt. Intermediate compounds used in the synthesis are also proposed.

EFFECT: proposed method allows for obtaining a compound of the formula [17] for fewer stages, with high chemical and optical purity.

R U 2 7 7 6 8 0 2 C 2



R U 2 7 7 6 8 0 2 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается способа получения производных 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, которые могут применяться в качестве ингибиторов Янус-киназ (JAK), промежуточных продуктов для их синтеза и способа получения этих промежуточных

Уровень техники

JAK являются представителем семейства протеин-тирозин киназ цитоплазмы и включают, например, JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2.

В Патентной литературе 1 описано Соединение А (Соединение [17]: 3-[(3S,4R)-3-метил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-дiazаспиро[3,4]октан-1-ил]-3-оксопропаннитрил), которое может применяться в качестве ингибитора JAK.

Список процитированной литературы

Патентная литература

[ПТЛ 1] WO 2011/013785

Непатентная литература

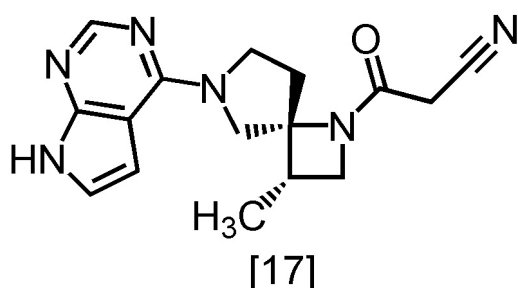
[НПЛ 1] STACY, DM et al. Synthesis and biological evaluation of triazole-containing N-acyl homoserine lactones as quorum sensing modulators. Org Biomol Chem. Feb 14 2013, том 11, № 6, стр. 938-954.

Краткое описание сути изобретения

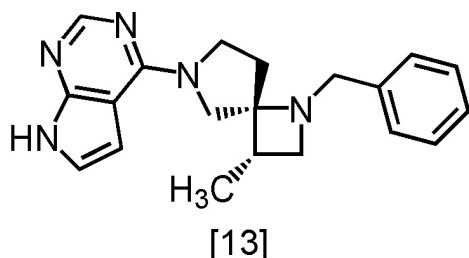
В настоящем изобретении описаны способы получения 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидиновых производных, которые могут применяться в качестве ингибитора JAK, промежуточные продукта для синтеза указанных производных и способы получения таких промежуточных продуктов.

Настоящее изобретение включает следующий вариант осуществления:

Способ получения соединения, имеющего формулу [17]:
[Хим. 1]



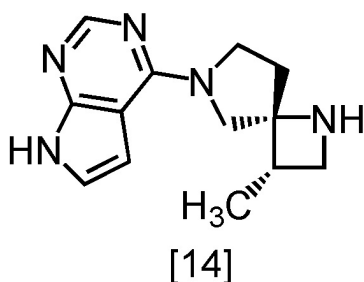
или его соли с использованием соединения, имеющего формулу [13]:
[Хим. 2]



или его соли, включающий следующие стадии:

(1) из соединения, имеющего формулу [13], или из его соли удаляют бензил с получением соединения, имеющего формулу [14]:

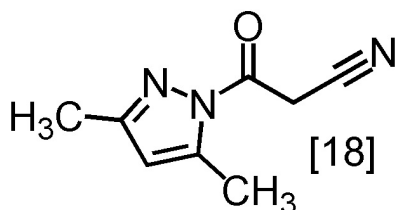
[Хим. 3]



или его соли, и

10 (2) соединение, имеющее формулу [14], или его соль вводят в реакцию с соединением, имеющим формулу [18]:

[Хим. 4]



с получением соединения, имеющего формулу [17], или его соли.

Краткое описание чертежей

20 На Фиг. 1 изображена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции BABL-НС [3] с множественной записью. Интенсивность дифракции (имп/с: количество импульсов в секунду) приведена по вертикальной оси, а дифракционный угол 2θ (°) отложен по горизонтальной оси.

25 На Фиг. 2 изображена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции RR-MDDO [9] с множественной записью. Интенсивность дифракции (имп/с: количество импульсов в секунду) приведена по вертикальной оси, а дифракционный угол 2θ (°) отложен по горизонтальной оси.

На Фиг. 3 показаны результаты аналитической ВЭЖХ для сырого RR-MDDO [9] из Примера 3. Поглощение (AU, единицы поглощения) приведено по вертикальной оси, а время удерживания (мин) отложено по горизонтальной оси.

На Фиг. 4 показаны результаты аналитической ВЭЖХ для RR-MDDO [9], полученного после стадии кристаллизации в Примере 3. Поглощение (AU, единицы поглощения) приведено по вертикальной оси, а время удерживания (мин) отложено по горизонтальной оси.

35 На Фиг. 5 изображена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции SR-MDBN-DSU [11-1] с множественной записью. Интенсивность дифракции (имп/с: количество импульсов в секунду) приведена по вертикальной оси, а дифракционный угол 2θ (°) отложен по горизонтальной оси.

40 На Фиг. 6 показаны результаты аналитической ВЭЖХ для соединения [21], полученного из сырого SR-MDBN [10], полученного в Примере 8-Стадия 1. Поглощение (AU, единицы поглощения) приведено по вертикальной оси, а время удерживания (мин) отложено по горизонтальной оси.

45 На Фиг. 7 показаны результаты аналитической ВЭЖХ для соединения [21], полученного из SR-MDBN-DSU [11-1], полученного после стадии кристаллизации в Примере 8-Стадия 2. Поглощение (AU, единицы поглощения) приведено по вертикальной оси, а время удерживания (мин) отложено по горизонтальной оси.

На Фиг. 8 изображена кривая, построенная по результатам дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для SR-MDBN моносукцината, полученного в

Примере 8-2.

На Фиг. 9 показаны результаты аналитической ВЭЖХ для сырого SR-MDBN-DSU [11-1], полученного в Примере 9. Поглощение (AU, единицы поглощения) приведено по вертикальной оси, а время удерживания (мин) отложено по горизонтальной оси.

5 На Фиг. 10 показаны результаты аналитической ВЭЖХ для SR-MDBN-DSU [11-1], полученного после стадии очистки в Примере 9. Поглощение (AU, единицы поглощения) приведено по вертикальной оси, а время удерживания (мин) отложено по горизонтальной оси.

10 На Фиг. 11 изображена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции 1-этанолята Соединения А (Соединение [17]) с множественной записью. Интенсивность дифракции (имп/с: количество импульсов в секунду) приведена по вертикальной оси, а дифракционный угол 2θ (°) отложен по горизонтальной оси.

15 На Фиг. 12 изображена кривая, построенная по результатам дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для со-кристалла (2:1, мольное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом в качестве затравочного кристалла.

20 На Фиг. 13 изображена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции с множественной записью со-кристалла (2:1, мольное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом в качестве затравочного кристалла. Интенсивность дифракции (имп/с: количество импульсов в секунду) приведена по вертикальной оси, а дифракционный угол 2θ (°) отложен по горизонтальной оси.

На Фиг. 14 изображена кривая, построенная по результатам дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для со-кристалла (2:1, мольное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом.

25 На Фиг. 15 изображена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции с множественной записью со-кристалла (2:1, мольное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом. Интенсивность дифракции (имп/с: количество импульсов в секунду) приведена по вертикальной оси, а дифракционный угол 2θ (°) отложен по горизонтальной оси.

30 Описание вариантов осуществления

Применяющиеся в настоящем тексте термины имеют указанные ниже значения.

Соединение, имеющее формулу [17], может в настоящем тексте обозначаться, например, как Соединение [17].

Примеры галогена включают фтор, хлор, бром и йод.

35 C_{1-4} алкил означает линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, и включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

40 Соли соединений могут представлять собой любые соли, если такие соли могут быть сформированы с соединением по настоящему изобретению, и включают, например, соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами, соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями, соли с аминокислотами.

45 Неорганические кислоты включают, например, соляную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, бромистоводородную кислоту. Предпочтительной неорганической кислотой является соляная кислота.

Органические кислоты включают, например, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, терефталевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, уксусную

кислоту, трифторуксусную кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, метансульфокилоту, бензолсульфокилоту, п-толуолсульфокилоту, 10-камфорасульфокислоту. Предпочтительными органическими кислотами являются щавелевая кислота, L-винная кислота, D-винная кислота, янтарная кислота, (+)-10-камфорасульфокислота и (-)-10-камфорасульфокислота. Предпочтительными органическими кислотами являются щавелевая кислота, янтарная кислота, L-винная кислота, D-винная кислота, (+)-10-камфорасульфокислота.

Соли с неорганическими основаниями включают, например, натриевые соли, калиевые соли, кальциевые соли, магниевые соли, аммонийные соли.

Органические основания включают, например, метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиламин, трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, N,N-добензилэтилендиламин, гуанидин, пиридин, пиколлин, холин, цинхонин, меглумин.

Аминокислоты включают, например, лизин, аргинин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту.

Согласно известным методикам, соединение по настоящему изобретению можно вводить в реакцию с неорганическими основаниями, органическими основаниями, неорганическими кислотами, органическими кислотами или аминокислотами, получая соли соединений по настоящему изобретению.

Хлорирующий агент включает, например, тионилхлорид, оксалилхлорид, фосфорилхлорид. Предпочтительным хлорирующим агентом является тионилхлорид.

Соединение или его соль по настоящему изобретению может существовать в виде сольвата.

Сольват представляет собой соединение, в котором молекула растворителя координируется с соединением или его солью по настоящему изобретению, и включает в себя гидрат. Предпочтительным сольватом является фармацевтически приемлемый сольват, и он включает, например, гидрат, этанолят, сольват с ДМСО, 1-пропанолят, 2-пропанолят, сольват с хлороформом, сольват с диоксаном, сольват с анизолом, сольват с ацетоном, сольват с этиленгликолем или сольват с диметилацетамидом, соединения или его соли по настоящему изобретению.

Сольват соединения или его соли по настоящему изобретению можно получить согласно известным методикам

Соединение по настоящему изобретению может существовать в виде таутомера. В этом случае соединение по настоящему изобретению может существовать в виде единственного таутомера или в виде смеси отдельных таутомеров.

Соединение по настоящему изобретению может содержать двойную связь углерод-углерод. В этом случае соединение по настоящему изобретению может существовать в виде E-формы, Z-формы или смеси E-формы и Z-формы.

Соединение по настоящему изобретению может существовать в виде стереоизомера, являющегося цис/транс изомером. В этом случае соединение по настоящему изобретению может существовать в виде цис-формы, транс-формы или смеси цис-формы и транс-формы.

Соединение по настоящему изобретению может содержать один или больше асимметрических атомов углерода. В этом случае соединение по настоящему изобретению может существовать в виде единственного энантиомера, единственного диастереомера, смеси энантиомеров или смеси диастереомеров.

Соединение по настоящему изобретению может существовать в виде атропоизомера. В этом случае соединение по настоящему изобретению может существовать в виде

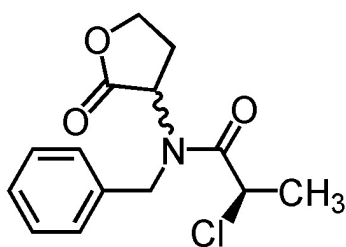
единственного атропоизомера или смеси отдельных атропоизомеров.

Соединение по настоящему изобретению может одновременно содержать несколько структурных элементов, приводящих к возможности существования указанных изомеров. Соединение по настоящему изобретению может содержать такие изомеры в любых соотношениях.

При отсутствии других указаний, таких как подписи и т.п., приведенные в настоящем тексте формулы, химические структуры и названия соединений без указания их стереохимии включают все упомянутые выше изомеры, которые могут существовать.

Химическая связь, изображенная волнистой линией, означает, что соединение представляет собой смесь стереоизомеров или любой из стереоизомеров. Например, соединение, имеющее формулу [6]:

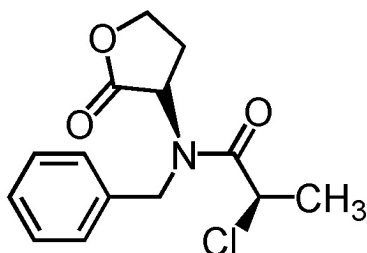
[Хим. 5]



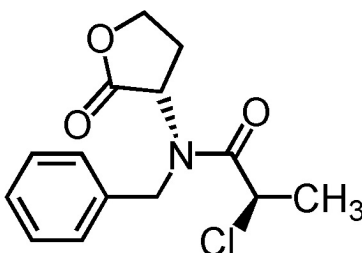
[6]

представляет собой смесь соединений, имеющих формулы [6-1] и [6-2]:

[Хим. 6]



[6-1]



[6-2]

или любое из этих соединений.

Диастереомерную смесь можно разделить на отдельные диастереомеры общеизвестными способами, такими как хроматография или кристаллизация. Каждый диастереомер можно также получить с использованием стереохимически чистого исходного соединения или методом синтеза с применением стереоселективной реакции.

Разделение смеси энантиомеров на отдельные энантиомеры можно провести с помощью хорошо известных в данной области методов.

Например, в стандартном методе, таком как дробная кристаллизация или хроматография, можно выделить диастереомер с более высоким соотношением изомеров или практически чистый диастереомер из смеси диастереомеров, которая образуется при реакции смеси энантиомеров с хиральным вспомогательным веществом, представляющим собой практически чистый энантиомер. Выделенный диастереомер можно превратить в целевой энантиомер посредством удаления вспомогательного хирального фрагмента реакцией отщепления.

Целевой энантиомер можно также получить прямым разделением смеси энантиомеров методом хроматографии с применением хиральной твердой фазы, что хорошо известной в данной области.

В альтернативном варианте целевой энантиомер можно также получить при использовании по существу чистого оптически активного исходного вещества или стереоселективным синтезом с использованием хирального вспомогательного вещества или асимметрического катализатора с прохиральным промежуточным продуктом для синтеза, т.е. с применением асимметрической индукции.

Абсолютную конфигурацию можно определить методом рентгеноструктурного анализа кристаллического финального продукта или промежуточного продукта в синтезе. При необходимости абсолютную конфигурацию можно определить с использованием кристаллического финального продукта или промежуточного продукта, модифицированного реагентом, имеющим асимметрический центр с известной стереоконфигурацией. В настоящем тексте конфигурацию определяли методом рентгеноструктурного анализа кристаллического хлорформиата Соединения [17].

Соединение по настоящему изобретению может быть кристаллическим или аморфным.

Соединение по настоящему изобретению может иметь изотопную метку, включая ^3H , ^{14}C , ^{35}S .

Способы получения соединения по настоящему изобретению или его соли или сольвата проиллюстрированы ниже.

На каждой стадии реакцию можно проводить в растворителе.

Соединение, получаемое на каждой стадии, при необходимости можно выделять и очищать известными способами, такими как перегонка, перекристаллизация, колоночная хроматография, или можно необязательно использовать его на последующей стадии без выделения или очистки.

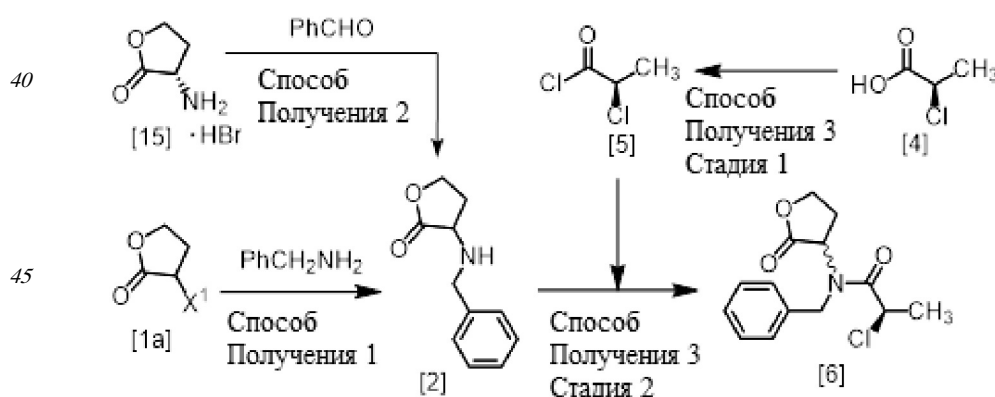
Комнатная температура в настоящем тексте означает условия, когда температура не контролируется, и в одном варианте осуществления включает диапазон от 1°C до 40°C . Температура реакции может включать указанную температуру $\pm 5^\circ\text{C}$, предпочтительно $\pm 2^\circ\text{C}$.

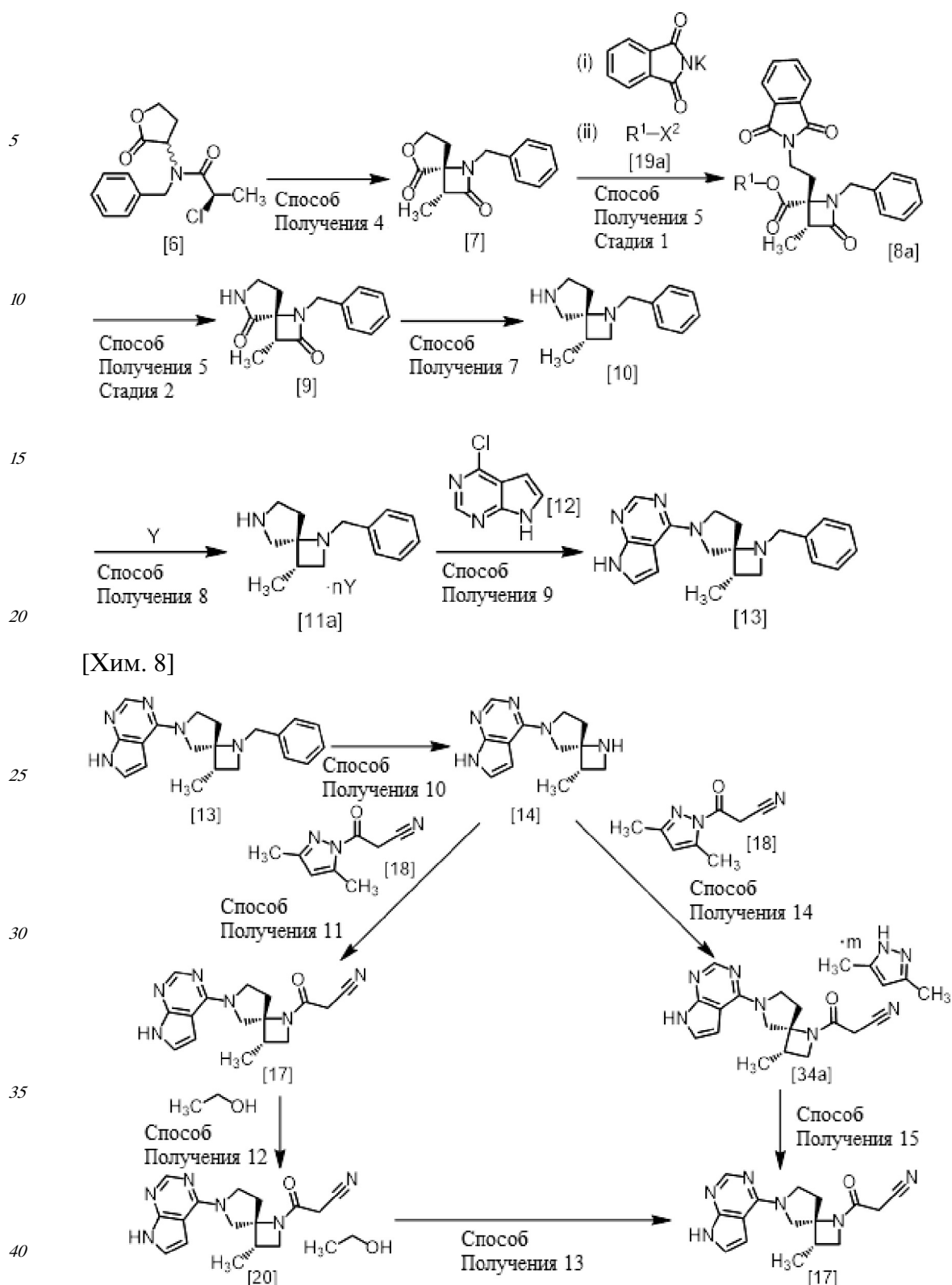
Пример способа получения соединения по настоящему изобретению или его соли или его сольвата показан на приведенной ниже Схеме 1. В частности, приведена схема синтеза через соединение [8a].

На приведенной схеме X^1 представляет собой хлор или бром; R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил; X^2 представляет собой галоген; Y представляет собой кислоту; n представляет собой любое число от 0,5 до 2; и m представляет собой любое число от 0,4 до 0,5.

Схема 1

[Хим. 7]





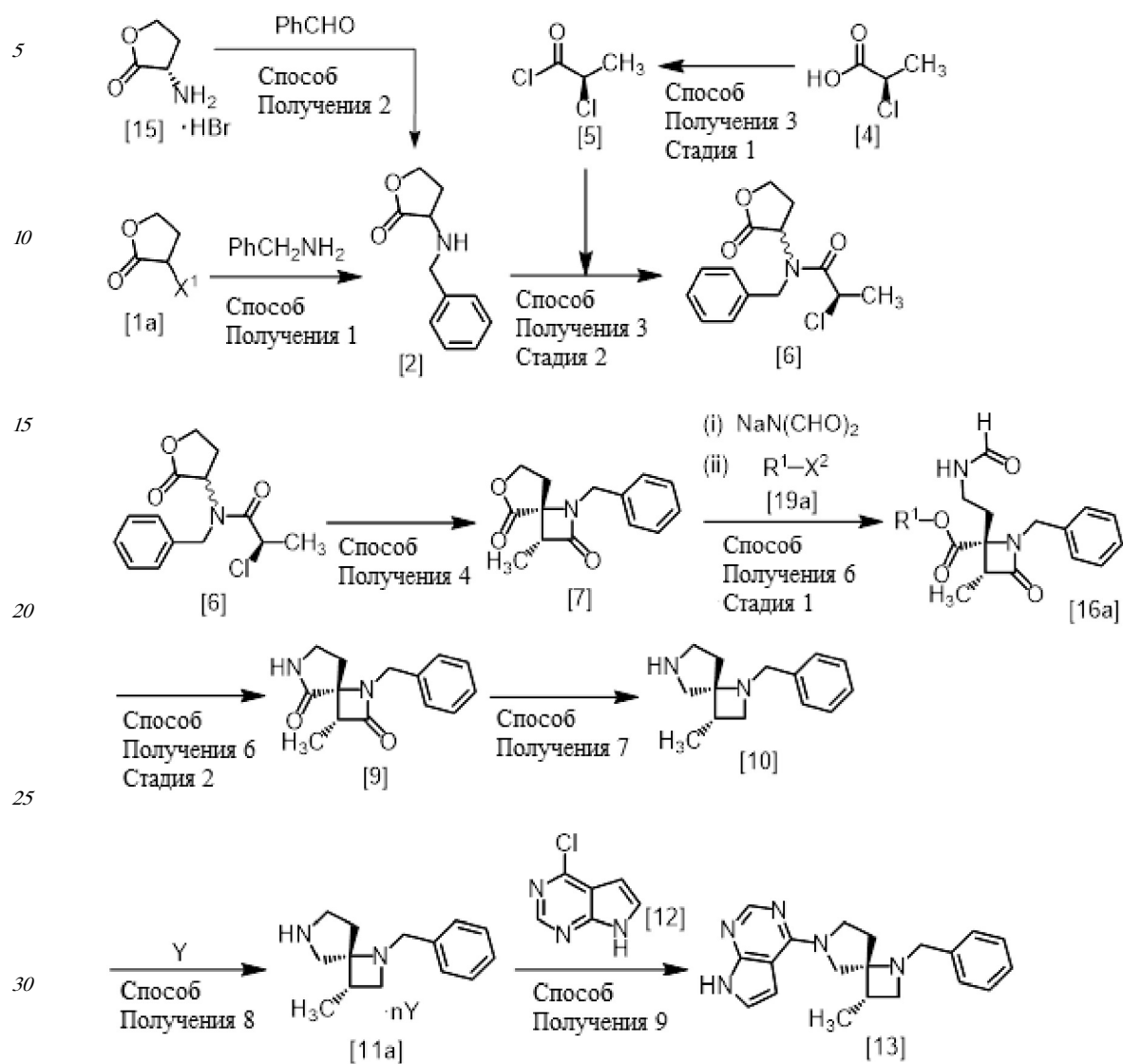
Другой пример способа получения соединения по настоящему изобретению или его соли или его сольвата показан на приведенной ниже Схеме 2. В частности, приведена схема синтеза через соединение [16a].

На приведенной схеме X^1 представляет собой хлор или бром; R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил; X^2 представляет собой галоген; Y представляет собой кислоту; n представляет собой любое число от 0,5 до 2; и m представляет собой любое число от

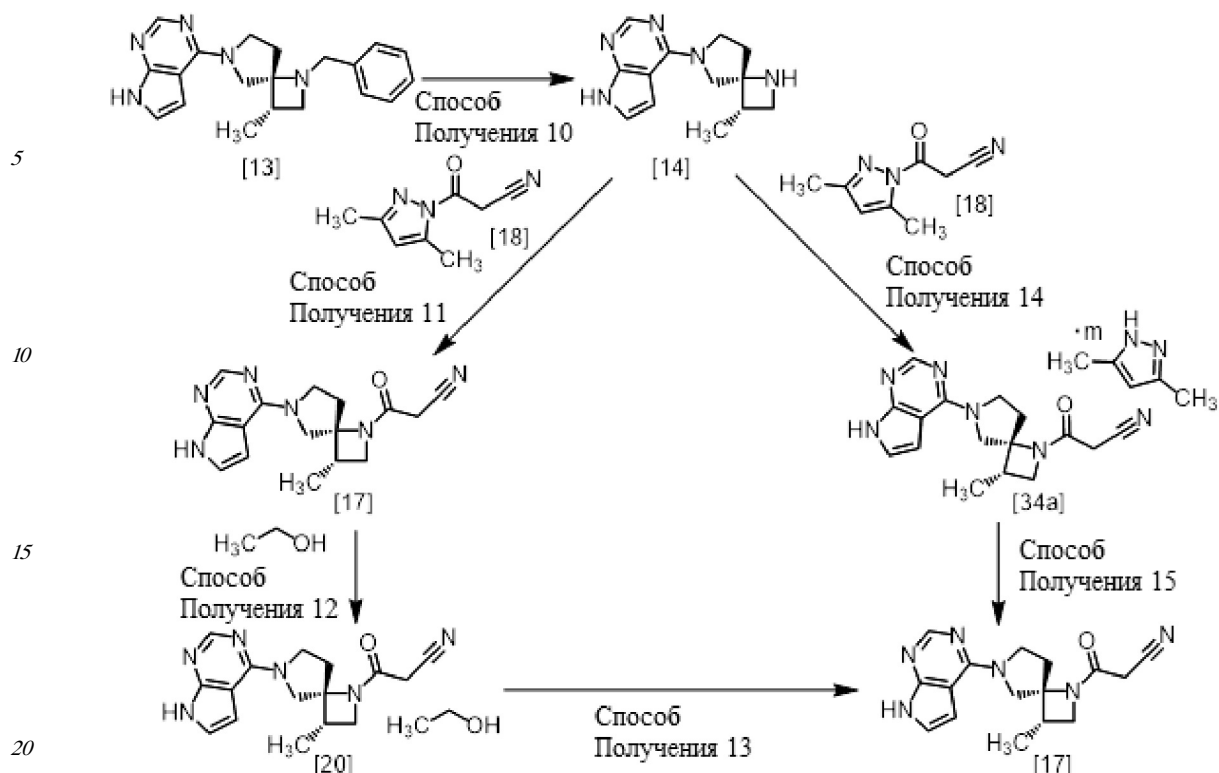
0,4 до 0,5.

Схема 2

[Хим. 9]



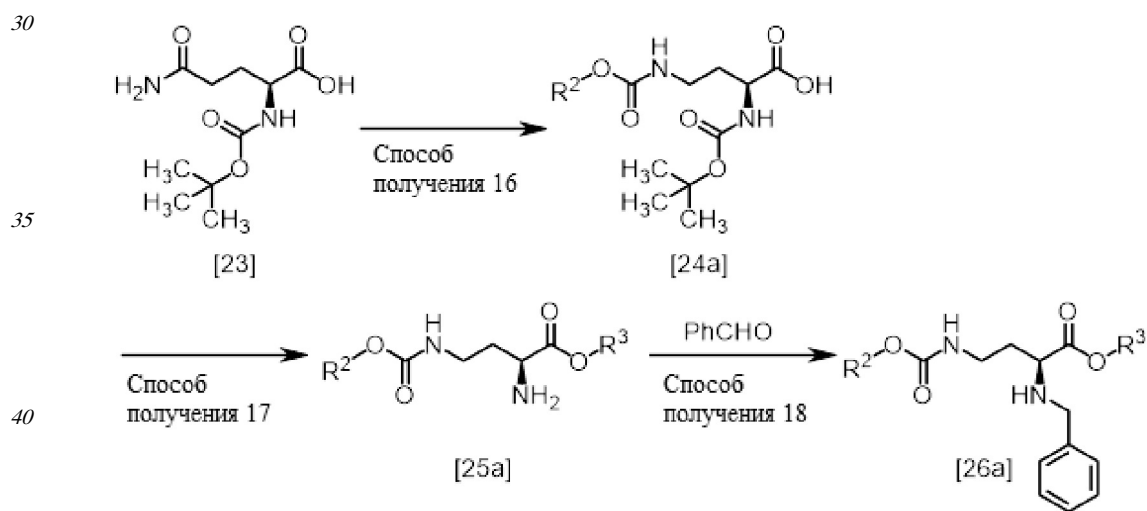
[Хим. 10]

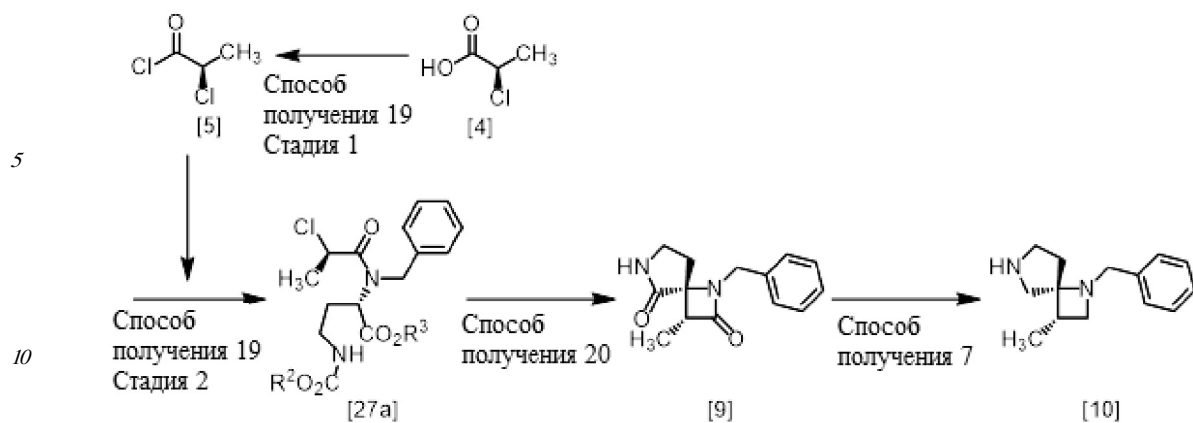


Другой пример способа получения соединения по настоящему изобретению или его соли или его сольвата показан на приведенной ниже Схеме 3-1 и Схеме 3-2. В частности, приведена схема синтеза через соединение [26a].

На приведенной схеме R^2 представляет собой метил, этил или бензил; R^3 представляет собой метил, этил или бензил; Y представляет собой кислоту; и n представляет собой любое число от 0,5 до 2.

Схема 3-1
[Хим. 11]





[Хим. 12]

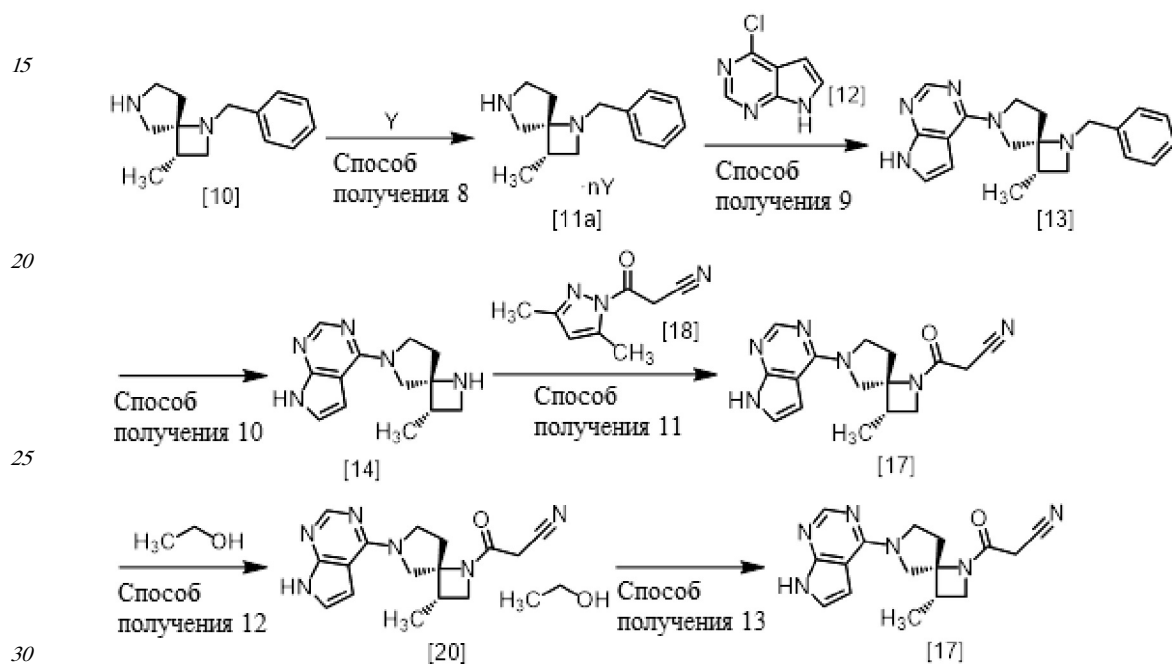
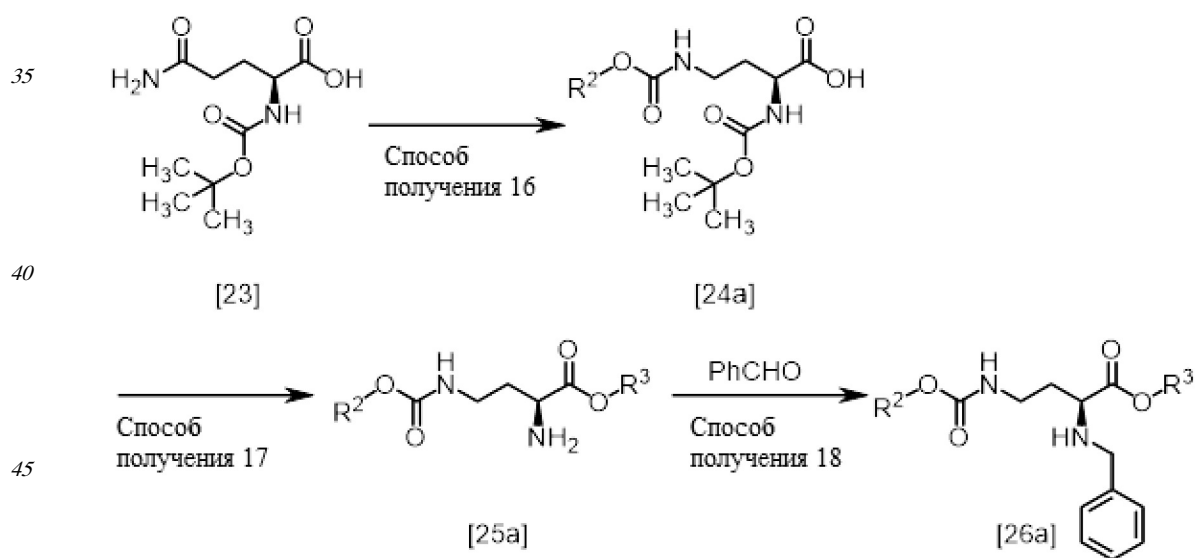
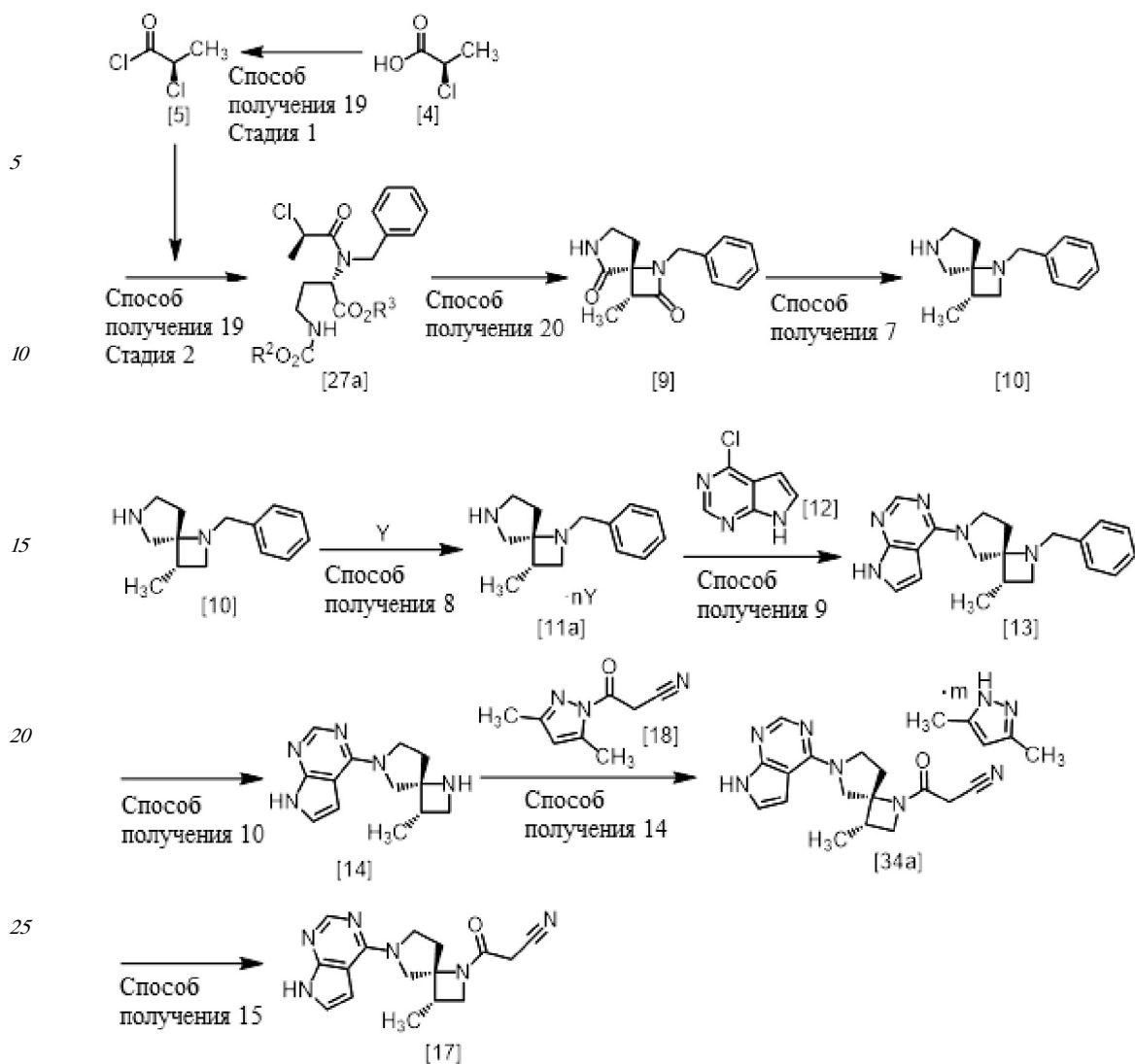


Схема 3-2

[Хим. 13]



[Хим. 14]



Другие примеры способа получения соединения по настоящему изобретению или его соли или его сольвата показаны на приведенных ниже Схемах от 4-1 до 6-2. В частности, приведена схема синтеза через соединение [30a].

На приведенных схемах Y представляет собой кислоту; и n представляет собой любое число от 0,5 до 2.

Схема 4-1

[Хим. 15]

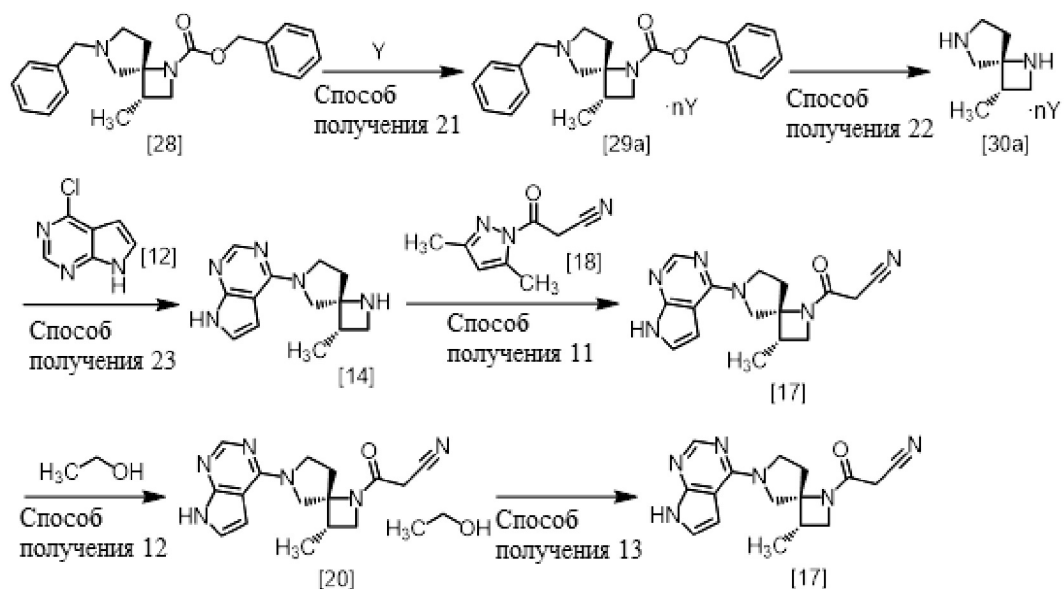


Схема 4-2
[Хим. 16]

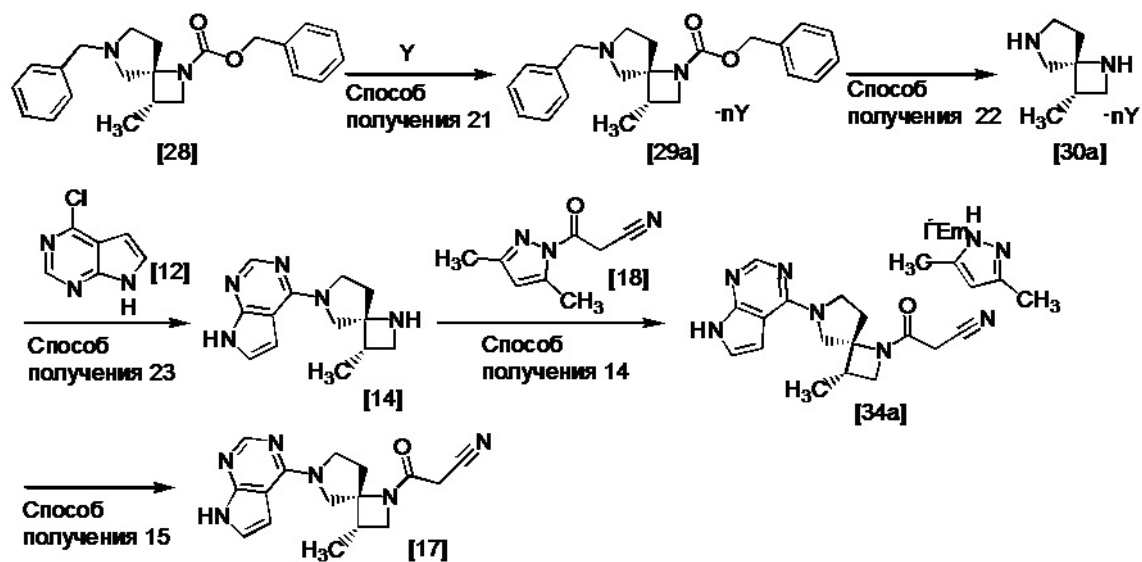


Схема 5-1
[Хим. 17]

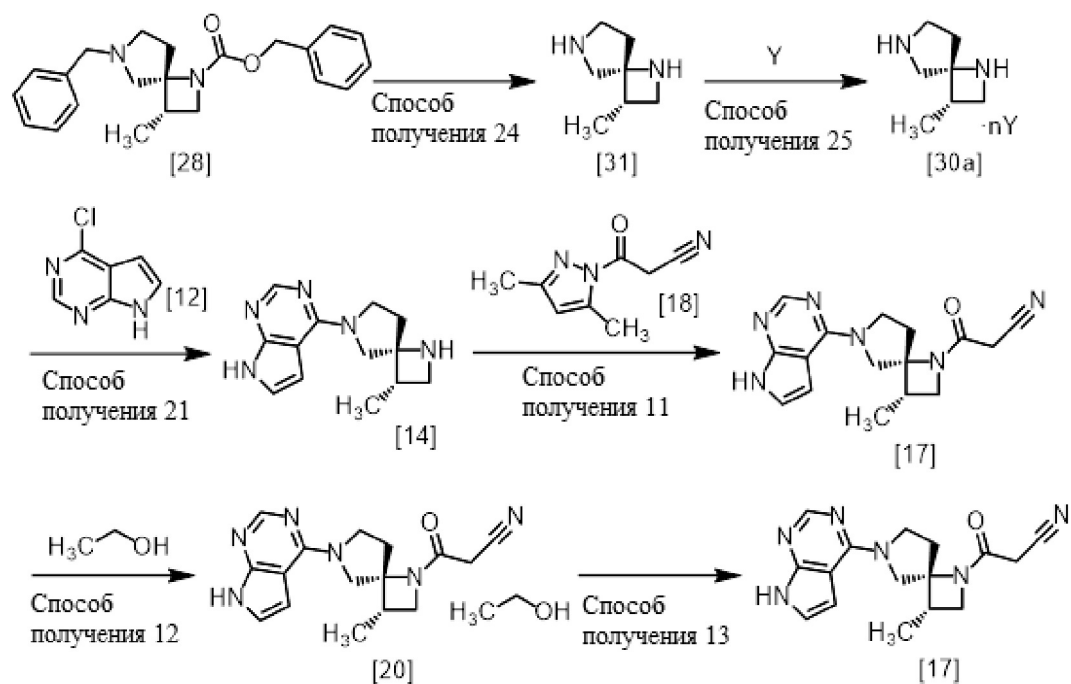


Схема 5-2
[Хим. 18]

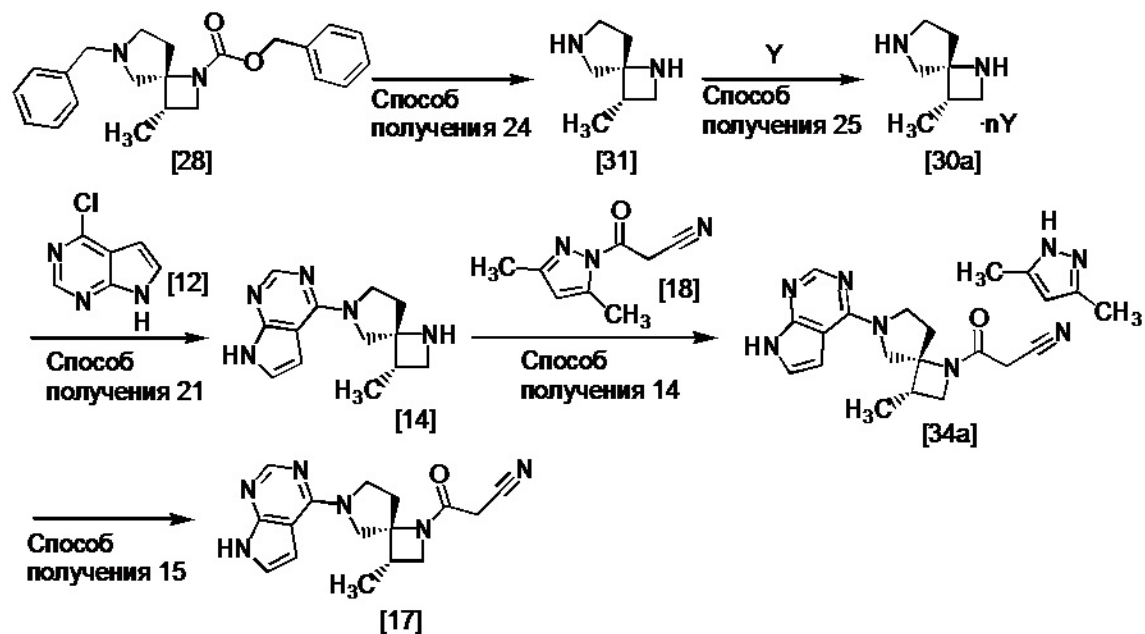


Схема 6-1
[Хим. 19]

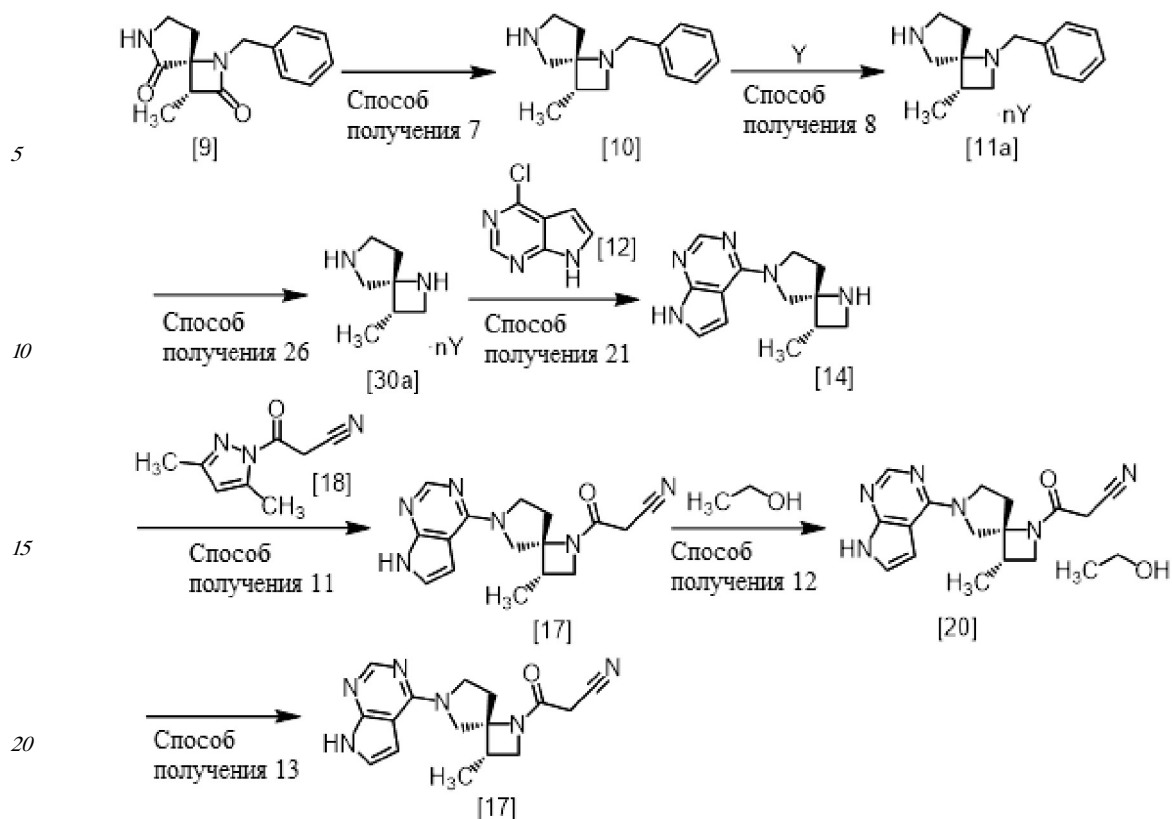
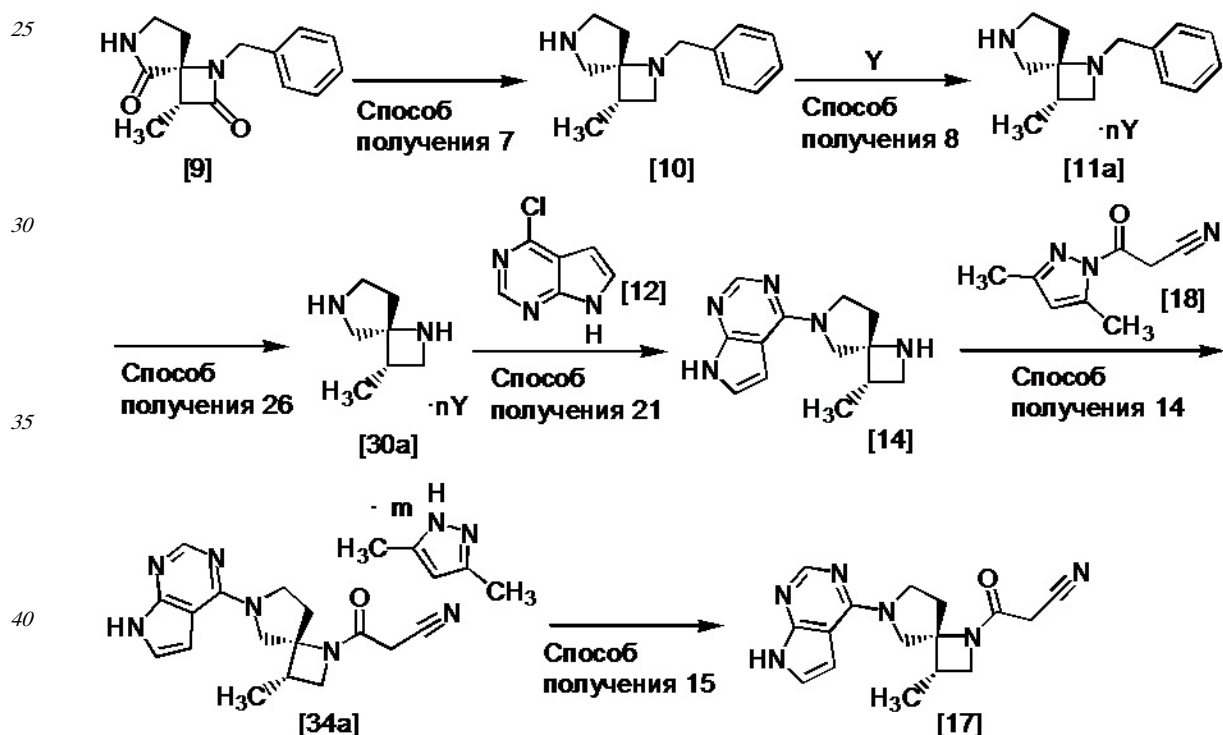
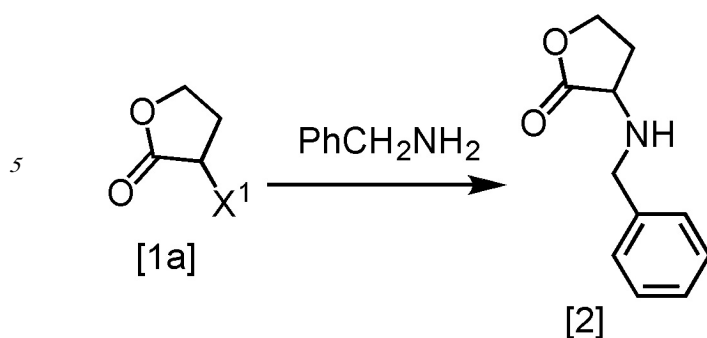


Схема 6-2
[Хим. 20]



Ниже дано подробное описание способов, показанных на приведенных выше Схемах от 1 до 6-2.

[Способ получения 1] Получение соединения, имеющего формулу [2], или его соли
[Хим. 21]



где X^1 представляет собой хлор или бром.

Соединение, имеющее формулу [2], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [1a], с бензиламином в присутствии основания. Необязательно вместо бензиламина можно применять 4-хлорбензиламин, 3-хлорбензиламин, 4-метоксибензиламин, 3-метоксибензиламин, 4-метилбензиламин, 3-метилбензиламин, бензгидриламин, трифенилметиламин и т.п.

Примеры соединений, имеющих формулу [1a], включают BVL и 3-хлордигидрофуран-2-он. Предпочтительным соединением, имеющим формулу [1a], является BVL.

Примеры растворителей включают, например, ТГФ, ацетонитрил, ДМФА, диметилацетамид, N-метилпирролидон и ДМСО. Предпочтительным растворителем является ацетонитрил.

Примеры оснований включают, например, трикалия фосфат, карбонат калия и карбонат цезия. Предпочтительным основанием является трикалия фосфат. Основание можно применять, например, в количестве от 2,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [1a], предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 60°C , предпочтительно $45^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Другим предпочтительным вариантом является $50^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Время реакции составляет, например, от 5 часов до 48 часов, предпочтительно от 5 часов до 30 часов.

Соединение, имеющее формулу [2], может формировать соль с кислотой.

Кислота включает, например, органические или неорганические соли.

Органические кислоты включают, например, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, терефталевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, метансульфокислоту, бензолсульфокислоту, п-толуолсульфокислоту и т.п.

Неорганические кислоты включают, например, соляную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, бромистоводородную кислоту и т.п.

Предпочтительной неорганической кислотой является соляная кислота.

Соль соединения, имеющего формулу [2], предпочтительно представляет собой моногидрохлорид.

Соединение, имеющее формулу [2], может быть получено в кристаллической форме посредством образования соли с неорганической кислотой.

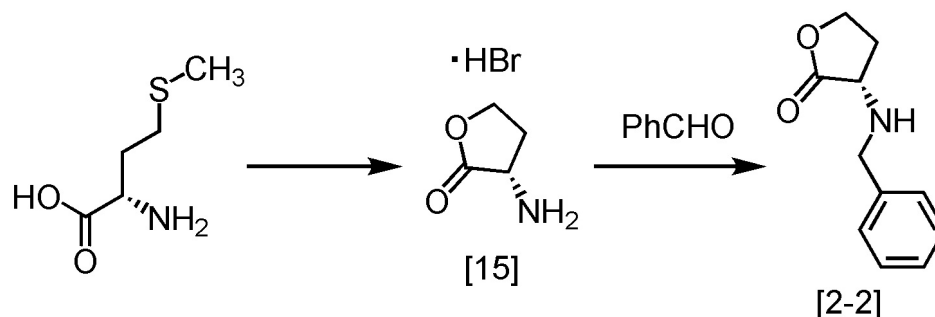
Соль соединения, имеющего формулу [2], представляет собой, например, моногидрохлорид, который является кристаллическим веществом, имеющим спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла $(2\theta) = 8,5^\circ \pm$

0,2°, 18,9° ± 0,2°, 21,0° ± 0,2°, 21,4° ± 0,2° или 24,4° ± 0,2°, при анализе с применением CuKα излучения.

Предпочтительно соль соединения, имеющего формулу [2], представляет собой моногидрохлорид, который является кристаллическим веществом, имеющим спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = 8,5° ± 0,1°, 18,9° ± 0,1°, 21,0° ± 0,1°, 21,4° ± 0,1° или 24,4° ± 0,1°, при анализе с применением CuKα излучения.

Более предпочтительно соль соединения, имеющего формулу [2], представляет собой моногидрохлорид, который является кристаллическим веществом, имеющим спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = 8,5° ± 0,06°, 18,9° ± 0,06°, 21,0° ± 0,06°, 21,4° ± 0,06° или 24,4° ± 0,06°, при анализе с применением CuKα излучения.

[Способ получения 2] Получение соединения, имеющего формулу [2-2], или его соли [Хим. 22]



Соединение, имеющее формулу [2-2], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [15], которое можно синтезировать из L-метионина способом, описанным в Непатентной литературе 1, с бензальдегидом в кислых условиях, с последующим восстановлением полученного соединения. Вместо бензальдегида необязательно можно использовать 4-метоксибензальдегид и т.п.

Примеры растворителей включают, например, ДМСО, ДМФА, диметилацетамид, N-метилпирролидон, хлороформ и ТГФ. Предпочтительным растворителем является ДМФА.

Примеры кислот включают уксусную кислоту.

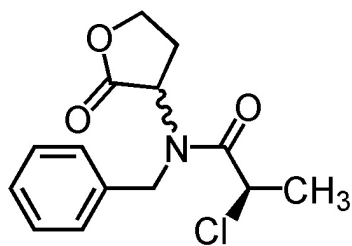
Примеры восстановителей включают, например, триацетоксиборгидрид натрия и цианоборгидрид натрия. Предпочтительным восстановителем является триацетоксиборгидрид натрия. Восстановитель можно применять, например, в количестве от 1,0 до 3,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [15], предпочтительно 1,2 ± 0,2 эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от 0°C до 60°C, предпочтительна комнатная температура.

Время реакции составляет, например, от 0,5 часов до 24 часов, предпочтительно от 1 часов до 5 часов.

[Способ получения 3] Получение соединения, имеющего формулу [6]

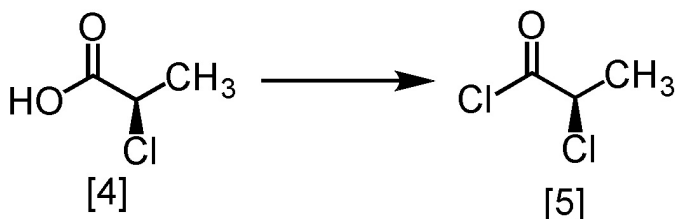
[Хим. 23]



[6]

Стадия 1

[Хим. 24]



[4]

[5]

Соединение, имеющее формулу [5], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [4], с хлорирующим агентом.

Примеры растворителей включают, например, толуол, ТГФ, ДМФА, ацетонитрил, смесь ацетонитрила и ДМФА, и смесь толуола и ДМФА. Предпочтительным растворителем является толуол, ацетонитрил, смесь ацетонитрила и ДМФА, или смесь толуола и ДМФА. Соединение, имеющее формулу [5], можно получать и без использования растворителя.

Примеры хлорирующих агентов включают, например, тионилхлорид, оксалилхлорид и фосфорилхлорид. Предпочтительным хлорирующим агентом является тионилхлорид. Хлорирующий агент можно применять, например, в количестве от 0,9 до 1,5 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [4], предпочтительно от 0,95 до 1,15 эквивалентов.

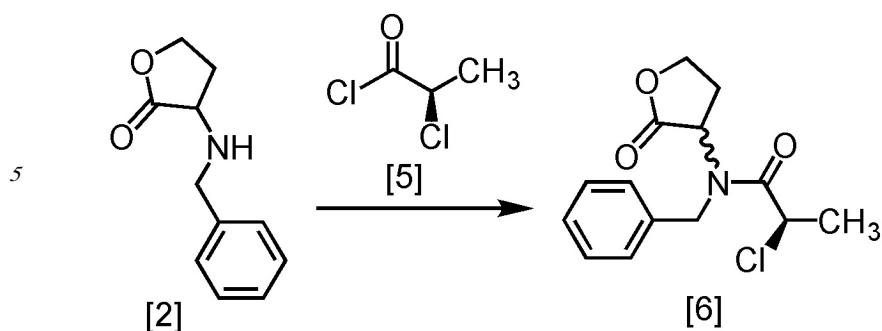
Температуру реакции можно устанавливать, основываясь на общих знаниях в области химии. Температура реакции в случае применения оксалилхлорида в качестве хлорирующего агента находится в диапазоне, например, от -20°C до 10°C , предпочтительно от -10°C до 0°C . Температура реакции в случае применения тионилхлорида в качестве хлорирующего агента находится в диапазоне, например, от 45°C до 75°C , предпочтительно $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Другая предпочтительная температура реакции в случае применения тионилхлорида в качестве хлорирующего агента находится в диапазоне от -20°C до 10°C , предпочтительно от -20°C до 0°C .

Время реакции составляет, например, от 0,5 часов до 5 часов, предпочтительно от 0,5 часов до 3 часов, более предпочтительно от 1 часов до 2 часов.

Соединение, имеющее формулу [5], можно очищать перегонкой, например при пониженном давлении или атмосферном давлении, предпочтительно при атмосферном давлении.

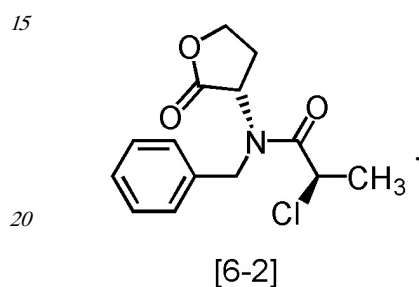
Стадия 2

[Хим. 25]



Соединение, имеющее формулу [6], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [2], или его соли с соединением, имеющим формулу [5], в присутствии основания. На этой стадии, соединение [2-2], или его соли можно применять вместо соединения [2] или его соли. В этом случае, можно получить соединение [6-2]

[Хим. 26]



Примеры растворителей включают, например, толуол, этилацетат, ТГФ и любую смесь перечисленных растворителей. Предпочтительным растворителем является смесь толуола и этилацетата.

Примеры оснований включают, например, 2,6-лутидин и N,N-диизопропилэтиламин. Предпочтительным основанием является 2,6-лутидин. Основание можно применять, например, в количестве от 1,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [2], предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ эквивалентов. Его можно применять, например, в количестве от 2,0 до 5,0 эквивалентов относительно соли соединения, имеющего формулу [2], предпочтительно $4,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

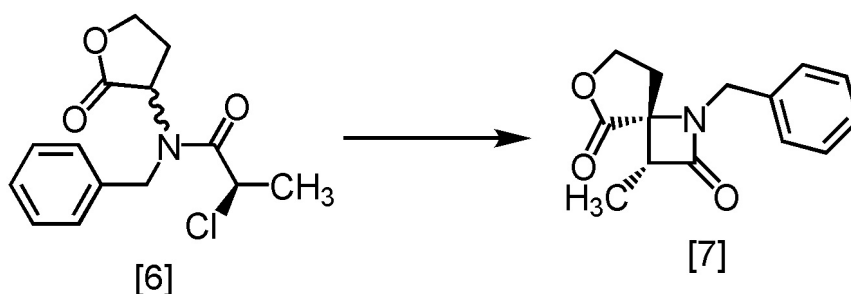
Температура реакции находится в диапазоне, например, от -20°C до 20°C , предпочтительно от -10°C до 10°C .

Время реакции составляет, например, от 1 часов до 5 часов, предпочтительно от 2 часов до 3 часов.

Соединение, имеющее формулу [6], можно получать в кристаллической форме. Примеры растворителей, используемых для кристаллизации, включают, например, толуол; 2-пропанол; ЦПМЭ; этилацетат; смесь двух или более растворителей, выбранных из толуола, 2-пропанола, ЦПМЭ и этилацетата; смесь 2-пропанола и воды; и смесь толуола, 2-пропанола, ЦПМЭ или этилацетата и гептана. Предпочтительным растворителем является смесь толуола и гептана, или смесь 2-пропанола и гептана.

[Способ получения 4] Получение соединения, имеющего формулу [7]

[Хим. 27]



10 Соединение, имеющее формулу [7], можно получить реакцией циклизации соединения, имеющего формулу [6], в присутствии основания. В этом способе получения соединения [6-2] можно применять вместо соединения [6] для получения соединения [7].

15 Примеры растворителей включают, например, ТГФ, ацетонитрил, толуол, ДМСО, ДМФА, диметилацетамид, N-метилпирролидон и любую смесь перечисленных растворителей. Предпочтительным растворителем является ДМСО, ТГФ или смесь толуола и ТГФ.

20 Примеры оснований включают, например, 1,8-дизабицикло[5.4.0]-7-ундецен, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия, диизопропиламид лития, трикалия фосфат, карбонат цезия и трет-бутилимино-три (пирролидино)фосфоран. Предпочтительным основанием является гексаметилдисилазид лития, карбонат цезия или трикалия фосфат. Более предпочтительным основанием является гексаметилдисилазид лития.

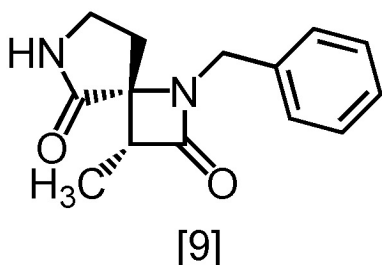
Когда в качестве основания используется гексаметилдисилазид лития, это основание можно применять, например, в количестве от 0,9 до 1,2 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [6], предпочтительно $1,0 \pm 0,05$ эквивалентов.

25 Температура реакции находится в диапазоне, например, от -20°C до 5°C , предпочтительно от -15°C до 0°C . Время реакции составляет, например, от 0,5 часов до 5 часов, предпочтительно от 1 часа до 3 часов.

30 Когда в качестве основания используется карбонат цезия или трикалия фосфат, это основание можно применять, например, в количестве от 2,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [6], предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ эквивалентов. Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 60°C , предпочтительна комнатная температура. Время реакции составляет, например, от 10 часов до 30 часов, предпочтительно от 10 часов до 24 часов.

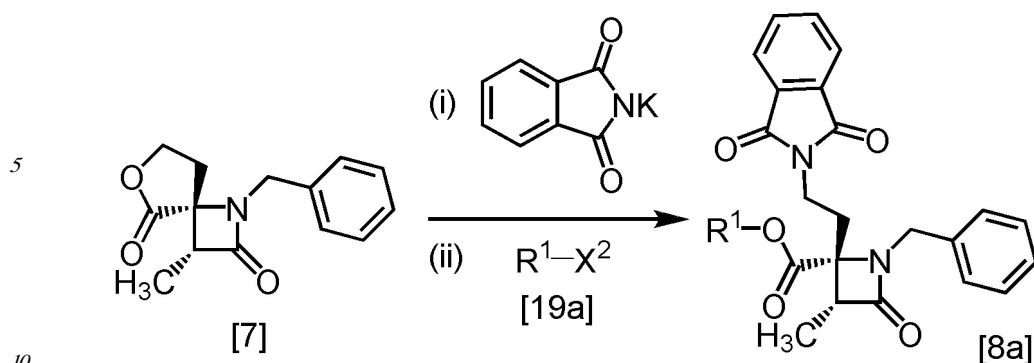
[Способ получения 5] Получение соединения, имеющего формулу [9]

35 [Хим. 28]



Стадия 1

45 [Хим. 29]



где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил; и X^2 представляет собой галоген.

Соединение, имеющее формулу [8a], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [7], с фталимидом калия, с последующей этерификацией полученного соединения с применением соединения, имеющего формулу [19a]. Фталимид калия можно применять, например, в количестве от 1,0 до 2,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [7], предпочтительно $1,1 \pm 0,05$ эквивалентов.

Примеры соединений, имеющих формулу [19a], включают, например, метилиодид, этилиодид и бензилбромид. Предпочтительным соединением, имеющим формулу [19a], является этилиодид. Соединение, имеющее формулу [19a], можно применять, например, в количестве от 1,0 до 2,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [7], предпочтительно $1,3 \pm 0,05$ эквивалентов.

Примеры растворителей включают, например, ДМФА, диметилацетамид, ДМСО, N-метилпирролидон, толуол и любую смесь перечисленных растворителей.

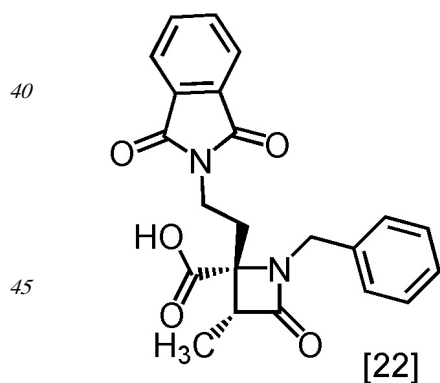
Предпочтительным растворителем является ДМФА, ДМСО или смесь ДМСО и толуола.

Температура реакции для реакции с фталимидом калия находится в диапазоне, например, от 80°C до 150°C , предпочтительно от 90°C до 115°C . Для проведения этерификации температура находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C , предпочтительно от комнатной температуры до 60°C .

Время реакции для реакции с фталимидом калия составляет, например, от 10 часов до 30 часов, предпочтительно от 10 часов до 24 часов. Для проведения этерификации время реакции составляет, например, от 1 часов до 6 часов, предпочтительно от 4 часов до 5 часов. Другое предпочтительное время реакции для этерификации составляет от 1 часа до 2 часов.

Соединение, имеющее формулу [8a], можно также получить путем выделения соединения, имеющего формулу [22]

[Хим. 30]

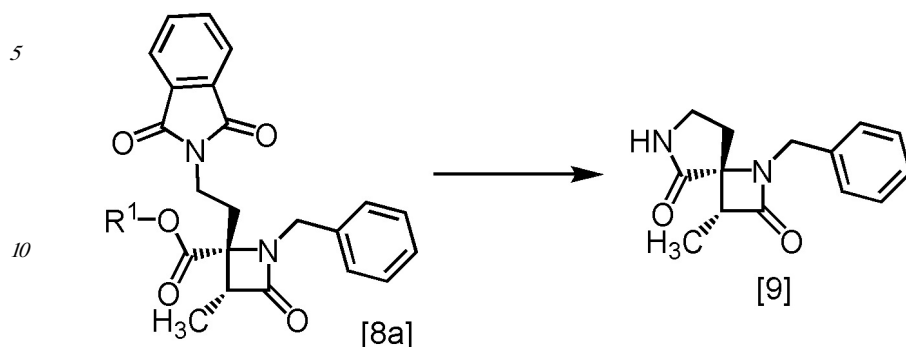


или его соли, с последующей этерификацией. Этерификацию можно проводить

согласно известным методикам.

Стадия 2

[Хим. 31]



где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил.

15 Соединение, имеющее формулу [9], можно получить удалением фталоила из соединения, имеющего формулу [8a]. Можно применять любой известный метод удаления фталоила, например, соединение, имеющее формулу [9], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [8a], с этилендиамином или диэтилентриамином.

20 Этилендиамин или диэтилентриамин можно применять, например, в количестве от 1,0 до 10 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [8a], предпочтительно $5,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

Примеры растворителей включают, например, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол и 2-метил-2-пропанол. Предпочтительным 25 растворителем является 2-бутанол.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от 60°C до 105°C , предпочтительно от 80°C до 95°C .

Время реакции составляет, например, от 1 часов до 6 часов, предпочтительно от 2 часов до 5 часов.

30 Соединение, имеющее формулу [9], может быть получено в кристаллической форме посредством кристаллизации. Например, кристалл соединения, имеющего формулу [9], можно получить растворением соединения, имеющего формулу [9], в ЦПМЭ при нагревании и последующим добавлением диизопропилового эфира в раствор, или растворением соединения, имеющего формулу [9] в толуоле при нагревании и 35 последующим добавлением гептана в раствор.

Температура для растворения соединения [9] в растворителе для кристаллизации находится в диапазоне, например, от 40°C до 80°C . Предпочтительная температура находится в диапазоне от 50°C до 60°C в случае применения ЦПМЭ, и в диапазоне от 65°C до 75°C в случае применения толуола.

40 Время кристаллизации составляет, например, от 3 часов до 10 часов, предпочтительно от 3 часов до 5 часов.

Соединение, имеющее формулу [9], представляет собой кристалл, например, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла $(2\theta) = 10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$ или $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, при анализе с 45 применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

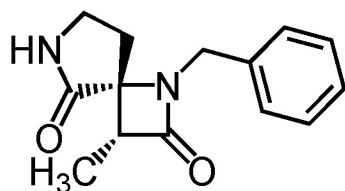
Предпочтительно соединение, имеющее формулу [9], представляет собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере

один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $10,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,1^\circ$ или $19,2^\circ \pm 0,1^\circ$, при анализе с применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

Более предпочтительно, соединение, имеющее формулу [9], представляет собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $10,6^\circ \pm 0,06^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,06^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,06^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,06^\circ$ или $19,2^\circ \pm 0,06^\circ$, при анализе с применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

[Способ получения 6] Альтернативный способ получения соединения, имеющего формулу [9]

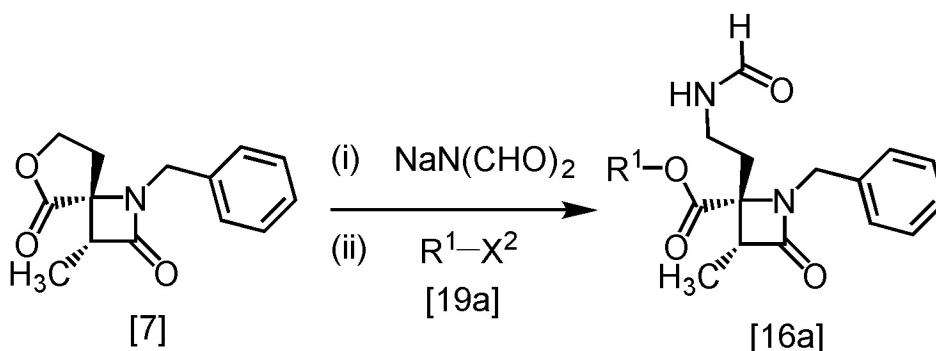
[Хим. 32]



[9]

Стадия 1

[Хим. 33]



где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил; и X^2 представляет собой галоген.

Соединение, имеющее формулу [16a], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [7], с диформиламидом натрия и последующей этерификацией полученного соединения с применением соединения, имеющего формулу [19a]. Диформиламид натрия можно применять, например, в количестве от 2,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [7], предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

Примеры соединений, имеющих формулу [19a], включают, например, метилиодид, этилиодид и бензилбромид. Предпочтительным соединением, имеющим формулу [19a], является этилиодид. Соединение, имеющее формулу [19a], можно применять, например, в количестве от 2,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [7], предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

Примеры растворителей включают, например, ДМСО, диметилацетамид и N-метилпирролидон. Предпочтительным растворителем является ДМСО.

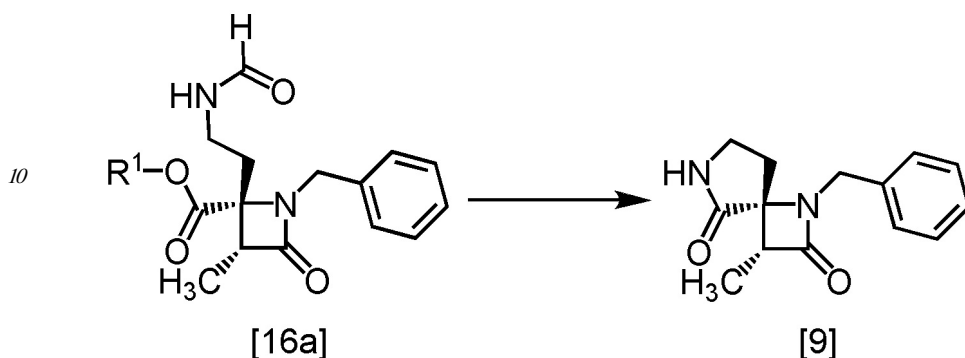
Температура реакции для реакции с диформиламидом натрия находится в диапазоне, например, от 80°C до 150°C , предпочтительно $100^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Для реакции этерификации температура находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C , предпочтительно от комнатной температуры до 50°C .

Время реакции для реакции с диформиламидом натрия составляет, например, от 10

часов до 30 часов, предпочтительно от 10 часов до 24 часов. В случае реакции этерификации, время реакции составляет, например, от 3 часов до 6 часов, предпочтительно от 4 часов до 5 часов.

Стадия 2

[Хим. 34]



где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил.

Соединение, имеющее формулу [9], можно получить удалением формила из соединения, имеющего формулу [16a], в присутствии основания.

Примеры растворителей включают, например, ацетонитрил, ТГФ, ДМФА, ДМСО, диметилацетамид, ДМСО и N-метилпирролидон. Предпочтительным растворителем является ацетонитрил.

Примеры оснований включают, например, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия, диизопропиламид лития, карбонат цезия, трикалия фосфат и трет-бутилимино-три(пирролидино)фосфоран.

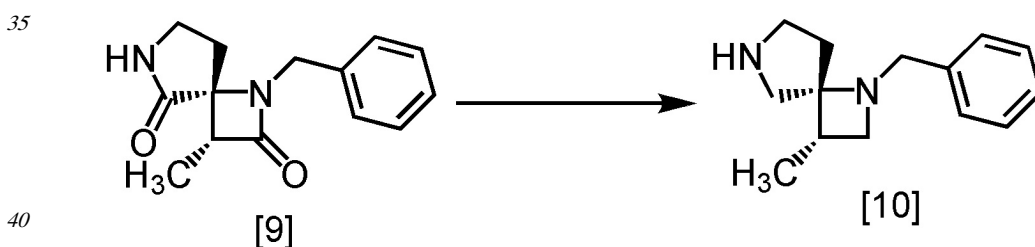
Предпочтительным основанием является карбонат цезия. Основание можно применять, например, в количестве от 1,0 до 2,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [16a], предпочтительно $1,5 \pm 0,05$ эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от 0°C до 50°C , предпочтительна комнатная температура.

Время реакции составляет, например, от 3 часов до 6 часов, предпочтительно от 4 часов до 5 часов.

[Способ получения 7] Получение соединения, имеющего формулу [10]

[Хим. 35]



Соединение, имеющее формулу [10], можно получить восстановлением соединения, имеющего формулу [9].

Примеры растворителей включают, например, толуол, ЦПМЭ, ТГФ и 2-метил тетрагидрофуран. Предпочтительным растворителем является толуол, ТГФ или их смесь.

Примеры восстановителей включают, например, TMSD, который применяют в присутствии катализатора – трирутения додекакарбонила или трифторметансульфоната цинка, - и литий алюминийгидрида, который применяют в присутствии кислоты.

Примеры кислот включают, например, серную кислоту, хлорид алюминия, хлорид цинка и хлортриметилсилан. Предпочтительным восстановителем является TMDS, который применяют в присутствии катализатора трирутения додекакарбонила, или литий алюминийгидрида, который применяют в присутствии хлортриметилсилана или хлорида алюминия.

[Способ получения 7-1] Случай, когда TMDS применяют в присутствии катализатора Восстановитель можно применять, например, в количестве от 3,0 до 15,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно $10,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

Катализатор можно применять, например, в количестве от 0,05 до 0,5 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно от 0,1 до 0,3 эквивалентов.

В реакционную смесь можно также добавлять добавку, когда применяют катализатор трирутения додекакарбонил. Примеры добавок включают, например, TMEDA и N,N,N',N'-тетраметил-1,3-диаминопропан. Предпочтительной добавкой является TMEDA. Добавку можно применять, например, в количестве от 0,05 до 0,5 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно от 0,1 до 0,3 эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от 40°C до 100°C, предпочтительно от 60°C до 80°C.

Время реакции составляет, например, от 10 часов до 50 часов, предпочтительно от 35 часов до 45 часов.

[Способ получения 7-2] Случай, когда литий алюминийгидрид применяют в присутствии кислоты

Восстановитель можно добавлять в один прием или в виде двух или больше разделенных порций. Предпочтительно восстановитель добавляют в виде двух или больше разделенных порций.

(1) Когда восстановитель добавляют в один прием, восстановитель можно применять в присутствии кислоты, например, в количестве от 1,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

Предпочтительной кислотой в этом случае является хлорид алюминия или хлортриметилсилан. Хлорид алюминия или хлортриметилсилан можно применять, например, в количестве от 1,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 60°C, предпочтительно от 40°C до 50°C. Время реакции составляет, например, от 10 часов до 30 часов, предпочтительно от 15 часов до 24 часов.

(2) Когда восстановитель добавляют в виде двух или больше отдельных порций, восстановитель в первой порции можно применять в присутствии кислоты в количестве, например, от 1,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно $2,5 \pm 0,5$ эквивалентов. Предпочтительной кислотой в этом случае является хлортриметилсилан. Хлортриметилсилан можно применять, например, в количестве от 1,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно $2,5 \pm 0,5$ эквивалентов. Восстановитель во второй порции можно применять, например, в количестве от 0,3 до 3,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [9], предпочтительно $0,5 \pm 0,1$ эквивалентов.

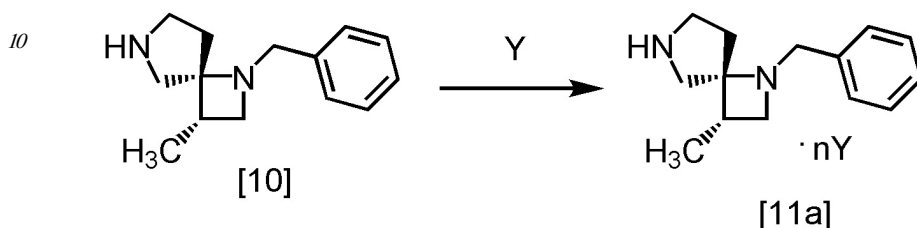
Температура реакции находится в диапазоне, например, от -20°C до 10°C, предпочтительно от -20°C до 5°C, для первой порции, и, например, от комнатной

температуры до 60°C, предпочтительно от 40°C до 50°C, для второй порции. Другой предпочтительной температурой реакции для второй порции является диапазон от 45°C до 55°C.

Время реакции составляет, например, от 0,5 часов до 3 часов, предпочтительно от 1 часов до 2 часов, для первой порции, и например, от 5 часов до 30 часов, предпочтительно от 5 часов до 24 часов, для второй порции.

[Способ получения 8] Получение соли соединения, имеющего формулу [11a]

[Хим. 36]



15 где Y представляет собой кислоту, n представляет собой любое число от 0,5 до 2, например, 0,5, 1 или 2.

Соединение, имеющее формулу [11a], можно получить посредством образования соли соединения, имеющего формулу [10], с использованием кислоты.

20 Примеры растворителей включают, например, воду, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, ТГФ и любую смесь перечисленных растворителей. Предпочтительным растворителем является 2-пропанол.

Кислота включает, например, органическую или неорганическую кислоту.

25 Примеры органических кислот включают, например, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, терефталевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, метансульфокислоту, бензолсульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, 10-камфорасульфокислоту и т.п. Предпочтительными органическими кислотами являются щавелевая кислота, L-винная кислота, D-винная кислота, янтарная кислота, (+)-10-камфорасульфокислота или (-)-10-камфорасульфокислота. Более предпочтительными органическими кислотами являются щавелевая кислота, янтарная кислота, L-винная кислота, D-винная кислота или (+)-10-камфорасульфокислота.

30 Примеры неорганических кислот включают, например, соляную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, бромистоводородную кислоту и т.п.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C, предпочтительно от комнатной температуры до 70°C.

Время реакции составляет, например, от 6 часов до 15 часов, предпочтительно от 8 часов до 12 часов.

40 Пример соединения, имеющего формулу [11a], предпочтительно представляет собой дисукцинатную соль соединения, имеющего формулу [10].

Соединение, имеющее формулу [11a], представляет собой, например, дисукцинатную соль соединения, имеющего формулу [10], которая представляет собой кристаллическое вещество, имеющее спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$ или $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$, при анализе с применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

Предпочтительно соединение, имеющее формулу [11a], представляет собой дисукцинатную соль соединения, имеющего формулу [10], которая представляет собой

кристаллическое вещество, имеющее спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,8^\circ \pm 0,1^\circ$, $11,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,1^\circ$ или $20,1^\circ \pm 0,1^\circ$, при анализе с применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

5 Более предпочтительно соединение, имеющее формулу [11a], представляет собой дисукцинатную соль соединения, имеющего формулу [10], которая представляет собой кристаллическое вещество, имеющее спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,8^\circ \pm 0,06^\circ$, $11,2^\circ \pm 0,06^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,06^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,06^\circ$ или $20,1^\circ \pm 0,06^\circ$, при анализе с применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

Другой пример соединения, имеющего формулу [11a], предпочтительно представляет собой гемиоксалатную соль соединения, имеющего формулу [10].

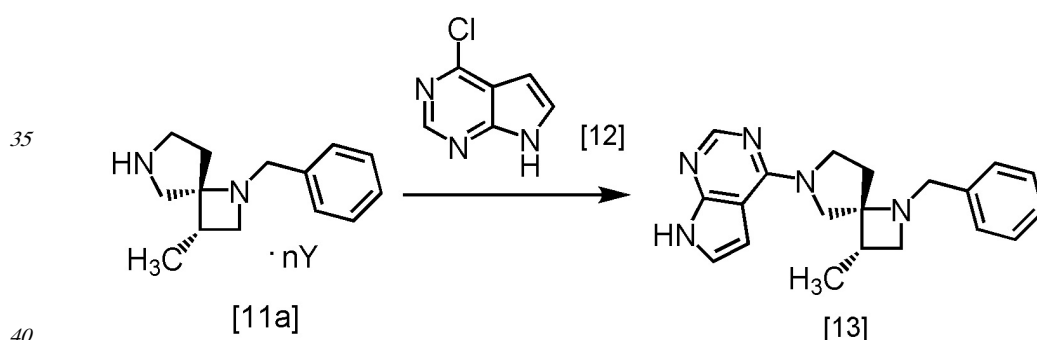
Соединение, имеющее формулу [11a], можно очистить перекристаллизацией или перемешиванием смешанного раствора, в котором соединение, имеющее формулу [11a],
15 суспендировано в растворителе (далее в тексте описано как "перемешивание суспензии"). В альтернативном варианте соединение, имеющее формулу [11a], можно очистить перекристаллизацией и перемешиванием суспензии, и любую из этих операций можно проводить первой. Предпочтительным способом очистки является перемешивание суспензии.

20 Примеры растворителей, используемых для перекристаллизации и перемешивания суспензии, включают, например, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, ТГФ, толуол и смесь перечисленных растворителей. Предпочтительным растворителем для перекристаллизации является смесь метанола и толуола. Предпочтительным растворителем для перемешивания суспензии является 2-пропанол.

25 Температура при перемешивании суспензии находится в диапазоне, например, от 0°C до 60°C , предпочтительно от 30°C до 35°C . Другая предпочтительная температура при перемешивании суспензии составляет от 35°C до 40°C .

Время перемешивания суспензии составляет, например, от 1 часа до 15 часов, предпочтительно от 2 часов до 12 часов.

30 [Способ получения 9] Получение соединения, имеющего формулу [13]
[Хим. 37]



Соединение, имеющее формулу [13], можно получить конденсацией соединения, имеющего формулу [11a], с 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидином (СРРУ) [12], или его соли в присутствии основания. Соединение, имеющее формулу [10], можно применять вместо соединения, имеющего формулу [11a]. Соединение, имеющее формулу [13],
45 может быть в форме соли, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области.

Примеры растворителей включают, например, трет-бутанол, воду, этанол, метанол,

2-пропанол и любую смесь перечисленных растворителей. Предпочтительным растворителем является смесь трет-бутанола или 2-пропанола и воды.

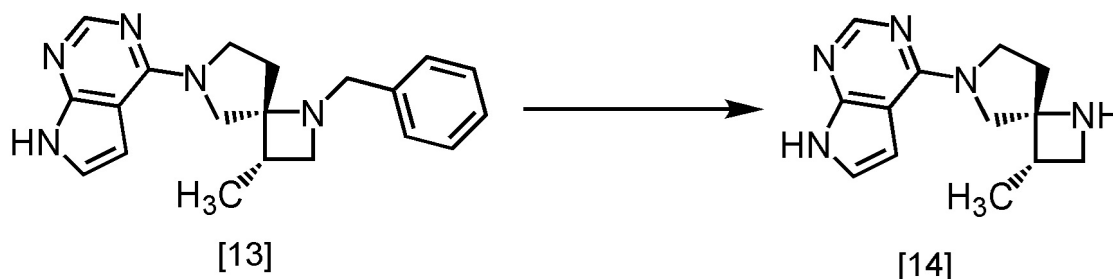
Примеры оснований включают, например, фосфаты щелочных металлов, такие как трикалия фосфат, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат калия, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид калия, или их смесь. Предпочтительным основанием является трикалия фосфат или смесь трикалия фосфата и гидроксида калия. Основание можно применять, например, в количестве от 4,0 до 10,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [11a], предпочтительно от 5,0 до 8,0 эквивалентов.

СРРУ [12] можно применять, например, в количестве от 0,95 до 1,10 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [11a], предпочтительно $1,02 \pm 0,02$ эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 85°C , предпочтительно $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Другой предпочтительной температурой реакции является $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Время реакции составляет, например, от 1 часов до 10 часов, предпочтительно от 2 часов до 8 часов.

[Способ получения 10] Получение соединения, имеющего формулу [14]
[Хим. 38]



Соединение, имеющее формулу [14], можно получить посредством удаления защитной группы (бензила) из соединения, имеющего формулу [13]. Любой из известных методов можно применять для снятия защиты, например, соединение, имеющее формулу [14], можно получить добавлением водорода к соединению, имеющему формулу [13], в присутствии катализатора в кислых условиях. Соединение, имеющее формулу [13], и соединение, имеющее формулу [14], могут быть в форме их солей, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области.

Примеры растворителей включают, например, трет-бутанол, воду, этанол, 2-пропанол и любую смесь перечисленных растворителей. Предпочтительным растворителем является смесь трет-бутанола и воды или смесь 2-пропанола и воды.

Примеры катализаторов включают, например, 5% палладий на угле (50% содержание воды), 10% палладий на угле (50% содержание воды), палладий на угле, гидроксид палладия на угле, палладиевую чернь и палладий на силикагеле. Предпочтительный катализатор представляет собой 5% палладий на угле (50% содержание воды) или 10% палладий на угле (50% содержание воды). Катализатор можно применять, например, в количестве от 0,01-кратного до 0,5-кратного относительно веса соединения, имеющего формулу [13], предпочтительно от 0,05-кратного до 0,2-кратного.

Пример кислоты включает уксусную кислоту.

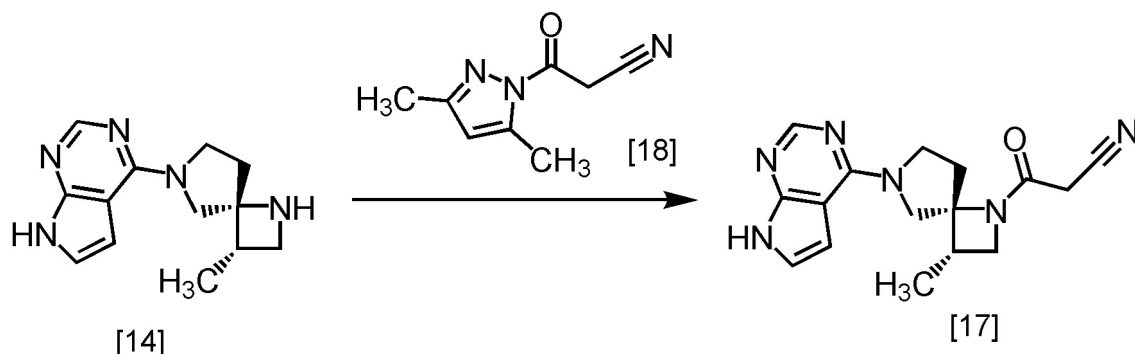
Предпочтительно давление газообразного водорода равно атмосферному давлению. Можно применять повышенное давление около 0,1 МПа.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C, предпочтительно 55°C ± 5°C. Другим предпочтительным вариантом является 50°C ± 5°C.

Время реакции составляет, например, от 2 часов до 10 часов, предпочтительно от 3 часов до 8 часов.

[Способ получения 11] Получение соединения, имеющего формулу [17]

[Хим. 39]



Соединение, имеющее формулу [17], можно получить конденсацией соединения, имеющего формулу [14], с 1-цианоацетил-3,5-диметил-1H-пиразолом (DPCN) [18] в присутствии основания. Соединение, имеющее формулу [14], и соединение, имеющее формулу [17], могут быть в форме их солей, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области.

Примеры растворителей включают, например, ацетонитрил и ТГФ.

Предпочтительным растворителем является ацетонитрил.

Примеры оснований включают, например, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Предпочтительным основанием является триэтиламин.

DPCN [18] можно применять, например, в количестве от 0,95 до 1,2 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [17], предпочтительно 1,05 ± 0,10 эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C, предпочтительно от 40°C до 50°C.

Время реакции составляет, например, от 1 часов до 12 часов, предпочтительно от 2 часов до 6 часов.

В этой реакции соединение, имеющее формулу [17], можно также получить конденсацией соединения, имеющего формулу [14], с 1-цианоацетил-3,5-диметил-1H-пиразолом (DPCN) [18] без использования основания. Соединения, имеющие формулу [14] и формулу [17], можно заменить их соответствующими солями. Такие соли можно получить из их свободных форм согласно известным методикам, и наоборот.

Растворитель, применяющийся в этой методике, включает, например, ацетонитрил и тетрагидрофуран. Предпочтительным растворителем является ацетонитрил.

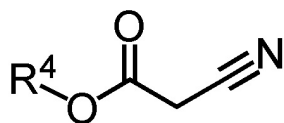
DPCN можно применять, например, в количестве от 0,95 до 1,2 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [14], предпочтительно 1,05 ± 0,05 эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C, предпочтительно от 70°C до 80°C.

Время реакции составляет, например, от 0,5 часов до 12 часов, предпочтительно от 0,5 часов до 6 часов.

Соединение, имеющее формулу [17], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [14], с соединением, имеющим формулу [35a]:

[Хим. 40]



[35a]

где R^4 представляет собой атом водорода, метил или этил

или его соль, вместо 1-цианоацетил-3,5-диметил-1Н-пиразола (DPCN) [18].

Соединение, имеющее формулу [14], и соединение, имеющее формулу [17], могут быть в форме их солей, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области техники.

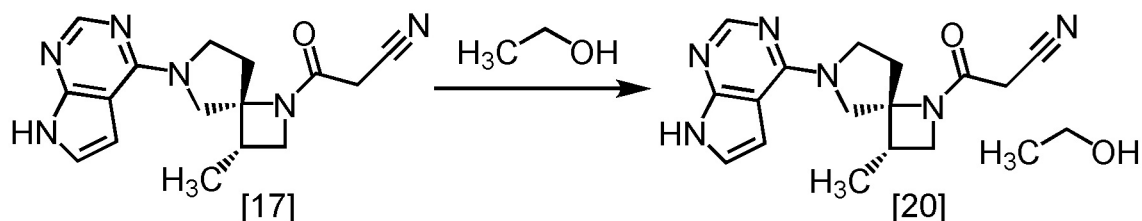
Когда R^4 представляет собой атом водорода, соединение, имеющее формулу [17], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [14], с соединением, имеющим формулу [35a], или его соль в присутствии основания и конденсирующего агента.

Примеры конденсирующих агентов включают, например, комбинацию 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида гидрохлорид ($\text{WSC}\cdot\text{HCl}$) и 1-гидроксibenзотриазола (HOBt), и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфония гексафторфосфат (PyBOP). Предпочтительный конденсирующий агент представляет собой PyBOP .

Когда R^4 представляет собой метил или этил, соединение, имеющее формулу [17], можно получить конденсацией соединения, имеющего формулу [14], с соединением, имеющим формулу [35a]. Реакцию предпочтительно проводят в присутствии 3,5-диметил-1Н-пиразола и каталитического количества диазабициклоундецена (DBU).

[Способ получения 12] Получение соединения, имеющего формулу [20]

[Хим. 41]



Соединение, имеющее формулу [20], можно получить кристаллизацией соединения, имеющего формулу [17], с использованием растворителя. 1-Пропанол, 2-пропанол, хлороформ, диоксан, анизол, ацетон, этиленгликоль, диметилацетамид или воду можно применять вместо этанола в случае соединения, имеющего формулу [20].

Примеры растворителей включают, например, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, хлороформ, диоксан, анизол, ацетон, этиленгликоль, диметилацетамид и воду. Предпочтительным растворителем является этанол.

Хотя эта стадия не является обязательной для получения соединения [17], ее можно проводить для повышения чистоты соединения [17].

Соединение, имеющее формулу [20], представляет собой, например, кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере

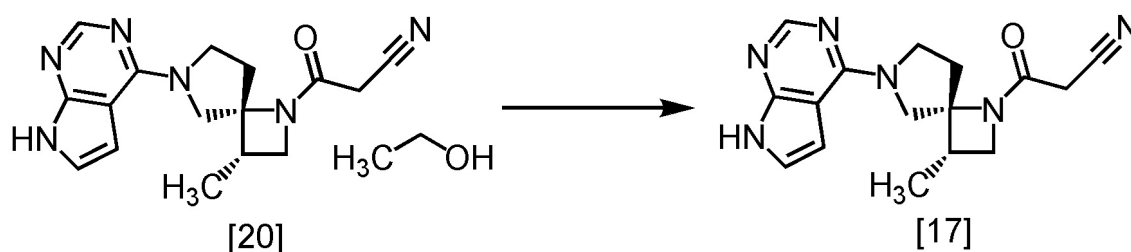
один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ или $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$, при анализе с применением CuK α излучения.

Предпочтительно соединение, имеющее формулу [20], представляет собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $8,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,1^\circ$ или $24,1^\circ \pm 0,1^\circ$, при анализе с применением CuK α излучения.

Более предпочтительно соединение, имеющее формулу [20], представляет собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $8,3^\circ \pm 0,06^\circ$, $12,7^\circ \pm 0,06^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,06^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,06^\circ$ или $24,1^\circ \pm 0,06^\circ$, при анализе с применением CuK α излучения.

[Способ получения 13] Очистка соединения, имеющего формулу [17]

[Хим. 42]



Соединение, имеющее формулу [17], можно очистить кристаллизацией после растворения соединения, имеющего формулу [20].

Примеры растворителей для кристаллизации включают, например, 1-бутанол, 1-пропанол и 2-метил-2-бутанол. Предпочтительным растворителем является 1-бутанол. Растворитель можно применять, например, в количестве от 8,0-кратного до 20-кратного относительно веса соединения, имеющего формулу [20], предпочтительно $8,5 \pm 0,5$ -кратное количество.

Температура для растворения соединения [20] в растворителе для кристаллизации находится в диапазоне, например, от 100°C до 117°C , предпочтительно $110^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Время прохождения кристаллизации составляет, например, от 15 часов до 48 часов, предпочтительно от 18 часов до 24 часов.

Соединение, имеющее формулу [17], можно также очистить перекристаллизацией соединения, имеющего формулу [17].

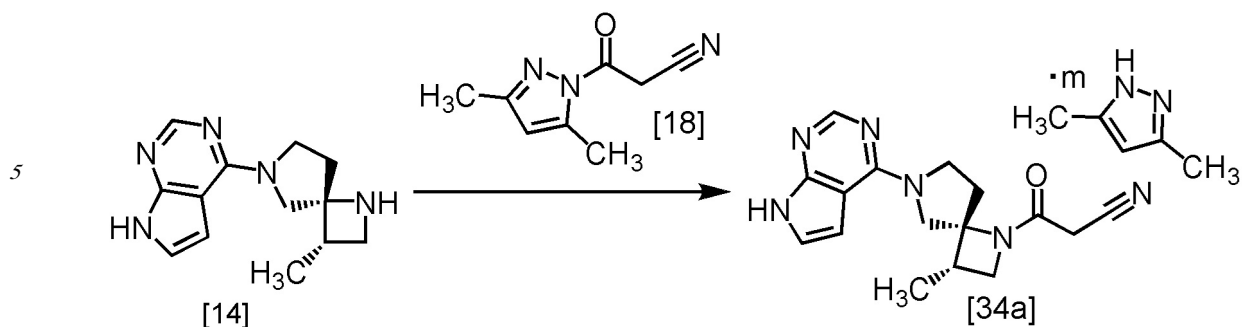
Растворитель применяющийся в этой методике, включает, например, 1-бутанол, 1-пропанол и 2-метил-2-бутанол. Предпочтительным растворителем является 1-бутанол. Растворитель можно применять, например, в количестве от 18-кратного до 22-кратного относительно веса соединения, имеющего формулу [17], предпочтительно $20 \pm 0,5$ -кратное.

Температура растворения кристаллов находится в диапазоне, например, от 85°C до 100°C , предпочтительно от 90°C до 100°C .

Время кристаллизации составляет, например, от 10 часов до 48 часов, предпочтительно от 10 часов до 24 часов.

[Способ получения 14] Получение соединения, имеющего формулу [34a]

[Хим. 43]



где m представляет собой любое число от 0,4 до 0,5.

Соединение, имеющее формулу [34a], можно получить конденсацией соединения, имеющего формулу [14], с 1-цианоацетил-3,5-диметил-1H-пиразолом (DPCN) [18].

Соединение, имеющее формулу [14], может находиться в форме соли, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области.

Предпочтительным растворителем является ацетонитрил.

DPCN [18] можно применять, например, в количестве от 0,95 до 1,2 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [14], предпочтительно $1,1 \pm 0,05$ эквивалентов. Другим предпочтительным вариантом является $1,05 \pm 0,05$ эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C , предпочтительно от 70°C до 80°C .

Время реакции составляет, например, от 0,5 часов до 12 часов, предпочтительно от 0,5 часов до 6 часов.

Хотя эта стадия не является обязательной для получения соединения [17], ее можно проводить для повышения степени чистоты соединения [17].

Соединение, имеющее формулу [34a], может представлять собой, например, кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2 или 3) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ или $20,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, при анализе с применением CuK α излучения.

Предпочтительно соединение, имеющее формулу [34a], может представлять собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2 или 3) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ или $20,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, при анализе с применением CuK α излучения.

Более предпочтительно соединение, имеющее формулу [34a], может представлять собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2 или 3) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,6^{\circ} \pm 0,06^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,06^{\circ}$ или $20,9^{\circ} \pm 0,06^{\circ}$, при анализе с применением CuK α излучения.

Кроме того, соединение, имеющее формулу [34a], может также представлять собой, например, кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ или $20,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, при анализе с применением CuK α излучения.

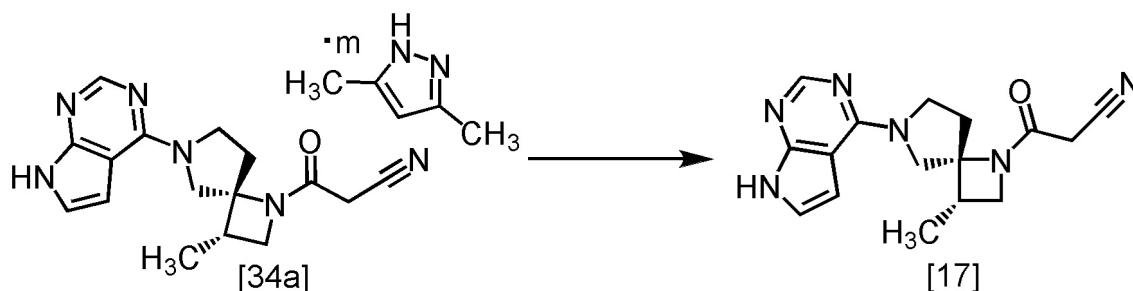
Предпочтительно соединение, имеющее формулу [34a], может также представлять собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,1^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ или $20,9^{\circ} \pm$

0,1°, при анализе с применением CuKα излучения.

Более предпочтительно соединение, имеющее формулу [34a], может также представлять собой кристалл, имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, или 5) пик со значением дифракционного угла (2θ) = $4,6^\circ \pm 0,06^\circ$, $12,6^\circ \pm 0,06^\circ$, $16,1^\circ \pm 0,06^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,06^\circ$ или $20,9^\circ \pm 0,06^\circ$, при анализе с применением CuKα излучения.

[Способ получения 15] Очистка соединения, имеющего формулу [17]

[Хим. 44]



где m имеет указанное выше значение.

Соединение, имеющее формулу [17], можно получить кристаллизацией после растворения соединения, имеющего формулу [34a]. Очистку можно осуществить посредством добавления 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола (ВНТ) во время кристаллизации.

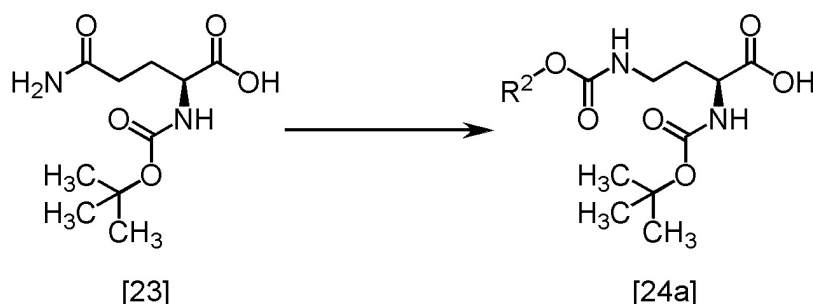
Примеры растворителей для кристаллизации включают, например, 1-бутанол, 1-пропанол и 2-метил-2-бутанол. Предпочтительным растворителем является 1-бутанол. Растворитель можно применять, например, в количестве от 8,0-кратного до 20-кратного относительно веса соединения, имеющего формулу [34a], предпочтительно $8,5 \pm 0,5$ -кратное.

Температура для растворения соединения [34a] в растворителе для кристаллизации находится в диапазоне, например, от 100°C до 117°C , предпочтительно $110^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Время прохождения кристаллизации составляет, например, от 15 часов до 48 часов, предпочтительно от 18 часов до 24 часов.

[Способ получения 16] Получение соединения, имеющего формулу [24a]

[Хим. 45]



где R^2 представляет собой метил, этил или бензил.

Соединение, имеющее формулу [24a], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [23], с метанолом, этанолом или бензиловым спиртом; и окислителем.

Соединение, имеющее формулу [23], и соединение, имеющее формулу [24a], могут быть в форме их солей, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области.

Примеры растворителей включают, например, метанол, этанол или бензиловый спирт; и смесь метанола и воды, ТГФ или толуол. Предпочтительным растворителем является метанол.

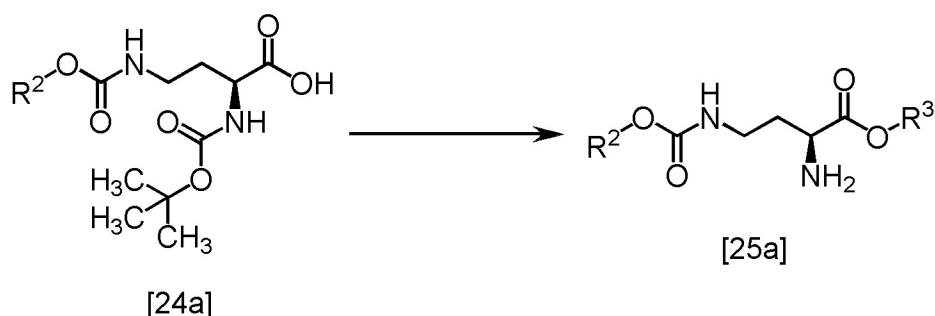
Примеры окислителей включают, например, бром, гипохлорит натрия, оксон и (диацетоксиод)бензол. Предпочтительным окислителем является гипохлорит натрия или бром. Окислитель можно применять, например, в количестве от 0,9 до 2,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [23], предпочтительно $1,1 \pm 0,05$ эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от 0°C до 60°C, предпочтительно от 40°C до 50°C.

Время реакции составляет, например, от 1 часа до 5 часов, предпочтительно 2 часа.

[Способ получения 17] Получение соединения, имеющего формулу [25a], или его соли

[Хим. 46]



где R^2 имеет указанное выше значение, и R^3 независимо представляет собой метил, этил или бензил.

Соединение, имеющее формулу [25a], или его соль можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [24a], с метанолом, этанолом или бензиловым спиртом; и кислотой. Соединение, имеющее формулу [24a], может быть в форме соли, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области техники.

Примеры растворителей включают, например, метанол, этанол или бензиловый спирт; и смесь метанола и воды, ТГФ или толуол. Предпочтительным растворителем является метанол.

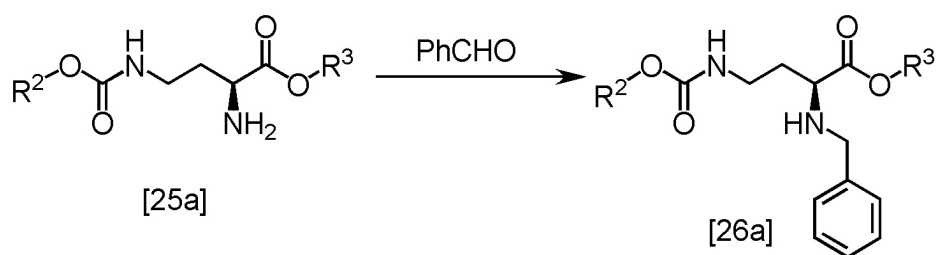
Примеры кислот или прекурсоров кислот включают, например, соляную кислоту, ацетилхлорид, тионилхлорид, фосфорилхлорид, оксалилхлорид. Предпочтительной кислотой или прекурсором кислоты является соляная кислота или тионилхлорид, соответственно. Более предпочтительной кислотой или прекурсором кислоты является тионилхлорид. Кислоту или прекурсор кислоты можно применять, например, в количестве от 1,0 до 20,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [24a], предпочтительно 2,0 эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от 0°C до 50°C, предпочтительно от 15°C до 25°C.

Время реакции составляет, например, от 2 часов до 21 часов, предпочтительно 2 часа.

[Способ получения 18] Получение соединения, имеющего формулу [26a], или его соли

[Хим. 47]



где R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше.

10 Соединение, имеющее формулу [26a], или его соль можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [25a], или его соли с бензальдегидом и основанием, с последующим восстановлением полученного соединения. Соединение, имеющее формулу [25a], и соединение, имеющее формулу [26a], можно также использовать или получать в форме их соли, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной

15 формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области.

Примеры растворителей включают, например, метанол, этанол, 2-пропанол, ацетонитрил и 1,2-дихлорэтан. Предпочтительным растворителем является метанол.

Примеры оснований включают, например, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Предпочтительным основанием является триэтиламин.

20 Примеры восстановителей включают, например, боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия и газообразный водород. Предпочтительным восстановителем является боргидрид натрия. Восстановитель можно применять, например, в количестве от 0,95 до 1,2 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [25a], предпочтительно $1,1 \pm 0,05$ эквивалентов.

25 Реагент бензальдегид можно применять, например, в количестве от 0,95 до 2,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [25a], предпочтительно $1,1 \pm 0,05$ эквивалентов.

30 Температура реакции во время добавления боргидрида натрия находится в диапазоне, например, от -30 до -5°C , предпочтительно от -20°C до -15°C . После добавления боргидрида натрия температура реакции составляет от 0°C до 25°C , предпочтительно от 20°C до 25°C .

Время реакции составляет, например, от 2 часов до 21 часов, предпочтительно от 3 часов до 6 часов.

35 Примером соли соединения, имеющего формулу [26a], является гидрохлоридная соль.

Примеры растворителей для формирования гидрохлоридной соли включают, например, метил-трет-бутиловый эфир, 2-пропанол, этилацетат и 2-пропилацетат. Предпочтительным растворителем является этилацетат или 2-пропилацетат. Более предпочтительным растворителем является 2-пропилацетат.

40 Кислоту, хлороводород, применяющуюся для формирования гидрохлоридной соли, можно использовать, например, в количестве от 0,95 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [26a], предпочтительно от 1,5 до 2,5 эквивалентов.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от -10°C до 50°C , предпочтительно от 0°C до 10°C .

45 Время реакции составляет, например, от 30 минут до 3 часов, предпочтительно от 1 часа до 2 часов.

Гидрохлоридную соль соединения, имеющего формулу [26a], можно очистить перемешиванием суспензии при нагревании.

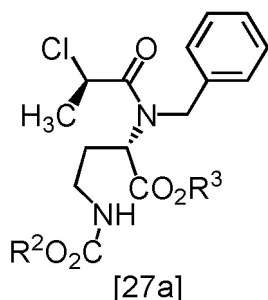
Примеры растворителей для проведения очистки включают, например, метанол, этанол, 2-пропанол, 1-бутанол и 2-пропилацетат. Предпочтительным растворителем является 2-пропилацетат.

Температура проведения очистки находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 60°C, предпочтительно от 40°C до 50°C.

Время очистки составляет, например, от 2 часов до 12 часов, предпочтительно от 3 часов до 6 часов.

[Способ получения 19] Получение соединения, имеющего формулу [27a]

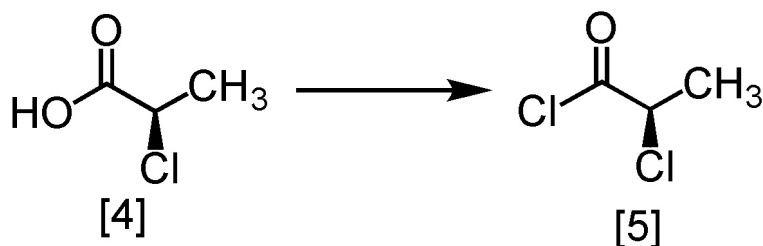
[Хим. 48]



где R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше.

Стадия 1

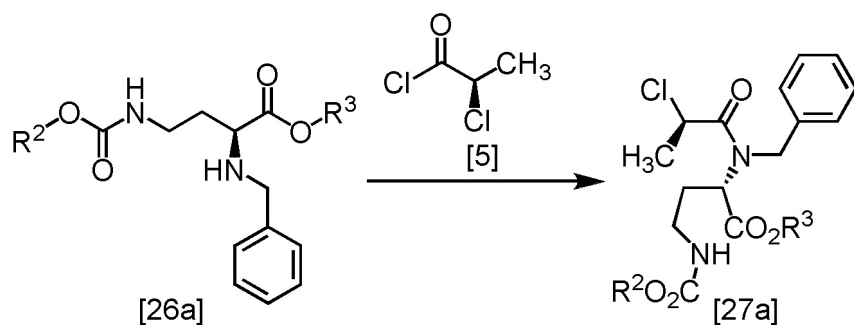
[Хим. 49]



Соединение, имеющее формулу [5], можно получить аналогично Стадии 1 из Способа получения 3.

Стадия 2

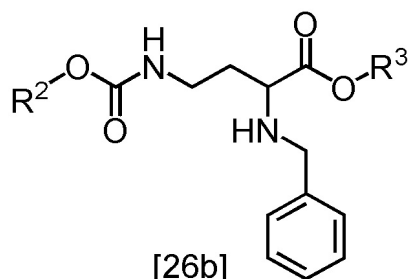
[Хим. 50]



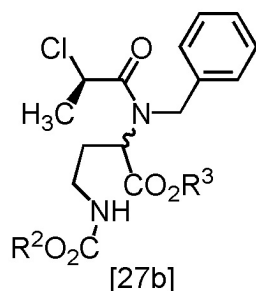
где R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше.

Соединение, имеющее формулу [27a], можно получить реакцией соединения, имеющего формулу [26a], или его соли с соединением, имеющим формулу [5], в присутствии основания. На этой стадии, соединение [26b]

[Хим. 51]



или его соль можно применять вместо соединения [26a] или его соли. Когда на этой
10 стадии применяется соединение [26b], можно получить соединение [27b]
[Хим. 52]



20 Примеры растворителей включают, например, толуол, этилацетат, ТГФ, метил-трет-
бутиловый эфир, ацетонитрил и любую смесь перечисленных растворителей.
Предпочтительным растворителем является ацетонитрил, толуол или смесь толуола и
воды.

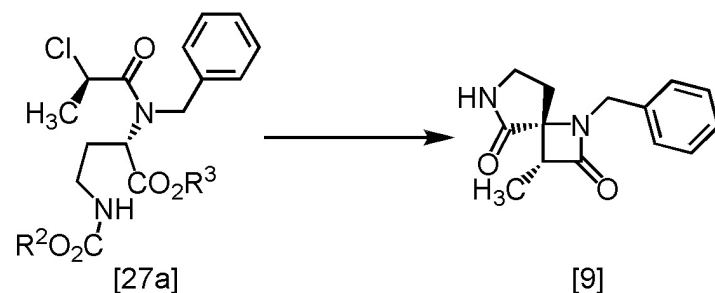
Примеры оснований включают, например, 2,6-лутидин, N,N-диизопропилэтиламин,
25 триэтиламин, пиридин, трикалия фосфат и карбонат калия. Предпочтительным
основанием является карбонат калия или комбинация 2,6-лутидина и N,N-
диизопропилэтиламина. Основание можно применять, например, в количестве от 1,0
до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [26a],
предпочтительно от 3,0 до 4,0 эквивалентов.

30 Температура реакции находится в диапазоне, например, от -20°C до 20°C,
предпочтительно от -10°C до 5°C.

Время реакции составляет, например, от 1 часа до 5 часов, предпочтительно от 1
часа до 3 часов.

[Способ получения 20] Получение соединения, имеющего формулу [9]

35 [Хим. 53]



45 где R² и R³ имеют значения, указанные выше.

Соединение, имеющее формулу [9], можно получить реакцией двойной циклизации
соединения, имеющего формулу [27a], в присутствии основания. В альтернативном
варианте смесь стереоизомеров соединения [27a] можно применять для получения
соединения [9] в виде смеси энантиомеров, которые затем разделяют методами

хирального разделения.

Примеры растворителей включают, например, ТГФ, ацетонитрил, толуол, ДМСО, ДМФА, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилкарбонат и любую смесь перечисленных растворителей. Предпочтительным растворителем является ацетонитрил или ДМСО.

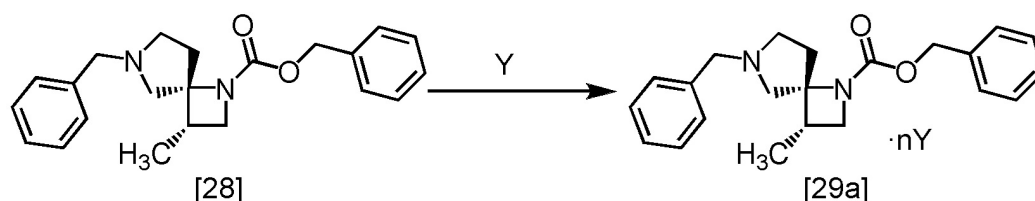
Примеры оснований включают, например, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия, диизопропиламид лития, трикалия фосфат, карбонат цезия, трет-бутилимино-три(пирролидино)фосфоран, трет-бутоксид калия и 2-метил-2-бутоксид лития. Предпочтительным основанием является гексаметилдисилазид лития, карбонат цезия или 2-метил-2-бутоксид лития. Более предпочтительным основанием является 2-метил-2-бутоксид лития.

Когда в качестве основания используется 2-метил-2-бутоксид лития, это основание можно применять, например, в количестве от 1,0 до 3,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [27a], предпочтительно 3,0 эквивалентов. В этом случае температура реакции находится в диапазоне, например, от -20°C до 5°C, предпочтительно от -10°C до 0°C, и время реакции составляет, например, от 1 часа до 5 часов.

Когда в качестве основания используется карбонат цезия, это основание можно применять, например, в количестве от 2,0 до 5,0 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [27a], предпочтительно 2,5 эквивалентов. В этом случае температура реакции находится в диапазоне, например, от 15°C до 50°C, предпочтительно от 20°C до 25°C, и время реакции составляет, например, от 10 часов до 30 часов, предпочтительно от 15 часов до 20 часов.

[Способ получения 21] Получение соединения, имеющего формулу [29a]

[Хим. 54]



где Y представляет собой кислоту, и n представляет собой любое число от 0,5 до 1, например, 0,5 или 1.

Соединение, имеющее формулу [29a], можно получить путем формирования соли соединения, имеющего формулу [28], с использованием кислоты.

Примеры растворителей включают (но не ограничиваются только ими) воду, метанол, этанол, 1-пропанол, изопропанол, ацетонитрил, ацетон, толуол, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран и любую смесь перечисленных растворителей.

Предпочтительным растворителем является смесь тетрагидрофурана и толуола.

Кислота включает, например, органическую или неорганическую кислоту.

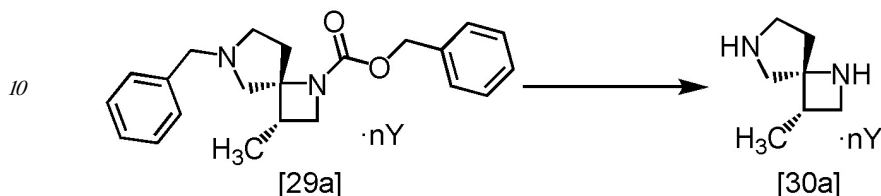
Примеры органических кислот включают, например, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, терефталевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, метансульфокислоту, бензолсульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, 10-камфорасульфокислоту и т.п. Предпочтительной органической кислотой является щавелевая кислота.

Примеры неорганических кислот включают, например, соляную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, бромистоводородную кислоту и т.п.

Температура реакции находится в диапазоне, например, от 0°C до 80°C, предпочтительно от 30°C до 60°C. Время реакции составляет, например, от 30 минут до 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 3 часов.

Примером соединения, имеющего формулу [29a], предпочтительно является оксалатная соль соединения, имеющего формулу [28].

[Способ получения 22] Получение соединения, имеющего формулу [30a]
[Хим. 55]



где Y представляет собой кислоту, и n представляет собой любое число от 0,5 до 2, например, 0,5, 1 или 2.

Соединение, имеющее формулу [30a], можно получить посредством удаления защитных групп (т.е. бензилоксикарбонильной и бензильной) из соединения, имеющего формулу [29a]. Любой из известных методов можно применять для снятия защиты, например, соединение, имеющее формулу [30a], можно получить добавлением водорода к соединению, имеющему формулу [29a], в присутствии катализатора в нейтральных, основных или кислотных условиях. Соединение, имеющее формулу [29a], и соединение, имеющее формулу [30a], можно также использовать или получать в их свободной форме, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области техники.

Примеры растворителей включают, например, трет-бутанол, воду, изопропанол, 1-пропанол, этанол и любую смесь перечисленных растворителей.

Примеры катализаторов включают, например, 5% палладий на угле (50% содержание воды), 10% палладий на угле (50% содержание воды), палладий на угле, гидроксид палладия на угле и палладиевую чернь. Предпочтительный катализатор представляет собой 5% палладий на угле (50% содержание воды) или 10% палладий на угле (50% содержание воды). Катализатор можно применять, например, в количестве от 0,01-кратного до 0,5-кратного относительно веса соединения, имеющего формулу [29a], предпочтительно от 0,05-кратного до 0,2-кратного.

Давление газообразного водорода составляет от 1 до 5 бар. Предпочтительное давление газообразного водорода находится в диапазоне от 2 до 4 бар.

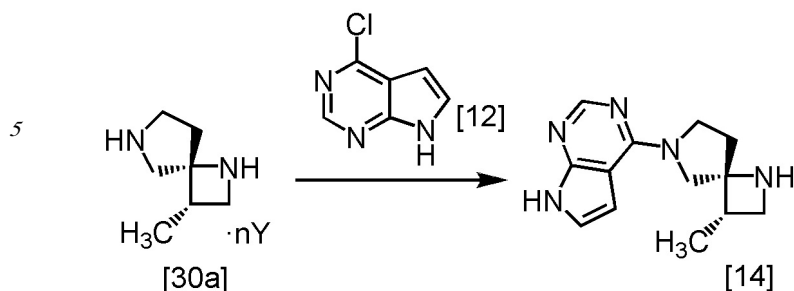
Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C, предпочтительно 40°C $\pm$ 20°C.

Время реакции составляет, например, от 2 часов до 24 часов, предпочтительно от 12 часов до 24 часов.

Примеры органических кислот для формирования солей включают, например, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, терефталевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, метансульфокислоту, бензолсульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, 10-камфорасульфокислоту и т.п. Предпочтительными органическими кислотами являются щавелевая кислота и янтарная кислота.

[Способ получения 23] Получение соединения, имеющего формулу [14], или его соли

[Хим. 56]



где Y представляет собой кислоту, и n представляет собой любое число от 0,5 до 2, например, 0,5, 1 или 2.

Соединение, имеющее формулу [14], можно получить конденсацией соединения, имеющего формулу [30a], с 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидином (СРРУ) [12], или его солью в присутствии основания. Соединение, имеющее формулу [30a], можно также

15

использовать в свободной форме. Соединение, имеющее формулу [14], можно также получить в форме соли, и получение такой соли из свободной формы или получение свободной формы из такой соли можно осуществлять любым из способов, известных в данной области.

Примеры растворителей включают, например, этанол, 2-пропанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, ацетонитрил, ТГФ и их смесь с водой. Предпочтительным растворителем является смесь трет-бутанола и воды.

20

Примеры оснований включают, например, фосфат калия, карбонат калия, гидроксид калия, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Предпочтительным основанием является фосфат калия в отдельности или в комбинации с гидроксидом калия.

Реагент СРРУ [12] можно применять, например, в количестве от 0,95 до 1,05 эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу [30a], предпочтительно $1,0 \pm 0,02$ эквивалентов.

25

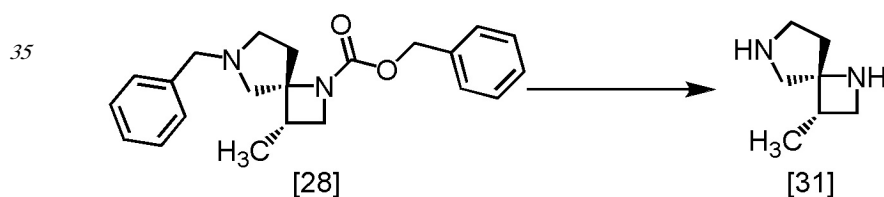
Температура реакции находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 80°C, предпочтительно от 40°C до 50°C.

Время реакции составляет, например, от 2 часов до 48 часов, предпочтительно от 12 часов до 24 часов.

30

[Способ получения 24] Получение соединения, имеющего формулу [31]

[Хим. 57]

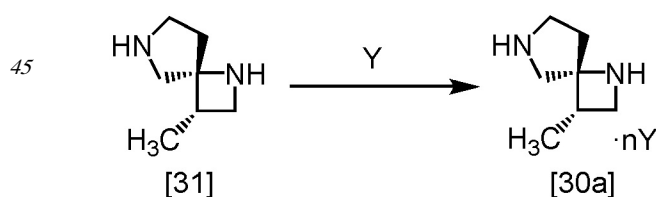


Соединение, имеющее формулу [31] можно получить аналогично Способу получения 22.

40

[Способ получения 25] Получение соединения, имеющего формулу [30a]

[Хим. 58]



где Y представляет собой кислоту, и n представляет собой любое число от 0,5 до 2, например, 0,5, 1 или 2.

Соединение, имеющее формулу [31], можно получить аналогично Способу получения 21.

5 Предпочтительной органической кислотой, применяющейся на этой стадии, является янтарная кислота.

Способ получения соединения или его соли, или его сольвата по настоящему изобретению может иметь следующие преимущества по сравнению со Способом получения 6 в Патентной литературе 1.

10 (1) Описанным в настоящем тексте способом можно получить Соединение А (Соединение [17]) за меньшее количество стадий.

(2) Описанный в настоящем тексте способ представляет собой способ получения без использования реакции окисления озоном и реакции в условиях сверхнизких температур, которые не годятся для крупномасштабного синтеза.

15 (3) BABL [2] получают как основной продукт благодаря подавлению расщепления лактонного кольца в Способе получения 1, что может повышать выход Соединения А (Соединение [17]).

(4) Удаление бисбензильного аддукта и непрореагировавшего бензиламина и т.п. на стадии выделения с использованием соли BABL [2] может ослаблять побочные реакции в Способе получения 3-Стадия 2, что может повышать выход Соединения А (Соединение [17]).

(5) Описанный в настоящем тексте способ, включающий формирование RR-AOBL [7], может стереоселективно формировать β-лактамное кольцо без применения какого-либо специального оборудования или каких-либо специальных реагентов.

25 (6) RR-AOPE [8a] и Соединение [16a] можно получать посредством применения фталимида калия или диформиламида натрия в качестве источника азота в способе получения RR-MDDO [9], с последующим расщеплением по положению 7 в RR-AOBL [7], что может уменьшить число синтетических стадий и повысить выход Соединения А (Соединение [17]).

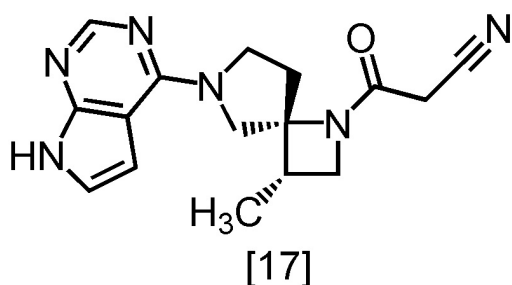
30 (7) Получение Соединения А (Соединение [17]) с высокой химической чистотой и оптической чистотой можно осуществить в ходе стадии выделения с использованием RR-MDDO [9].

(8) Получение Соединения А (Соединение [17]) с высокой оптической чистотой можно осуществить в ходе стадии выделения с использованием соли SR-MDBN [10].

35 (9) Операции по выделению и очистке методами экстракции и колоночной хроматографии на силикагеле могут быть необязательными, благодаря высокой стабильности Соединения [34a], которое можно напрямую выделять из реакционной смеси. Соединение А (Соединение [17]) можно получить с высокой степенью химической чистоты.

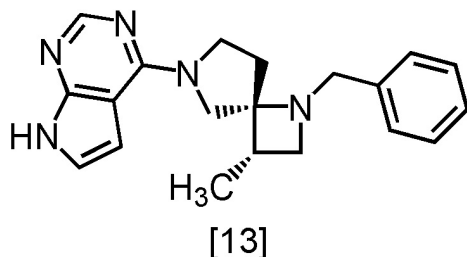
40 Варианты осуществления настоящего изобретения включают следующие варианты осуществления:

Пункт 1: Способ получения соединения, имеющего формулу [17]:
[Хим. 59]



или его соли с использованием соединения, имеющего формулу [13]:

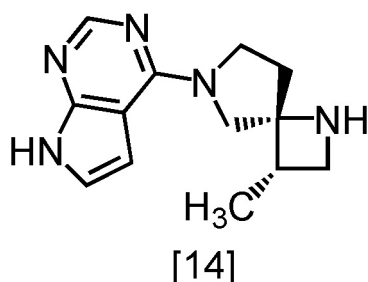
10 [Хим. 60]



или его соли, включающий следующие стадии:

(1) удаление бензила из соединения, имеющего формулу [13], или его соли с
20 получением соединения, имеющего формулу [14]:

[Хим. 61]

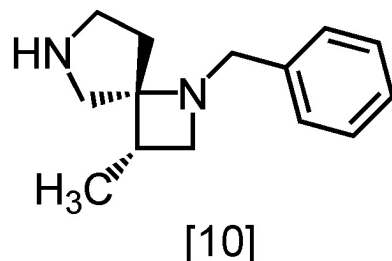


30 или его соли, и

(2) цианоацетилирование соединения, имеющего формулу [14], или его соли с
получением соединения, имеющего формулу [17], или его соли.

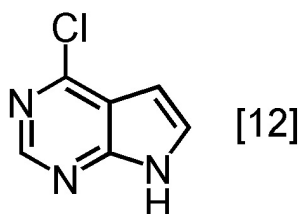
Пункт 2: Способ по п. 1, дополнительно включающий стадию реакции соединения,
имеющего формулу [10]:

35 [Хим. 62]



или его соли с органической кислотой с соединением, имеющим формулу [12]:

45 [Хим. 63]



или его солью с получением соединения, имеющего формулу [13], или его соли.

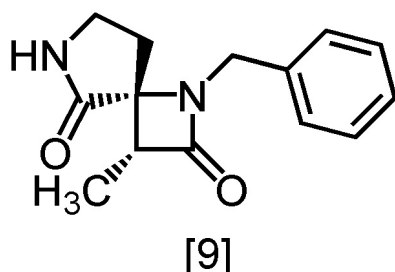
Пункт 3: Способ по п. 2, дополнительно включающий стадию добавления органической кислоты к соединению, имеющему формулу [10], с получением соли соединения, имеющего формулу [10], с органической кислотой.

Пункт 4: Способ по п. 2 или 3, где соль соединения, имеющего формулу [10], с органической кислотой представляет собой дисукцинат, оксалат или гемиоксалат.

Пункт 5: Способ по п. 2 или 3, где соль соединения, имеющего формулу [10], с органической кислотой представляет собой гемиоксалат.

Пункт 6: Способ по любому из пп. 2-5, дополнительно включающий стадию восстановления соединения, имеющего формулу [9]:

[Хим. 64]

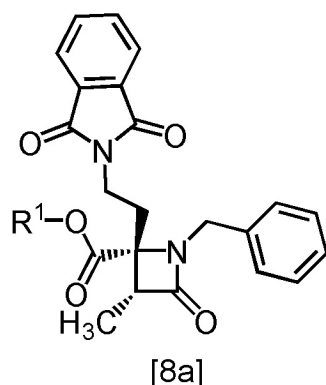


с получением соединения, имеющего формулу [10], или его соли с органической кислотой.

Пункт 7: Способ по п. 6, где восстановление проводят в присутствии кислоты и литий алюминийгидрида.

Пункт 8: Способ по п. 6 или 7, дополнительно включающий стадию удаления фталоила из соединения, имеющего формулу [8a]:

[Хим. 65]

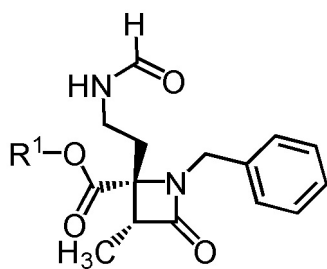


где R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил или бензил;

с получением соединения, имеющего формулу [9].

Пункт 9: Способ по п. 6 или 7, дополнительно включающий стадию удаления формила из соединения, имеющего формулу [16a]:

[Хим. 66]



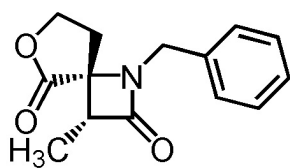
[16a]

где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил;

с получением соединения, имеющего формулу [9].

Пункт 10: Способ по п. 8, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [7]:

[Хим. 67]

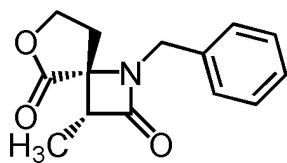


[7]

с фталимидом калия, с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [8a].

Пункт 11: Способ по п. 9, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [7]:

[Хим. 68]

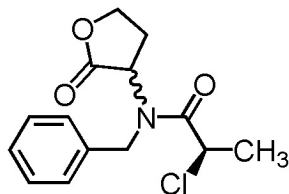


[7]

с диформиламидом натрия, с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [16a].

Пункт 12: Способ по п. 10 или 11, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [6]:

[Хим. 69]



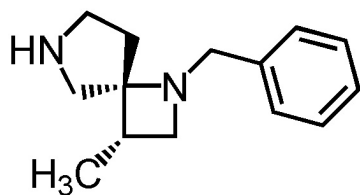
[6]

с основанием с получением соединения, имеющего формулу [7].

Пункт 13: Способ по п. 12, где основание представляет собой гексаметилдисилазид лития.

Пункт 14: Способ получения соли соединения, имеющего формулу [10]:

[Хим. 70]



[10]

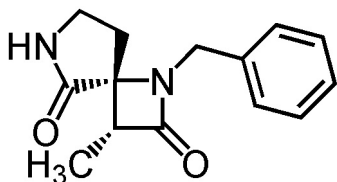
с органической кислотой, включающий стадию добавления органической кислоты к соединению, имеющему формулу [10], с получением соли соединения, имеющего формулу [10], с органической кислотой.

Пункт 15: Способ по п. 14, где соль с органической кислотой представляет собой дисукцинат, оксалат или гемиоксалат.

Пункт 16: Способ по п. 14, где соль с органической кислотой представляет собой гемиоксалат.

Пункт 17: Способ по пп. 14-16, дополнительно включающий стадию восстановления соединения, имеющего формулу [9]:

[Хим. 71]



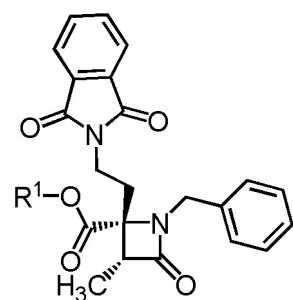
[9]

с получением соединения, имеющего формулу [10], или его соли с органической кислотой.

Пункт 18: Способ по п. 17, где восстановление проводят в присутствии кислоты и литий алюминийгидрида.

Пункт 19: Способ по п. 17 или 18, дополнительно включающий стадию удаления фталоила из соединения, имеющего формулу [8a]:

[Хим. 72]



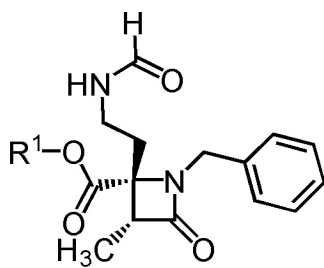
[8a]

где R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил или бензил;

с получением соединения, имеющего формулу [9].

Пункт 20: Способ по п. 17 или 18, дополнительно включающий стадию удаления формила из соединения, имеющего формулу [16a]:

[Хим. 73]



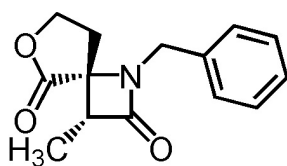
[16a]

где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил;

с получением соединения, имеющего формулу [9].

Пункт 21: Способ по п. 19, дополнительно включающий реакцию соединения, имеющего формулу [7]:

[Хим. 74]

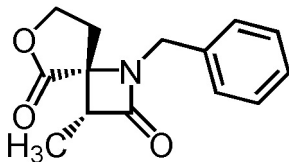


[7]

с фталимидом калия, с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [8a].

Пункт 22: Способ по п. 19, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [7]:

[Хим. 75]

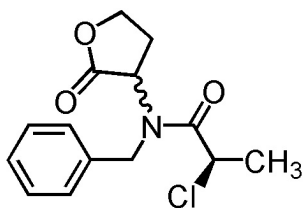


[7]

с диформиламидом натрия, с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [16a].

Пункт 23: Способ по п. 21 или 22, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [6]:

[Хим. 76]



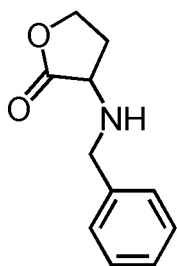
[6]

с основанием с получением соединения, имеющего формулу [7].

Пункт 24: Способ по п. 23, где основание представляет собой гексаметилдисилазид лития.

Пункт 25: Способ по п. 23 или 24, дополнительно включающий реакцию соединения, имеющего формулу [2]:

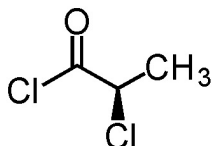
[Хим. 77]



[2]

или его соли с соединением, имеющим формулу [5]:

[Хим. 78]



[5]

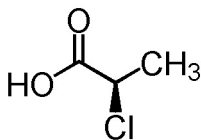
в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [6].

Пункт 26: Способ по п. 25, где основание представляет собой 2,6-лутидин.

Пункт 27: Способ по п. 25 или 26, дополнительно включающий стадию добавления неорганической кислоты к соединению, имеющему формулу [2], с получением соли соединения, имеющего формулу [2] с неорганической кислотой.

Пункт 28: Способ по любому из пп. 25, 26 и 27, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [4]:

[Хим. 79]

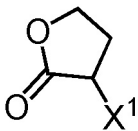


[4]

с хлорирующим агентом с получением соединения, имеющего формулу [5].

Пункт 29: Способ по п. 28, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [1a]:

[Хим. 80]



[1a]

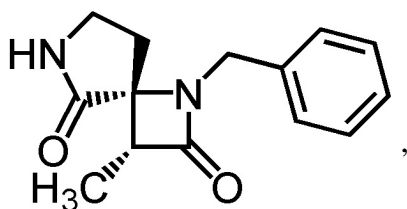
где X¹ представляет собой хлор или бром;

с бензиламином в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [2], или его соли.

Пункт 30: Способ по п. 29, где основание представляет собой трикалия фосфат.

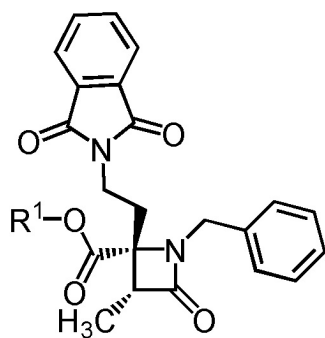
Пункт 31: Способ получения соединения, имеющего формулу [9]:

[Хим. 81]



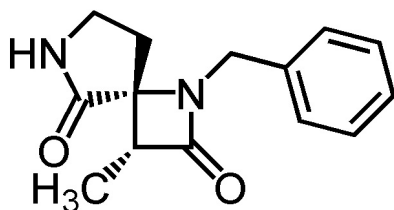
[9]

включающий стадию удаления фталоила из соединения, имеющего формулу [8a]:
[Хим. 82]



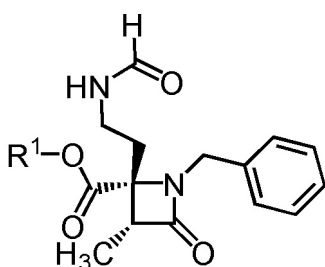
[8a]

где R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил или бензил;
с получением соединения, имеющего формулу [9].
Пункт 32: Способ получения соединения, имеющего формулу [9]:
[Хим. 83]



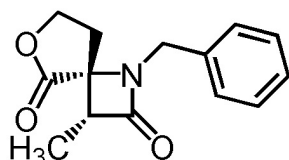
[9]

включающий стадию удаления формила из соединения, имеющего формулу [16a]:
[Хим. 84]



[16a]

где R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил или бензил;
с получением соединения, имеющего формулу [9].
Пункт 33: Способ по п. 31, дополнительно включающий стадию реакции соединения,
имеющего формулу [7]:
[Хим. 85]

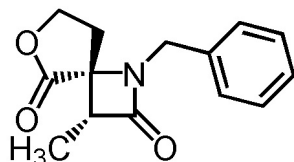


[7]

с фталимидом калия, с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [8a].

Пункт 34: Способ по п. 32, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [7]:

[Хим. 86]

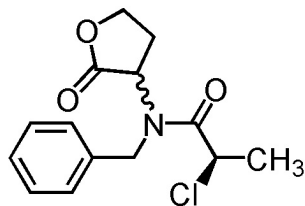


[7]

с диформиламидом натрия, с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [16a].

Пункт 35: Способ по п. 33 или 34, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [6]:

[Хим. 87]



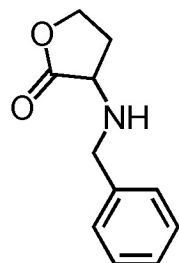
[6]

с основанием с получением соединения, имеющего формулу [7].

Пункт 36: Способ по п. 35, где основание представляет собой гексаметилдисилазид лития.

Пункт 37: Способ по п. 35 или 36, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [2]:

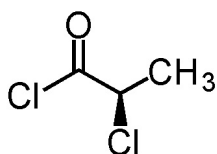
[Хим. 88]



[2]

или его соли с соединением, имеющим формулу [5]:

[Хим. 89]



[5]

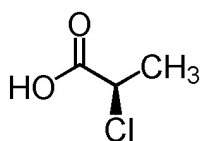
в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [6].

Пункт 38: Способ по п. 37, где основание представляет собой 2,6-лутидин.

Пункт 39: Способ по п. 37 или 38, дополнительно включающий стадию добавления неорганической кислоты к соединению, имеющему формулу [2], с получением соли соединения, имеющего формулу [2], с неорганической кислотой.

Пункт 40: Способ по любому из пп. 37, 38 и 39, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [4]:

[Хим. 90]

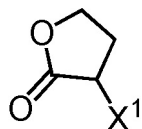


[4]

с хлорирующим агентом с получением соединения, имеющего формулу [5].

Пункт 41: Способ по п. 40, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [1a]:

[Хим. 91]



[1a]

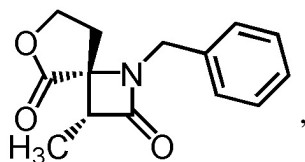
где X^1 представляет собой хлор или бром;

с бензиламином в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [2], или его соли.

Пункт 42: Способ по п. 41, где основание представляет собой трикалия фосфат.

Пункт 43: Способ получения соединения, имеющего формулу [7]:

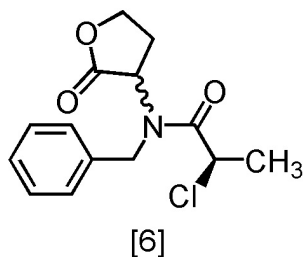
[Хим. 92]



[7]

включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [6]:

[Хим. 93]

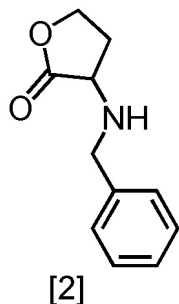


с основанием с получением соединения, имеющего формулу [7].

Пункт 44: Способ по п. 43, где основание представляет собой гексаметилдисилазид
10 лития.

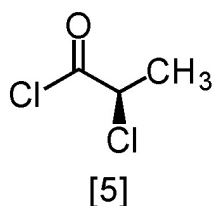
Пункт 45: Способ по п. 43 или 44, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [2]:

[Хим. 94]



или его соли с соединением, имеющим формулу [5]:

[Хим. 95]



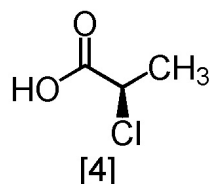
30 в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [6].

Пункт 46: Способ по п. 45, где основание представляет собой 2,6-лутидин.

Пункт 47: Способ по п. 45 или 46, дополнительно включающий стадию добавления неорганической кислоты к соединению, имеющему формулу [2], с получением соли соединения, имеющего формулу [2], с неорганической кислотой.

35 Пункт 48: Способ по любому из пп. 45, 46 и 47, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [4]:

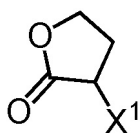
[Хим. 96]



с хлорирующим агентом с получением соединения, имеющего формулу [5].

45 Пункт 49: Способ по п. 48, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [1a]:

[Хим. 97]



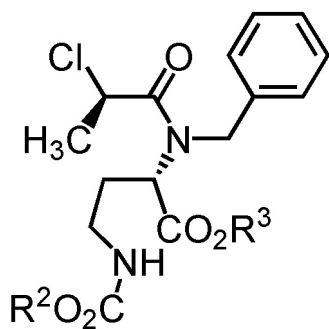
[1a]

где X^1 представляет собой хлор или бром;
с бензиламином в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [2], или его соли.

Пункт 50: Способ по п. 49, где основание представляет собой трикалия фосфат.

Пункт 51: Способ по п. 6 или 17, дополнительно включающий стадию циклизации соединения, имеющего формулу [27a]:

[Хим. 98]

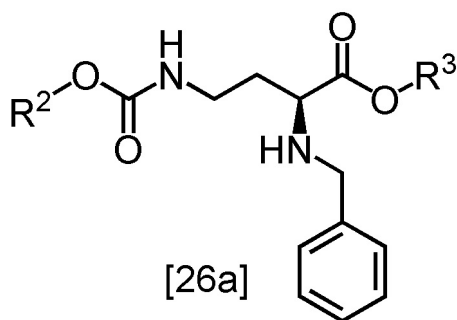


[27a]

где R^2 и R^3 каждый независимо представляют собой метил, этил или бензил;
с получением соединения, имеющего формулу [9].

Пункт 52: Способ по п. 51, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [26a]:

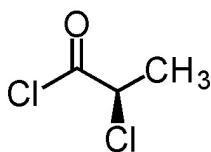
[Хим. 99]



[26a]

где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;
или его соли с соединением, имеющим формулу [5]:

[Хим. 100]



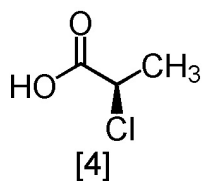
[5]

в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [27a].

Пункт 53: Способ по п. 52, дополнительно включающий стадию реакции соединения,

имеющего формулу [4]:

[Хим. 101]

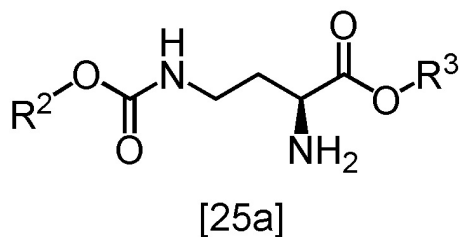


с хлорирующим агентом с получением соединения, имеющего формулу [5].

Пункт 54: Способ по п. 52 или 53, дополнительно включающий стадию реакции

соединения, имеющего формулу [25a]:

[Хим. 102]

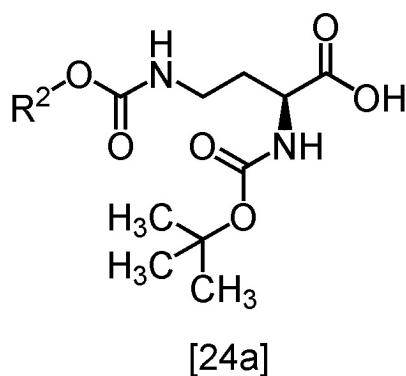


где R² и R³ имеют указанные выше значения;

или его соли с бензальдегидом с получением соединения, имеющего формулу [26a], или его соли.

Пункт 55: Способ по п. 54, дополнительно включающий стадию этерификации соединения, имеющего формулу [24a]:

[Хим. 103]

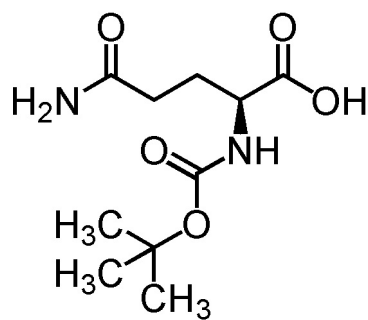


где R² имеет указанное выше значение;

или его соли с получением соединения, имеющего формулу [25a], или его соли.

Пункт 56: Способ по п. 55, дополнительно включающий стадию получения соединения, имеющего формулу [24a], или его соли из соединения, имеющего формулу [23]:

[Хим. 104]

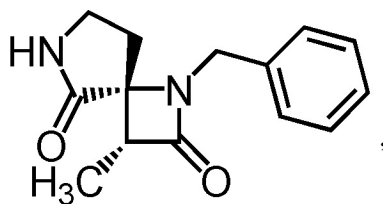


[23]

или его соли.

Пункт 57: Способ получения соединения, имеющего формулу [9]:

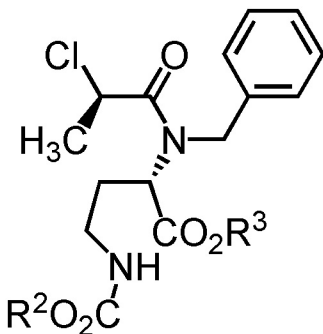
[Хим. 105]



[9]

включающий стадию циклизации соединения, имеющего формулу [27a]:

[Хим. 106]

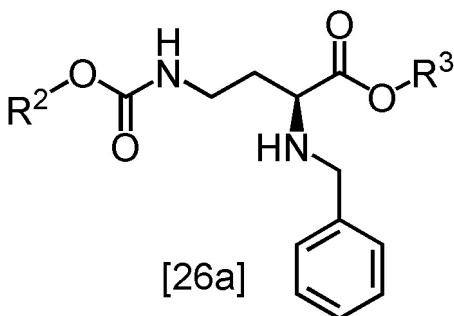


[27a]

где R^2 и R^3 каждый независимо представляют собой метил, этил или бензил;
с получением соединения, имеющего формулу [9].

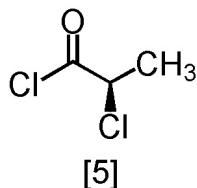
Пункт 58: Способ по п. 57, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [26a]:

[Хим. 107]

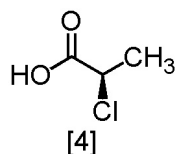


[26a]

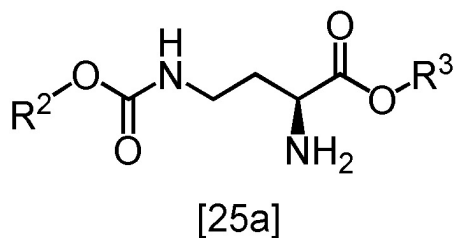
где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;
или его соли с соединением, имеющим формулу [5]:
[Хим. 108]



10 в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [27a].
Пункт 59: Способ по п. 58, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [4]:
[Хим. 109]

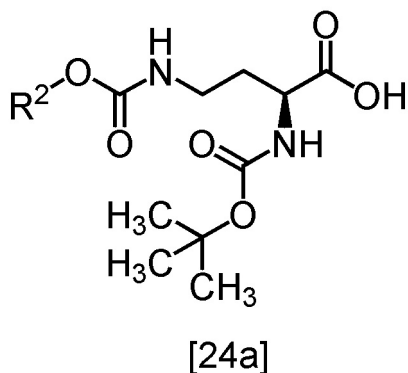


с хлорирующим агентом с получением соединения, имеющего формулу [5].
Пункт 60: Способ по п. 59, дополнительно включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [25a]:
[Хим. 110]



30 где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;
или его соли с бензальдегидом с получением соединения, имеющего формулу [26a],
или его соли.

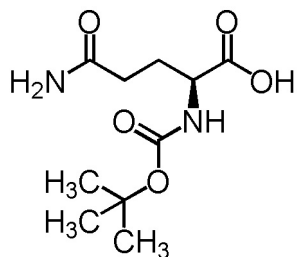
Пункт 61: Способ по п. 60, дополнительно включающий стадию этерификации соединения, имеющего формулу [24a]:
[Хим. 111]



45 где R^2 имеет указанное выше значение;
или его соли с получением соединения, имеющего формулу [25a], или его соли.
Пункт 62: Способ по п. 61, дополнительно включающий стадию получения соединения, имеющего формулу [24a], или его соли из соединения, имеющего формулу

[23]:

[Хим. 112]

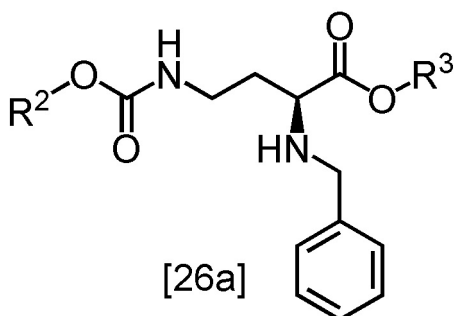


[23]

или его соли.

Пункт 63: Способ получения соединения, имеющего формулу [26a]:

[Хим. 113]

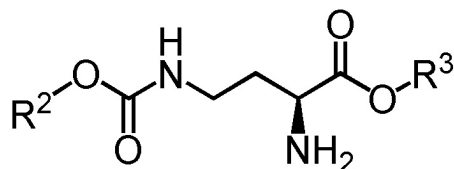


[26a]

где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;

или его соли, включающий стадию реакции соединения, имеющего формулу [25a]:

[Хим. 114]



[25a]

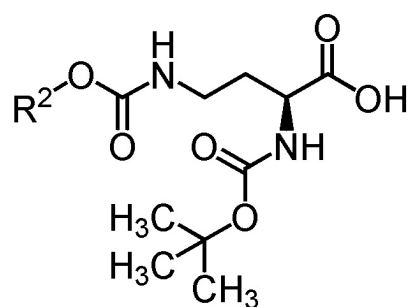
где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;

или его соли с бензальдегидом с получением соединения, имеющего формулу [26a],

или его соли.

Пункт 64: Способ по п. 63, дополнительно включающий стадию этерификации соединения, имеющего формулу [24a]:

[Хим. 115]



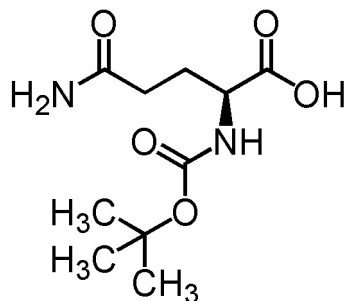
[24a]

где R^2 имеет указанное выше значение;

или его соли с получением соединения, имеющего формулу [25a], или его соли.

Пункт 65: Способ по п. 64, дополнительно включающий стадию получения соединения, имеющего формулу [24a], или его соли из соединения, имеющего формулу [23]:

[Хим. 116]

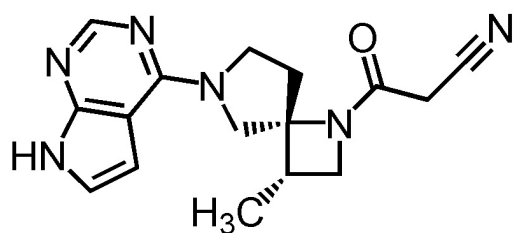


[23]

или его соли.

Пункт 66: Способ получения соединения, имеющего формулу [17]:

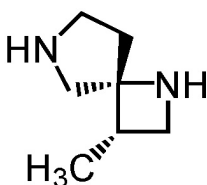
[Хим. 117]



[17]

или его соли с использованием соединения, имеющего формулу [31]:

[Хим. 118]

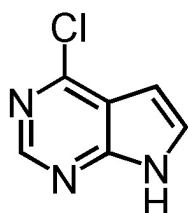


[31]

или его соли с органической кислотой, включающий следующие стадии:

(1) реакция соединения, имеющего формулу [31], или его соли с органической кислотой с соединением, имеющим формулу [12]:

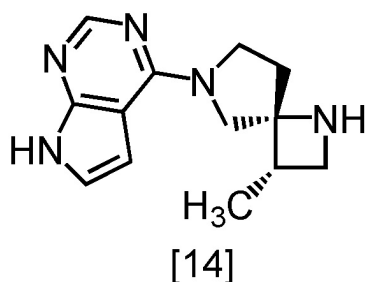
[Хим. 119]



[12]

или его солью с получением соединения, имеющего формулу [14]:

[Хим. 120]



или его соли; и

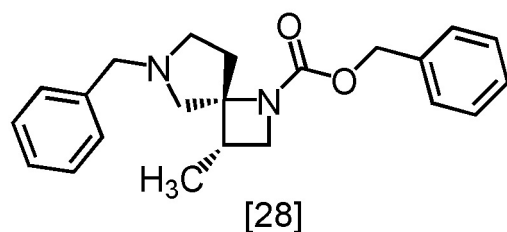
10 (2) цианоацетилирование соединения, имеющего формулу [14], или его соли с получением соединения, имеющего формулу [17], или его соли.

Пункт 67: Способ по п. 66, дополнительно включающий стадию добавления органической кислоты к соединению, имеющему формулу [31], с получением соли соединения, имеющего формулу [31], с органической кислотой.

15 Пункт 68: Способ по п. 66 или 67, где соль с органической кислотой представляет собой дисукцинат или оксалат.

Пункт 69: Способ по любому из пп. 66, 67 и 68, дополнительно включающий стадию получения соединения, имеющего формулу [31], или его соли с органической кислотой из соединения, имеющего формулу [28]:

[Хим. 121]



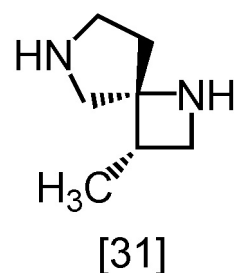
или его соли с органической кислотой.

Пункт 70: Способ по п. 69, дополнительно включающий стадию добавления органической кислоты к соединению, имеющему формулу [28], с получением соли соединения, имеющего формулу [28], с органической кислотой.

Пункт 71: Способ по п. 69 или 70, где соль соединения, имеющего формулу [28], с органической кислотой представляет собой оксалат.

Пункт 72: Способ получения соли соединения, имеющего формулу [31]:

[Хим. 122]



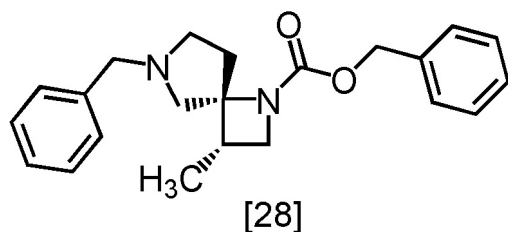
с органической кислотой, включающий стадию добавления органической кислоты к соединению, имеющему формулу [31], с получением соли соединения, имеющего формулу [31], с органической кислотой.

45 Пункт 73: Способ по п. 72, где соль соединения, имеющего формулу [31], с органической кислотой представляет собой дисукцинат или оксалат.

Пункт 74: Способ по п. 72 или 73, дополнительно включающий стадию получения соединения, имеющего формулу [31], или его соли с органической кислотой из

соединения, имеющего формулу [28]:

[Хим. 123]



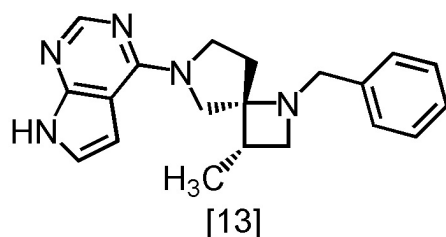
или его соли с органической кислотой.

Пункт 75: Способ по п. 74, дополнительно включающий стадию добавления органической кислоты к соединению, имеющему формулу [28], с получением соли соединения, имеющего формулу [28], с органической кислотой.

Пункт 76: Способ по п. 74 или 75, где соль соединения, имеющего формулу [28], с органической кислотой представляет собой оксалат.

Пункт 77: Соединение, имеющее формулу [13]:

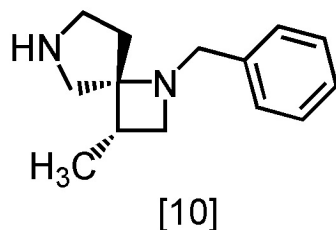
[Хим. 124]



или его соль.

Пункт 78: Соединение, имеющее формулу [10]:

[Хим. 125]



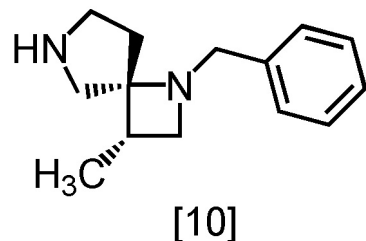
или его соль с органической кислотой.

Пункт 79: Соль по п. 78, где соль с органической кислотой представляет собой дисукцинат, оксалат или гемиоксалат.

Пункт 80: Соль по п. 78, где соль с органической кислотой представляет собой гемиоксалат.

Пункт 81: Кристалл дисукцината соединения, имеющего формулу [10]:

[Хим. 126]

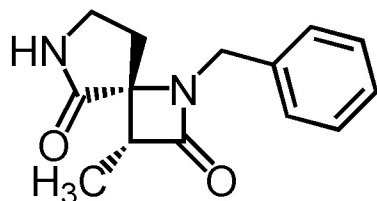


имеющий спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один пик со значением дифракционного угла $(2\theta) = 4,8^\circ \pm 0,2^\circ, 11,2^\circ \pm 0,2^\circ, 16,2^\circ \pm$

0,2°, 18,1° ± 0,2° или 20,1° ± 0,2°, при анализе с применением CuKα излучения.

Пункт 82: Соединение, имеющее формулу [9]:

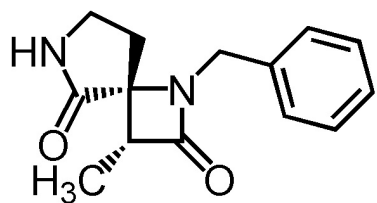
[Хим. 127]



[9]

Пункт 83: Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу [9]:

[Хим. 128]

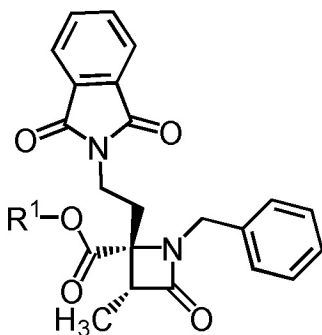


[9]

имеющая спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один пик со значением дифракционного угла (2θ) = 10,6° ± 0,2°, 16,0° ± 0,2°, 17,5° ± 0,2°, 18,3° ± 0,2° или 19,2° ± 0,2°, при анализе с применением CuKα излучения.

Пункт 84: Соединение, имеющее формулу [8a]:

[Хим. 129]

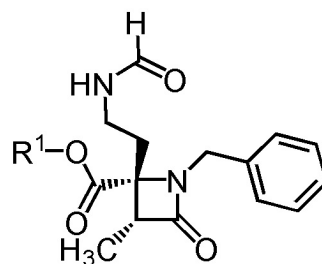


[8a]

где R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил или бензил.

Пункт 85: Соединение, имеющее формулу [16a]:

[Хим. 130]

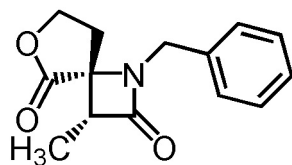


[16a]

где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или бензил.

Пункт 86: Соединение, имеющее формулу [7]:

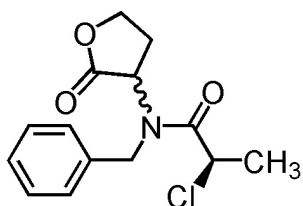
[Хим. 131]



[7]

Пункт 87: Соединение, имеющее формулу [6]:

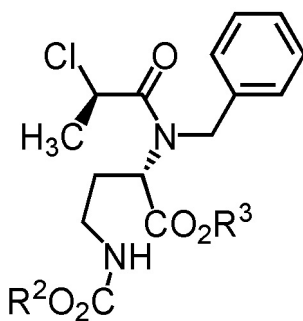
[Хим. 132]



[6]

Пункт 88: Соединение, имеющее формулу [27a]:

[Хим. 133]

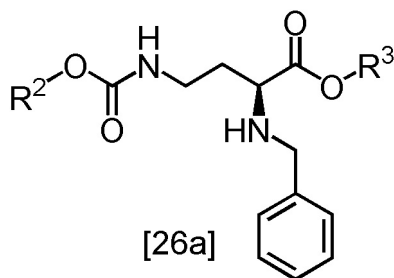


[27a]

где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения.

Пункт 89: Соединение, имеющее формулу [26a]:

[Хим. 134]

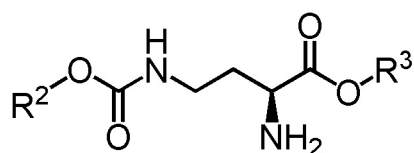


[26a]

где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;
или его соль.

Пункт 90: Соединение, имеющее формулу [25a]:

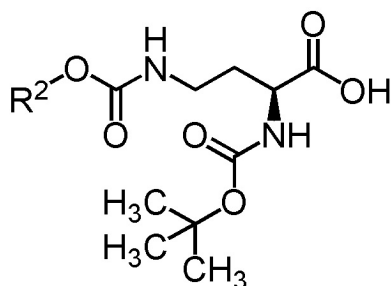
[Хим. 135]



[25a]

где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;
или его соль.

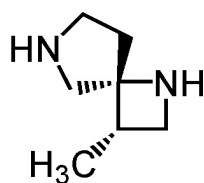
Пункт 91: Соединение, имеющее формулу [24a]:
[Хим. 136]



[24a]

где R^2 имеет указанное выше значение;
или его соль.

Пункт 92: Соединение, имеющее формулу [31]:
[Хим. 137]

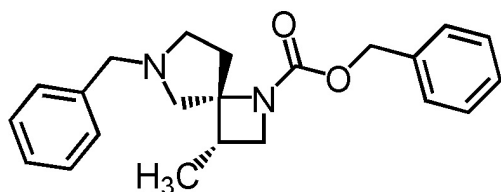


[31]

или его соль с органической кислотой.

Пункт 93: Соль по п. 92, где соль с органической кислотой представляет собой дисукцинат или оксалат.

Пункт 94: Соль соединения, имеющего формулу [28]:
[Хим. 138]



[28]

с органической кислотой.

Пункт 95: Соль по п. 94, где соль с органической кислотой представляет собой оксалат.

Примеры

Частные способы получения соединений по настоящему изобретению или их солей или их сольватов проиллюстрированы в приведенных ниже Примерах. Однако настоящее

изобретение не ограничивается только этими Примерами.

На стадиях кристаллизации при получении Соединения [9] (Пример 4), Соединения [20] (Пример 13), Соединения [29] (Пример 36), Соединения [30-2] (Пример 39) и Соединения А (Соединение [17]) (Примеры 15 и 41), и при очистке Соединения А (Соединение [17]) (Примеры 14, 16 и 20) применяли затравочные кристаллы для ускорения кристаллизации. Кристаллы этих соединений можно получить по тем же методикам, что описаны в Примерах, и без применения затравочных кристаллов.

Ниже приведены расшифровки сокращений, использованных в настоящем тексте.

BBL: 3-бромдигидрофуран-2-он

BABL: 3-бензиламинодигидрофуран-2-он

BABL-НС: 3-бензиламинодигидрофуран-2-он моногидрохлорид

BHT: 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол

R-CPRA: (R)-2-хлорпропионовая кислота

R-CPRC: (R)-2-хлорпропионилхлорид

R-CPBL: (R)-N-бензил-2-хлор-N-(2-оксотетрагидрофуран-3-ил)-пропиониламид

RR-AOBL: (3R,4R)-1-бензил-3-метил-6-окса-1-азаспиро[3.4]октан-2,5-дион

RR-AOPE: этиловый эфир (2R,3R)-1-бензил-2-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-этил]3-метил-4-оксоазетидин-2-карбоновой кислоты

RR-AOPA: (2R,3R)-1-бензил-2-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-этил]3-метил-4-оксоазетидин-2-карбоновая кислота

RR-MDDO: (3R,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,5-дион

SR-MDBN: (3S,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан

SR-MDBN-DSU: (3S,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан дисукцинат

SR-MDBP: 4-[(3S,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]окт-6-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

SR-MDOP: 4-[(3S,4R)-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

Соединение А (Соединение [17]): 3-[(3S,4R)-3-метил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-ил]-3-оксопропаннитрил

CPPY: 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

DPCN: 1-цианоацетил-3,5-диметил-1Н-пиразол

ТГФ: тетрагидрофуран

ЦПМЭ: циклопентилметилловый простой эфир

ДМФА: диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

TMDS: 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан

TMEDA: N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин

TMSCl: хлортриметилсилан

LHMDS: гексаметилдисилазид лития

TBBA: трет-бутиловый эфир бромуксусной кислоты

Woc-Gln-OH: (трет-бутоксикарбонил)-L-глутамин

Woc-Dab(MeOCO)-OH: (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((метоксикарбонил)амино)бутановая кислота

SR-ZMDB: бензил (3S,4R)-6-бензил-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилат

SR-ZMDB-OX: бензил (3S,4R)-6-бензил-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилат оксалат

S-BAPO: (S)-2-(бензиламино)пропан-1-ол

S-BBMO: трет-бутил (S)-N-бензил-N-(1-гидроксипропан-2-ил)глицинат

R-BCAB: трет-бутил (R)-N-бензил-N-(2-хлорпропил)глицинат

S-MABB: трет-бутил (3S)-1-бензил-3-метилазетидин-2-карбоксилат

S-MABB-НС: трет-бутил (3S)-1-бензил-3-метилазетидин-2-карбоксилат гидрохлорид

S-MACB-НС: трет-бутил (3S)-3-метилазетидин-2-карбоксилат гидрохлорид

5 S-ZMAB: 1-бензил 2-(трет-бутил) (3S)-3-метилазетидин-1,2-дикарбоксилат

RS-ZMBB: 1-бензил 2-(трет-бутил) (2R,3S)-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-метилазетидин-1,2-дикарбоксилат

RS-ZMAA: (2R,3S)-1-((бензилокси)карбонил)-2-(карбоксиметил)-3-метилазетидин-2-карбоновая кислота

10 RS-ZMAA-DN·2H₂O: динатрия (2R,3S)-1-((бензилокси)карбонил)-2-(карбоксиметил)-3-метилазетидин-2-карбоксилат дигидрат

RS-ZMOO: бензил (2R,3S)-2-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат

15 RS-ZMSS: бензил (2R,3S)-3-метил-2-(2-((метилсульфонил)окси)этил)-2-((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат

Применявшиеся в Примерах приборы и условия снятия спектров описаны ниже.

¹H-ЯМР спектры регистрировали в CDCl₃, DMSO-d₆ или оксиде дейтерия с

20 применением триметилсилана в качестве внутреннего стандарта, и все значения δ указаны в миллионных долях (м.д.). Спектры регистрировали на ЯМР-приборе с частотой 400 МГц, если не указано иное.

Символы в Примерах имеют указанные ниже значения.

с: синглет

д: дублет

25 т: триплет

кв: квартет

дд: дублет дублетов

д.кв: дублет квартетов

ддд: дублет дублетов дублетов

30 ушир.с: уширенный синглет

м: мультиплет

J: константа спин-спинового взаимодействия

Диаграммы порошковой рентгеновской дифракции образцов были получены методом рентгеновской дифракции на порошках.

35 Прибор: X'Pert Pro (SPECTRIS)

Условия проведения анализа:

Антикатод: Cu

Ток и напряжение в рентгеновской трубке: 45 кВ, 40 мА

Скорость вращения образца: каждые 1 сек.

40 Щель Соллера для падающего луча: 0,02 рад

Щель вертикальной дивергенции для падающего луча: 15 мм

Щель расходимости для падающего луча: автом., ширина излучения 15 мм

Щель рассеивания для падающего луча: 1°

Фильтр отраженного луча: никелевый фильтр

45 Щель Соллера для отраженного луча: 0,02 рад

Щель расходимости для отраженного луча: автом., ширина излучения 15 мм

Детектор: X'Celerator

Режим детектора: сканирование

Эффективная ширина детектора: 2,122°

Ось сканирования: Гонио.

Режим сканирования: непрерывный

Диапазон сканирования: 3°-60°

Время единичного шага: 10 сек.

Вес.% углерода, водорода и азота в образцах определяли элементным анализом.

Содержание ионов в образце определяли, как среднее значение из трех измерений для образца.

Прибор: Ионообменный хроматограф LC-20 (Shimadzu Corporation)

Условия анализа: Детектор электропроводности SHIMADZU CDD-10A VP

Колонка для анализа анионов SHIMADZU SHIM-PAC IC-A3

Колонка для анализа катионов SHIMADZU SHIM-PAC IC-C1

Содержание воды в образце определяли методом титрования по Карлу Фишеру.

Прибор: Кулонометрический титратор для определения содержания воды CA-06

(Mitsubishi Chemical Corporation)

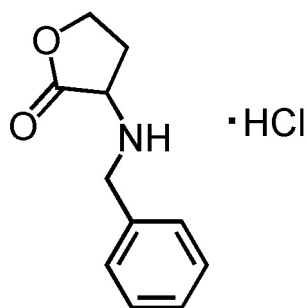
Условия анализа: Количество образца: около 20 мг

Реагент: анодный раствор Aquamicon AX (API Corporation)

Катодный раствор Aquamicon CXU (API Corporation)

[Пример 1] Получение BABL-НС (Соединение [3])

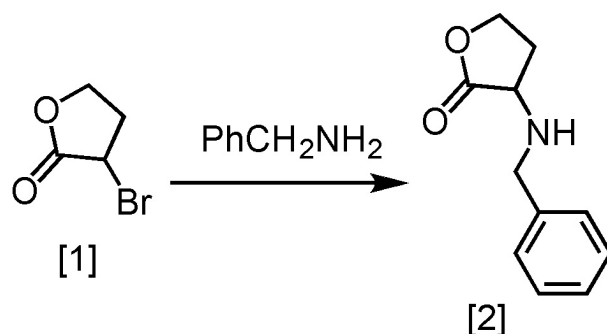
[Хим. 139]



[3]

Стадия 1

[Хим. 140]



[2]

В атмосфере азота последовательно добавляли трикалия фосфат (1466,7 г, 6,9 моль), ацетонитрил (3,8 л), бензиламин (246,8 г, 2,30 моль) и BBL [1] (380 г, 2,30 моль) в реакционную колбу при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40°C - 45°C в течение 21 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Все нерастворенные вещества в реакционной смеси отфильтровывали и промывали ацетонитрилом (760 мл). Фильтрат объединяли с промывными растворами и упаривали при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли толуол (3,8 л), 20%-

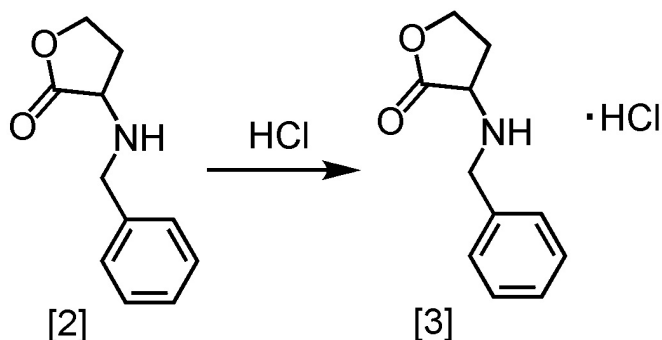
ный раствор хлорида натрия (1,14 л) и уксусную кислоту (20,75 г), и после перемешивания смеси отделяли органический слой. Полученный органический слой промывали смесью 20%-ного раствора хлорида натрия (760 мл) и 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия (380 мл), и растворитель отгоняли из органического слоя при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли толуол (380 мл). Все нерастворенные вещества отфильтровывали и промывали толуолом (380 мл). Фильтрат объединяли с промывным раствором и упаривали при пониженном давлении. Процедуру добавления этилацетата (1,52 л) в остаток от упаривания с последующим упариванием повторяли два раза и добавляли этилацетат (760 мл), получая раствор BABL [2] в этилацетате (440 г, эквивалентно 2,30 моль). Полученный раствор BABL [2] в этилацетате использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

Сырой BABL [2], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации масс-спектра (МС).

МС: $m/z = 192 [M+H]^+$

Стадия 2

[Хим. 141]



В атмосфере азота в раствор BABL [2] в этилацетате (440 г, эквивалентно 2,30 моль) добавляли метанол (380 мл) при комнатной температуре. В полученную смесь добавляли 4н. раствор хлороводорода в этилацетате (575 мл, 2,30 моль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали два раза этилацетатом (760 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили при пониженном давлении, получая BABL-НС [3] (385,1 г, 1,69 моль) с выходом 73,4 %.

Используя BABL-НС [3], полученный по такой же методике, регистрировали ЯМР-спектр и определяли температуру плавления, и делали элементный анализ.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 10,11 (1H, ушир.с), 7,55-7,41 (5H, м), 4,47 (1H, т, $J = 8,8$ Гц), 4,36-4,22 (4H, м), 3,31 (1H, ушир.с), 2,61-2,54 (1H, м), 2,49-2,41 (1H, м).

Температура плавления: 206°C - 208°C

Элементный анализ: С 58,1 вес.%, Н 6,2 вес.% и N 6,1 вес.% (Теоретическое значение: С 58,0 вес.%, Н 6,2 вес.% и N 6,2 вес.%).

Используя BABL-НС [3], полученный по такой же методике, определяли дифракционный угол 2θ и интенсивность дифракции методом рентгеновской дифракции на порошке. Полученный спектр изображен на Фиг. 1.

Соответствующие пики на Фиг. 1 имеют характеристики, приведенные ниже в таблице.

Таблица 1

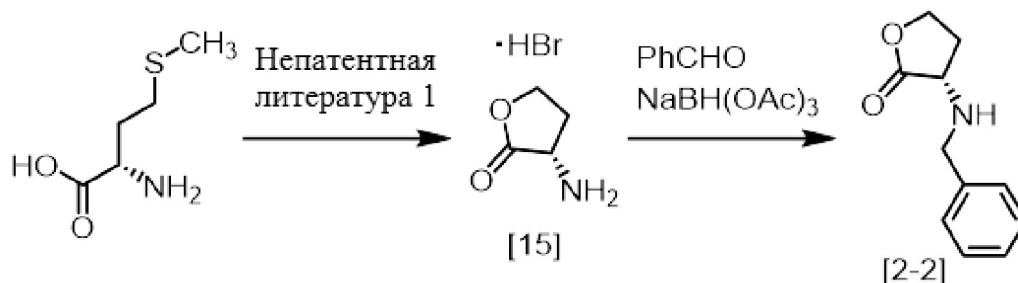
Дифракционный угол [2θ (°)]	Относительная интенсивность [%]	Интенсивность дифракции [имп/с]
--	------------------------------------	------------------------------------

8,4720	65,46	4970,48
11,8659	14,93	1133,49
14,8286	14,45	1096,96
16,6274	4,93	374,50
17,0114	2,78	211,08
17,7705	16,90	1283,55
18,8793	100,00	7593,69
19,7206	25,67	1949,02
20,7055	11,10	842,77
20,9531	36,78	2792,92
21,4266	47,81	3630,51
23,8737	10,23	777,18
24,4323	27,55	2091,80
24,7131	6,23	473,16

[Пример 2] Получение VABL (Соединение [2-2])

Стадия 1

[Хим. 142]



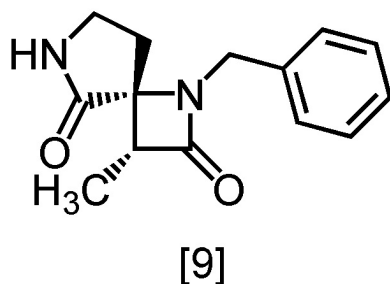
Аминолактон бромат [15] (1,0 г, 5,49 ммоль), синтезированный способом, описанным в Непатентной литературе 1, ДМФА (15 мл), уксусную кислоту (0,1 мл) и бензальдегид (0,62 мл, 6,04 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу, и смесь охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,39 г, 6,59 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 1 час. В реакционную смесь добавляли 1М соляную кислоту, и смесь промывали толуолом. В полученный водный слой добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и продукт экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и упаривали при пониженном давлении, получая BABL [2-2] (976 мг, эквивалентно 5,11 ммоль).

Сырой BABL [2-2], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации масс-спектра (МС).

MC: $m/z = 192$ $[M+H]^+$

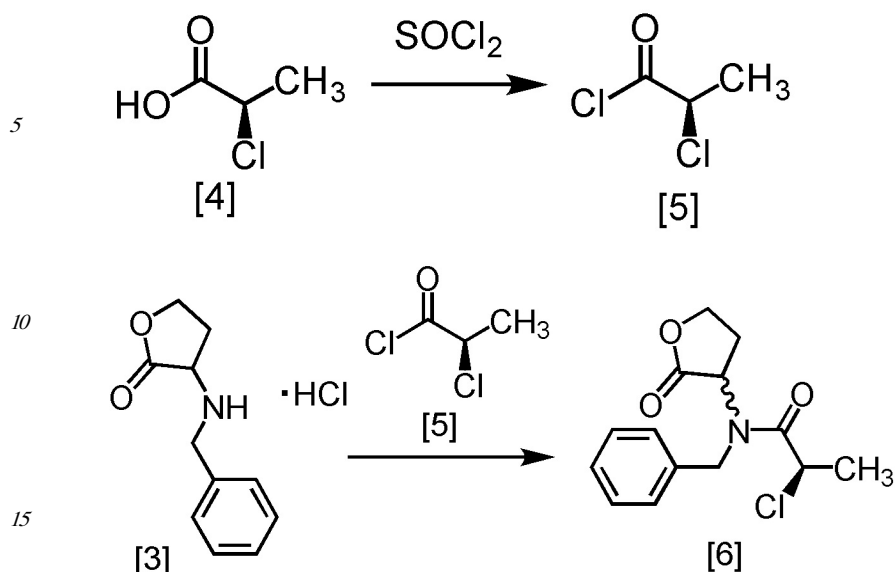
[Пример 3] Получение RR-MDDO (Соединение [9])

[ХИМ. 143]



Стадия 1

[Хим. 144]



В атмосфере азота в ДМФА (260 мл) добавляли тионилхлорид (107,8 мл, 1,48 моль) при 0°C , и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. В полученный раствор по каплям добавляли раствор R-CPRA [4] (148,7 г, 1,37 моль) в толуоле (260 мл) при 0°C , и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, получая раствор R-CPRC [5] (эквивалентно 1,37 моль) в толуоле.

В атмосфере азота последовательно добавляли BABL-НС [3] (260 г, 1,14 моль), этилацетат (2 л) и 2,6-лутидин (489,4 г, 4,57 моль) в реакционную колбу, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь охлаждали до 0°C , затем добавляли по каплям ранее полученный раствор R-CPRC [5] (эквивалентно 1,37 моль) в толуоле добавляли при температуре ниже 5°C , и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли 1М соляную кислоту (1,3 л) и, после перемешивания, органический слой отделяли и последовательно промывали два раза 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (1,3 л) и затем водой (1,3 л). Полученный органический слой упаривали при пониженном давлении, затем добавляли в остаток от упаривания толуол (780 мл), и смесь снова упаривали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли еще раз. ДМСО (750 мл) добавляли в остаток от упаривания, получая раствор сырого R-CPBL [6] в ДМСО (1187,94 г, эквивалентно 1,14 моль). Полученный R-CPBL [6] использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

Аликвоту раствора сырого R-CPBL [6] в толуоле, полученного по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра, масс-спектра (МС) и температуры плавления, и для проведения элементного анализа.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : (3:2 смесь диастереомеров) 5,03 и 4,99 (1H, кв, $J = 6,5$ Гц, протон в месте присоединения хлора), 1,51 и 1,47 (3H, д, $J = 6,5$ Гц, протон метила).

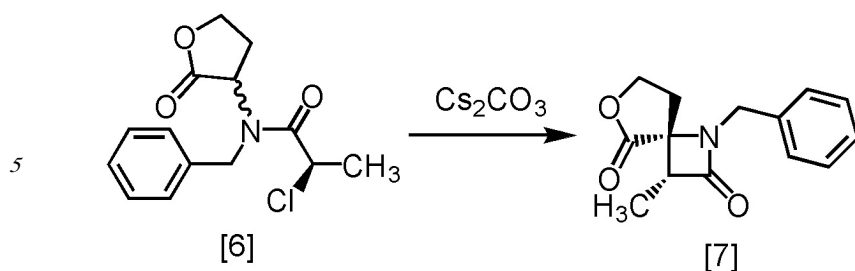
МС: $m/z = 282$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Температура плавления: $101^\circ\text{C} - 104^\circ\text{C}$

Элементный анализ: С 59,8 вес.%, Н 5,7 вес.% и N 4,9 вес.% (Теоретическое значение: С 59,7 вес.%, Н 5,7 вес.% и N 5,0 вес.%).

Стадия 2

[Хим. 145]



В атмосфере азота в ранее полученный раствор сырого R-CPBL [6] в ДМСО (1161,8 г, эквивалентно 1,12 моль) последовательно добавляли ДМСО (250 мл) и карбонат цезия (728,1 г, 2,23 моль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь по каплям добавляли в 2М соляную кислоту (1,78 л), охлажденную до температуры ниже 20°C, и продукт экстрагировали этилацетатом (2,5 л). Полученный органический слой последовательно промывали 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (1,3 л) и два раза 20%-ным раствором хлорида натрия (1,3 л) и упаривали при пониженном давлении, получая сырой RR-AOBL [7] (353,9 г, эквивалентно 1,12 моль, соотношение диастереомеров 97:3). Полученный сырой RR-AOBL [7] использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

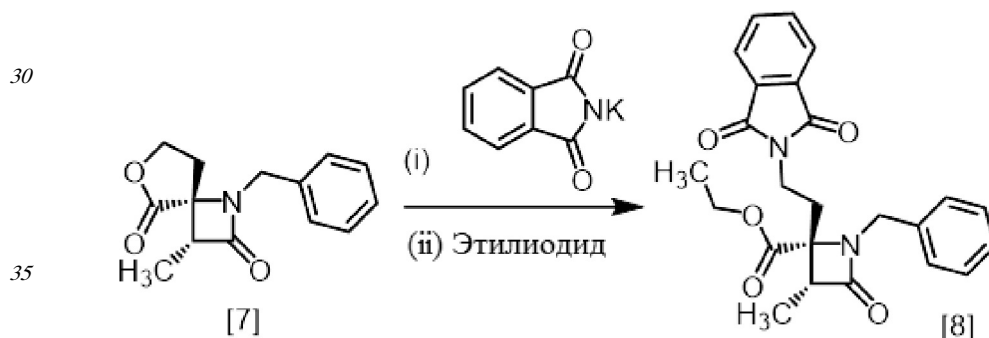
Сырой RR-AOBL [7], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра и масс-спектра (МС).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,37-7,27 (5H, м), 4,86 (1H, д, $J = 15,3$ Гц), 4,21 (1H, ддд, $J = 9,9, 5,2, 4,0$ Гц), 4,13-4,06 (1H, м), 4,02 (1H, д, $J = 15,3$ Гц), 3,36 (1H, кв, $J = 7,5$ Гц), 2,13-2,10 (2H, м), 1,31 (3H, д, $J = 7,3$ Гц).

МС: $m/z = 246$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3

[Хим. 146]



В атмосфере азота последовательно добавляли в реакционную колбу сырой RR-AOBL [7] (220,15 г, эквивалентно 0,97 моль), ДМФА (1,5 л) и фталид калия (232,81 г, 1,26 моль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 80°C - 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали примерно до 50°C, по каплям добавляли в смесь этилиодид (226,21 г, 1,45 моль) и перемешивали при 40°C - 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали примерно до 0°C, добавляли в смесь 20%-ный раствор хлорида натрия (1,1 л), и продукт экстрагировали толуолом (1,1 л). Полученный органический слой последовательно промывали 20%-ным раствором хлорида натрия (1,1 л) и водой (1,1 л), и затем упаривали при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли 2-бутанол (1,1 л), и смесь упаривали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли еще раз, получая раствор сырой RR-AOPE [8] в 2-бутаноле (809,67 г, эквивалентно 0,97 моль). Полученный раствор RR-AOPE [8] в 2-

бутаноле использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

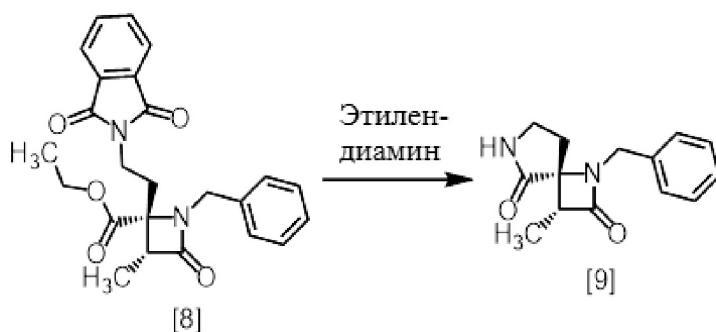
Сырой RR-AOPE [8], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра и масс-спектра (МС).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,83-7,80 (2H, м), 7,73-7,69 (2H, м), 7,37-7,32 (4H, м), 7,29-7,25 (1H, м), 4,79 (1H, д, $J = 15,7$ Гц), 4,40 (1H, д, $J = 15,7$ Гц), 4,15-4,06 (2H, м), 3,68-3,61 (1H, м), 3,52-3,44 (1H, м), 3,37 (1H, кв, $J = 7,5$ Гц), 2,27-2,12 (2H, м), 1,26-1,22 (6H, м).

МС: $m/z = 421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 4

[Хим. 147]



В атмосфере азота в раствор RR-AOPE [8] в 2-бутаноле (36,78 г, эквивалентно 43,9 ммоль) добавляли этилендиамин (10,56 г, 175,6 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 80°C-90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали примерно до 50°C, добавляли ТГФ (120 мл), смесь перемешивали при 40°C-50°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение ночи. Все нерастворенные вещества отфильтровывали, затем добавляли в фильтрат 25%-ный водный раствор гидросульфата калия (170 мл), и слои разделяли. Полученный органический слой промывали смесью 7,5%-ного водного раствора бикарбоната натрия и насыщенного раствора хлорида натрия (1/4, 50 мл) и упаривали при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли этилацетат (200 мл) и CARBORAFFIN 20 (0,5 г, Japan EnviroChemicals, Ltd.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Все нерастворенные вещества из смеси отфильтровывали, фильтрат упаривали, в остаток от упаривания добавляли ЦПМЭ (50 мл) и затем смесь упаривали (сырой RR-MDDO [9]). В остаток от упаривания добавляли ЦПМЭ (40 мл), и смесь нагревали при температуре от 50°C до 60°C. В полученную смесь по каплям добавляли диизопропиловый эфир (40 мл), и смесь перемешивали при той же температуре 1 час и затем 2 часа после охлаждения до комнатной температуры. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре, промывали смесью ЦПМЭ/диизопропиловый эфир (1:1, 20 мл) и сушили при 50°C при пониженном давлении, получая RR-MDDO [9] (6,70 г, 27,4 ммоль) с выходом 62,5% из BABL-НС [3].

Используя RR-MDDO [9], полученный по такой же методике, регистрировали ЯМР-спектр, масс-спектр (МС) и температуру плавления, и делали элементный анализ.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,33-7,26 (5H, м), 5,92 (1H, ушпр.с), 4,85 (1H, д, $J = 15,5$ Гц), 3,99 (1H, д, $J = 15,5$ Гц), 3,27-3,18 (2H, м), 3,16-3,10 (1H, м), 2,07-1,99 (2H, м), 1,28 (3H, д, $J = 7,6$ Гц).

МС: $m/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Температура плавления: 125°C - 127°C.

Элементный анализ: С 68,9 вес.%, Н 6,6 вес.% и N 11,4 вес.% (Теоретическое значение: С 68,8 вес.%, Н 6,6 вес.% и N 11,5 вес.%).

Используя RR-MDDO [9], полученный по такой же методике, определяли дифракционный угол 2θ и интенсивность дифракции методом рентгеновской дифракции на порошке. Полученный спектр изображен на Фиг. 2.

Соответствующие пики на Фиг. 2 имеют характеристики, приведенные ниже в таблице.

Таблица 2

Дифракционный угол [2θ (°)]	Относительная интенсивность [%]	Интенсивность дифракции [имп/с]
9,0979	21,90	4009,37
10,1864	21,77	3984,95
10,5858	100,00	18308,77
11,1145	21,00	3844,56
11,7820	7,79	1426,10
12,0289	14,60	2672,35
13,4150	6,21	1136,91
13,7219	6,74	1234,41
14,1371	4,12	754,46
14,8721	16,29	2983,07
15,1409	0,92	169,18
16,0216	53,20	9740,15
17,1231	7,20	1319,00
17,4922	23,90	4376,64
17,6960	7,72	1412,88
18,2720	41,92	7675,44
19,2469	28,89	5289,35
20,4687	3,92	718,21
20,7692	13,66	2501,28
21,2746	18,60	3405,92
21,6985	3,31	605,42
22,0927	3,97	726,82
22,3675	1,53	279,23
23,0181	8,09	1480,46
23,2134	10,64	1947,43
23,5762	3,74	684,16
24,0124	6,62	1212,01
24,2166	5,08	930,76
24,7758	6,22	1138,51

Сырой RR-MDDO [9], полученный в Примере 3, и RR-MDDO [9], полученный после стадии кристаллизации, анализировали методом ВЭЖХ.

Прибор и условия проведения ВЭЖХ-анализа описаны ниже.

Прибор: Nexera system (Shimadzu)

Условия:

Колонка: CHIRAL PAK IF-3: 3 мкм, 250 мм x 4,6 мм (Daicel)

Температура колонки: 40°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время анализа: 35 мин

Длина волны детектора: УФ (220 нм)

Подвижная фаза: Гексан/2-пропанол = 80/20

Время удерживания RR-MDDO [9] в описанных выше условиях проведения ВЭЖХ-анализа составляло около 14,6 мин. Время удерживания каждого стереоизомера составляло около 10,9 мин для SS формы, около 16,5 мин для RS формы, и около 18,6 мин для SR формы.

Результат ВЭЖХ-анализа сырого RR-MDDO [9], полученного в Примере 3, показан на Фиг. 3 и в приведенной ниже таблице.

Таблица 3

	Время удерживания (мин)	Площадь	Высота	% площади	Конфигурация
1	6,598	41404	3008	1,704	SS
2	7,039	108861	10591	4,481	
3	10,871	23189	1775	0,955	
4	11,094	31718	1945	1,306	
5	11,729	30699	1923	1,264	RR
6	14,580	2143972	95372	88,251	
7	16,504	35162	1479	1,447	
8	18,566	14399	314	0,593	

Результат ВЭЖХ-анализа RR-MDDO [9], полученного после стадии кристаллизации, показан на Фиг. 4 и в приведенной ниже таблице.

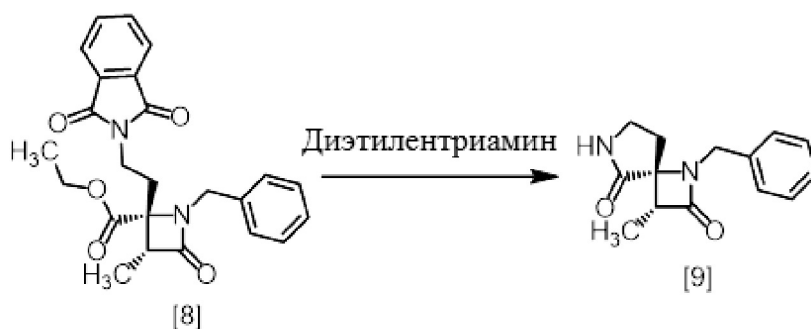
Таблица 4

	Время удерживания (мин)	Площадь	Высота	% площади	Конфигурация
1	10,910	1761	114	0,041	SS
2	11,764	3750	257	0,087	
3	14,516	4302521	189506	99,832	RR
4	16,244	1714	5	0,040	RS

Стадия кристаллизации RR-MDDO [9] полезна для удаления его диастереомера, RS-MDDO. Соотношение диастереомеров в сыром RR-MDDO [9] было [RR-MDDO/RS-MDDO = 88,25%/1,45% (Процент площадей по ВЭЖХ)], в то время как соотношение диастереомеров в RR-MDDO [9], полученном после стадии кристаллизации, составляло [RR-MDDO/RS-MDDO = 99,83%/0,04% (Процент площадей по ВЭЖХ)].

[Пример 4] Получение RR-MDDO (Соединение [9])

[Хим. 148]



В атмосфере азота в раствор RR-AOPE [8] в 2-бутаноле (эквивалентно 177,5 ммоль) добавляли диэтилентриамин (91,72 г, 889,0 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 85°C - 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 10°C или ниже, и затем добавляли по каплям концентрированную соляную кислоту (160 мл) и 25%-ный раствор хлорида натрия (150 мл). Продукт экстрагировали после добавления этилацетата (500 мл). Полученный органический слой промывали смесью 7,5%-ного водного раствора бикарбоната натрия и насыщенного водного раствора хлорида натрия (1/3, 200 мл) и упаривали при пониженном давлении. Толуол добавляли в остаток от упаривания, доводя общий объем до 200 мл, и добавляли этилацетат (400 мл) и CARBORAFFIN 20 (3,0 г, Japan EnviroChemicals, Ltd.). Смесь перемешивали при

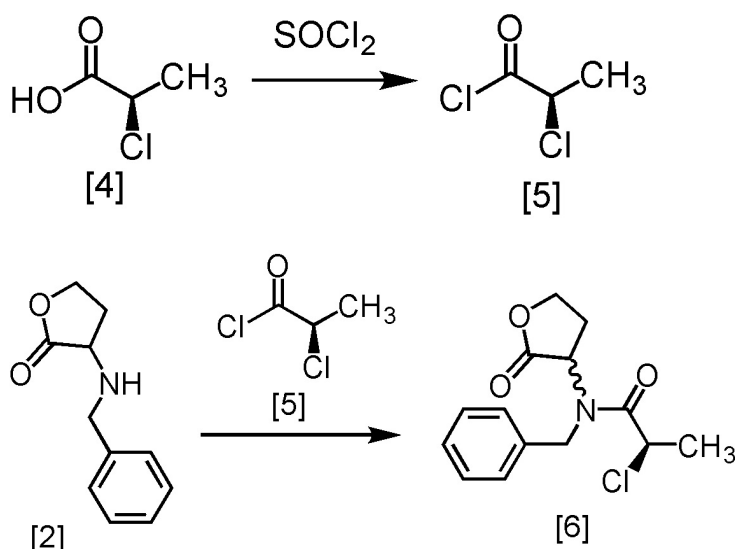
комнатной температуре в течение ночи. Все нерастворенные вещества удаляли из раствора, и фильтрат упаривали. Толуол (250 мл) добавляли в остаток от упаривания, и смесь упаривали, повторяя эту процедуру два раза. Толуол добавляли в остаток от упаривания, доводя общий объем до 250 мл, и смесь растворяли при нагревании до температуры от 55°C до 65°C. Добавляли в полученный раствор затравочный кристалл RR-MDDO [9] (51 мг), и смесь перемешивали при той же температуре 1 час. Затем по каплям добавляли н-гептан (125 мл), и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали смесью толуол/н-гептан (2/1, 150 мл), затем сушили при 50°C при пониженном давлении, получая RR-MDDO [9] (31,07 г, 127,2 ммоль) с выходом 71,6% из R-CPBL [6].

Регистрировали спектр ЯМР и масс-спектр (МС) для полученного RR-MDDO [9].

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,10 (1H, ушир.с), 7,35-7,24 (5H, м), 4,55 (1H, д, $J = 16,0$ Гц), 3,95 (1H, д, $J = 16,0$ Гц), 3,35 (1H, кв, $J = 7,6$ Гц), 3,15-3,05 (2H, м), 2,17-2,12 (1H, м), 2,07-1,99 (1H, м), 1,07 (3H, д, $J = 7,4$ Гц).

МС: $m/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Пример 5] Выделение R-CPBL (Соединение [6]) кристаллизацией [Хим. 149]



В атмосфере азота в ДМФА (1,4 мл) добавляли тионилхлорид (0,57 мл, 7,88 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. В полученный раствор по каплям добавляли раствор R-CPRA [4] (789 мг, 7,27 ммоль) в толуоле (1,4 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, получая раствор R-CPRC [5] (923 мг, эквивалентно 7,88 ммоль) в толуоле.

В атмосфере азота последовательно добавляли в реакционную колбу BABL [2] (1,16 г, 6,06 ммоль), этилацетат (9 мл) и 2,6-лутидин (1,95 г, 18,18 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ранее полученный раствор R-CPRC [5] (923 мг, эквивалентно 7,88 ммоль) в толуоле при температуре ниже 5°C, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли 1М соляную кислоту (5 мл), после перемешивания отделяли органический слой и последовательно промывали два раза 7,5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (6 мл) и водой (6 мл). В полученный органический слой добавляли CARBORAFFIN 20 (0,2 г, Japan EnviroChemicals, Ltd.), и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Все нерастворенные вещества отфильтровывали и промывали этилацетатом. Фильтрат объединяли с промывными растворами и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали, используя толуол (6 мл) и гептан (6 мл), получая R-CPBL [6] (1,19 г, 4,22 ммоль) с выходом 98,2%.

Используя R-CPBL [6], полученный по такой же методике, регистрировали ЯМР-спектр, масс-спектр (МС) и температуру плавления, и делали элементный анализ.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : (3:2 смесь диастереомеров) 5,03 и 4,99 (1H, кв, $J = 6,5$ Гц, протон в месте присоединения хлора), 1,51 и 1,47 (3H, д, $J = 6,5$ Гц, протон метила).

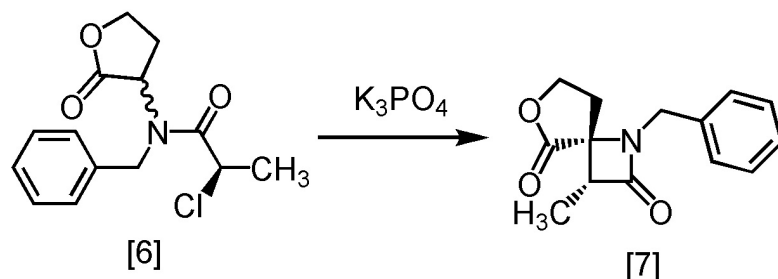
МС: $m/z = 282$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Температура плавления: 101°C - 104°C

Элементный анализ: С 59,8 вес.%, Н 5,7 вес.% и N 4,9 вес.% (Теоретическое значение: С 59,7 вес.%, Н 5,7 вес.% и N 5,0 вес.%).

[Пример 6] Получение RR-AOBL (Соединение [7])

[Хим. 150]



В атмосфере азота последовательно добавляли в реакционную колбу R-CPBL [6] (5,58 г, эквивалентно 24,5 ммоль), ДМСО (22 мл) и трикалия фосфат (15,6 г, 73,5 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 30°C - 40°C в течение 24 часов. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, добавляли по каплям в 3М соляную кислоту (33,5 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой последовательно промывали один раз 7,5%-ным водным раствором бикарбоната натрия и два раза 20%-ным раствором хлорида натрия, и затем упаривали при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли толуол (400 мл), и смесь упаривали, получая раствор RR-AOBL [7] в толуоле (6,44 г, эквивалентно 24,5 ммоль). Полученный раствор RR-AOBL [7] в толуоле использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

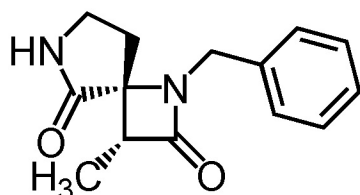
Сырой RR-AOBL [7], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра и масс-спектра (МС).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,37-7,27 (5H, м), 4,86 (1H, д, $J = 15,3$ Гц), 4,21 (1H, ддд, $J = 9,9, 5,2, 4,0$ Гц), 4,13-4,06 (1H, м), 4,02 (1H, д, $J = 15,3$ Гц), 3,36 (1H, кв, $J = 7,5$ Гц), 2,13-2,10 (2H, м), 1,31 (3H, д, $J = 7,3$ Гц).

МС: $m/z = 246$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

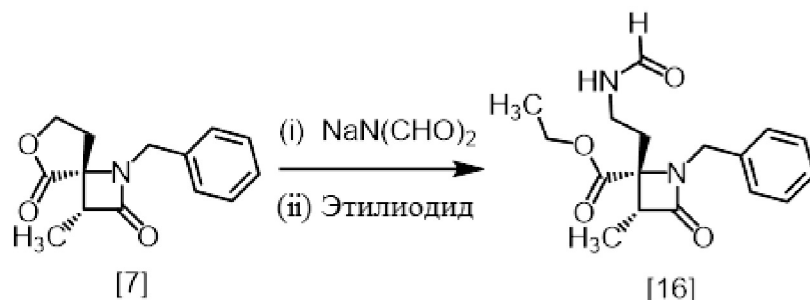
[Пример 7] Получение RR-MDDO (Соединение [9])

[Хим. 151]



[9]

Стадия 1
[Хим. 152]



В атмосфере азота последовательно добавляли в реакционную колбу RR-АОБЛ [7] (3,0 г, 12,2 ммоль), ДМСО (20 мл) и диформиламид натрия (3,48 г, 36,6 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов.

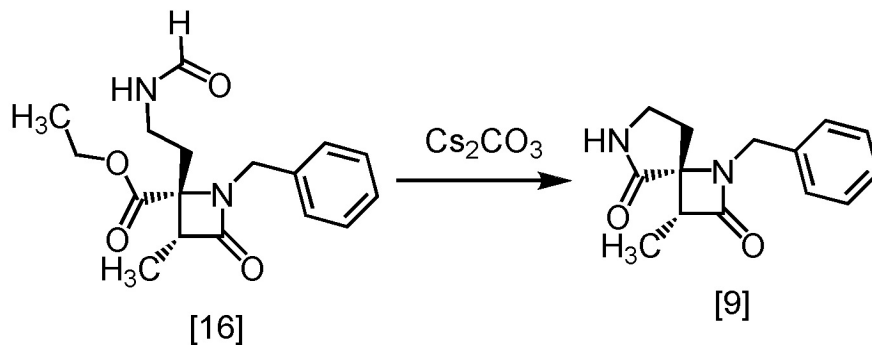
Реакционную смесь охлаждали примерно до 45°C, по каплям добавляли этилиодид (3,0 мл, 37,8 ммоль), и смесь перемешивали при 45°C в течение 5 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 5%-ный водный раствор карбоната калия, и продукт экстрагировали толуолом. Полученный органический слой последовательно промывали 5%-ным водным раствором карбоната калия и 20%-ным раствором хлорида натрия, и затем упаривали при пониженном давлении. Полученное сырое соединение [16] использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

Сырое соединение [16], полученное по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра и масс-спектра (МС).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,82 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,37-7,14 (5H, м), 4,85 (1H, д, $J = 15,7$ Гц), 4,23 (2H, кв, $J = 7,1$ Гц), 4,20 (1H, д, $J = 15,7$ Гц), 3,71 (1H, кв, $J = 7,1$ Гц), 3,27-3,17 (1H, м), 3,11-3,02 (1H, м), 2,06-1,98 (1H, м), 1,95-1,85 (1H, м), 1,30 (3H, т, $J = 7,1$ Гц), 1,21 (3H, д, $J = 7,1$ Гц).

МС: $m/z = 319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2
[Хим. 153]



В атмосфере азота последовательно добавляли в реакционную колбу сырое соединение [16] (эквивалентно 3,05 ммоль), ацетонитрил (5 мл) и карбонат цезия (1,49

г, 4,58 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. В реакционную смесь добавляли 25%-ный водный раствор гидросульфата калия (5 мл), и продукт экстрагировали три раза хлороформом (5 мл). Полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат), получая RR-MDDO [9] (638 мг, 2,61 ммоль) с выходом 85,6%.

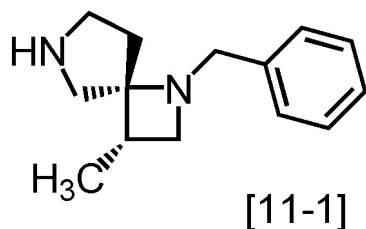
Используя RR-MDDO [9], полученный по такой же методике, регистрировали ЯМР-спектр и масс-спектр (МС).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,33-7,26 (5H, м), 5,92 (1H, ушир.с), 4,85 (1H, д, $J = 15,5$ Гц), 3,99 (1H, д, $J = 15,5$ Гц), 3,27-3,18 (2H, м), 3,16-3,10 (1H, м), 2,07-1,99 (2H, м), 1,28 (3H, д, $J = 7,6$ Гц).

МС: $m/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

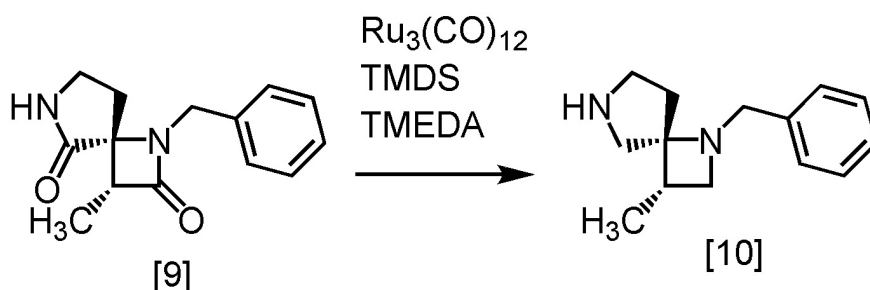
[Пример 8] Получение SR-MDBN-DSU (Соединение [11-1])

[Хим. 154]



Стадия 1

[Хим. 155]



В атмосфере азота последовательно добавляли в реакционную колбу RR-MDDO [9] (1,0 г, 4,09 ммоль), толуол (10 мл), трирутений додекакарбонил (261 мг, 0,41 ммоль), TMDS (5,49 г, 40,9 ммоль) и TMEDA (0,061 мл, 0,41 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 40 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении, добавляли в полученный остаток 2М соляную кислоту (10 мл) и ТГФ (10 мл), и слои разделяли. В полученный водный слой добавляли ЦПМЭ (10 мл) и 25%-ный водный раствор гидроксида натрия (5 мл), слои разделяли. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл) и упаривали при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли 2-пропанол (10 мл), получая раствор сырой SR-MDBN [10] в 2-пропанол (эквивалентно 4,09 ммоль). Полученный раствор SR-MDBN [10] в 2-пропанол использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

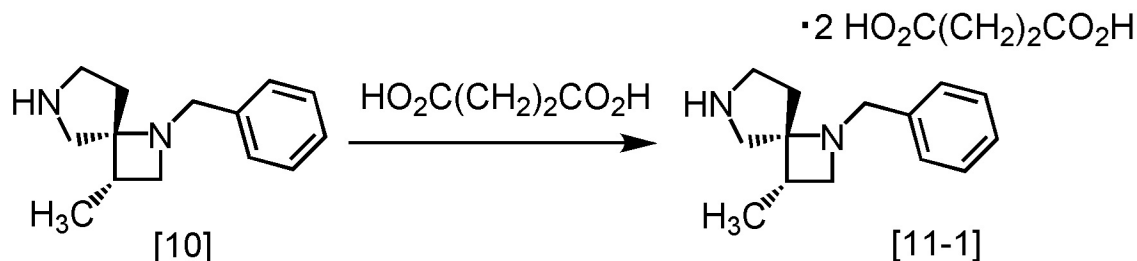
Сырой SR-MDBN [10], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра и масс-спектра (МС).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34-7,20 (5H, м), 3,62 (1H, д, $J = 12,9$ Гц), 3,59 (1H, д, $J = 12,9$ Гц), 3,21 (1H, дд, $J = 7,5, 6,6$ Гц), 2,99 (1H, д, $J = 12,1$ Гц), 2,95 (1H, д, $J = 12,1$ Гц), 2,84 (2H, т, $J = 7,3$ Гц), 2,68 (1H, т, $J = 5,8$ Гц), 2,43-2,35 (1H, м), 2,22-2,15 (1H, м), 1,81-1,74 (2H, м), 1,13 (3H, д, $J = 6,9$ Гц).

МС: $m/z = 217$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2

[Хим. 156]



В атмосфере азота добавляли в реакционную колбу янтарную кислоту (966 мг, 8,18 ммоль) и 2-пропанол (5 мл), и смесь нагревали до 70°C . В полученную суспензию по каплям добавляли раствор сырого SR-MDBN [10] в 2-пропанол (эквивалентно 4,09 ммоль) при 70°C , смесь охлаждали до комнатной температуры и затем перемешивали 8 часов. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре, промывали два раза 2-пропанолом (3 мл) и сушили при 40°C при пониженном давлении, получая SR-MDBN-DSU [11-1] (1,25 г, 2,77 ммоль) с выходом 67,7%.

Используя SR-MDBN-DSU [11-1], полученный по такой же методике, регистрировали ЯМР-спектр и определяли температуру плавления, и делали элементный анализ.

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,43-7,38 (5H, м), 4,30 (1H, д, $J = 12,1$ Гц), 4,24 (1H, д, $J = 12,1$ Гц), 3,96 (1H, дд, $J = 10,1, 8,9$ Гц), 3,85 (1H, д, $J = 14,5$ Гц), 3,77 (1H, д, $J = 14,5$ Гц), 3,45-3,33 (3H, м), 2,99-2,91 (1H, м), 2,89-2,81 (1H, м), 2,53-2,47 (1H, м), 1,17 (3H, д, $J = 7,3$ Гц).

Температура плавления: $126^\circ\text{C} - 128^\circ\text{C}$.

Элементный анализ: С 58,4 вес.%, Н 7,1 вес.% и N 6,1 вес.% (Теоретическое значение: С 58,4 вес.%, Н 7,1 вес.% и N 6,2 вес.%).

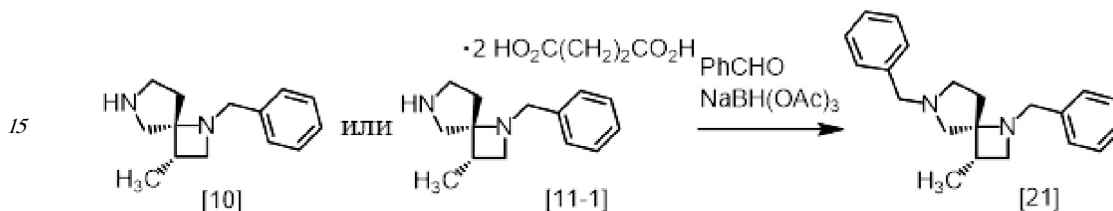
Используя SR-MDBN-DSU [11-1], полученный по такой же методике, определяли дифракционный угол 2θ и интенсивность дифракции методом рентгеновской дифракции на порошке. Полученный спектр изображен на Фиг. 5.

Соответствующие пики на Фиг. 5 имеют характеристики, приведенные ниже в таблице. Таблица 5

Дифракционный угол [2θ ($^\circ$)]	Относительная интенсивность [%]	Интенсивность дифракции [имп/с]
4,8029	84,94	8145,72
9,6302	15,96	1530,79
10,8332	19,99	1917,06
11,1933	100,00	9590,10
11,8635	46,66	4474,68
13,0866	28,70	2752,50
14,4786	21,34	2046,30
15,6090	20,59	1974,60
16,1689	51,86	4973,37
17,0568	9,32	893,48
18,1269	74,24	7119,23

19,6147	9,35	896,81
20,1328	57,36	5501,07
21,1796	2,35	224,89
21,9108	36,80	3528,73
22,2909	16,57	1589,02
22,5258	8,99	861,74
22,9718	25,26	2421,98
23,8514	20,16	1933,47
24,2442	45,40	4354,10

Каждое дибензильное производное (Соединение [21]) SR-MDBN [10] и SR-MDBN-DSU [11-1] получали как описано ниже и анализировали методом ВЭЖХ. [Хим. 157]



В атмосфере азота в раствор SR-MDBN-DSU [11-1] (72 мг, 0,16 ммоль) или сырого SR-MDBN [10] (34 мг, эквивалентно 0,16 ммоль) и бензальдегида (0,024 мл, 0,24 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (67 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли 2М соляную кислоту (1 мл) и промывали толуолом (2 мл). В полученный водный слой добавляли 2М водный раствор гидроксида натрия (2 мл), и продукт экстрагировали три раза этилацетатом (2 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Аликвоту полученного остатка анализировали методом ВЭЖХ.

Прибор и условия проведения ВЭЖХ-анализа описаны ниже.

Прибор: Nexera system (Shimadzu)

Условия:

Колонка: CHIRALCEL OJ-RH: 3 мкм, 4,6 мм x 150 м (Daicel)

Температура колонки: 25°C

Скорость потока: 0,8 мл/мин

Время анализа: 15 мин

Длина волны детектора: УФ (210 нм)

Подвижная фаза: Метанол/диэтиламин = 100/0,1 (об/об)

Время удерживания соединения [21] в описанных выше условиях проведения ВЭЖХ-анализа составляло около 5,2 мин. Время удерживания каждого стереоизомера составляло около 4,4 мин для RR формы, около 7,2 мин для SS формы и 8,6 мин для RS формы.

Результат ВЭЖХ-анализа соединения [21], полученного из сырого SR-MDBN [10] в Пример 8-Стадия 1, показан на Фиг. 6 и в приведенной ниже таблице.

Таблица 6

	Время удерживания (мин)	Площадь	Высота	% площади	Конфигурация
1	4,394	10041	1534	0,144	RR
2	5,209	6683427	559633	95,812	SR
3	7,209	101904	6111	1,461	SS
4	8,637	180223	8900	2,584	RS

Результат ВЭЖХ-анализа соединения [21], полученного из SR-MDBN-DSU [11-1], полученного после стадии кристаллизации в Примере 8-Стадия 2, показан на Фиг. 7 и в приведенной ниже таблице.

Таблица 7

	Время удерживания (мин)	Площадь	Высота	% площади	Конфигурация
1	4,403	14724	1644	0,171	RR
2	5,207	8475065	677373	98,481	SR
3	7,208	42110	2810	0,489	SS
4	8,644	73894	3732	0,859	RS

Стадия кристаллизации SR-MDBN-DSU [11-1] полезна для удаления его энантиомера RS-MDBN. Соотношение энантиомеров в сыром SR-MDBN [10] было [SR-MDBN/RS-MDBN = 95,81%/2,59% (Процент площадей по ВЭЖХ)], а соотношение энантиомеров в SR-MDBN, полученном после стадии кристаллизации, составляло [SR-MDBN/RS-MDBN = 98,48%/0,86% (Процент площадей по ВЭЖХ)].

[Пример 8-2] Получение SR-MDBN моносукцината

В раствор SR-MDBN (446 мг, 2,06 ммоль) в 2-пропанол (2,9 мл) добавляли янтарную кислоту (243 мг, 2,06 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре и затем обрабатывали ультразвуком для выпадения в осадок кристаллов. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали 2-пропанолом (2 мл) и затем сушили при пониженном давлении при комнатной температуре. SR-MDBN моносукцинат (467 мг, 1,39 ммоль) получали с выходом 67,8%.

Полученный SR-MDBN моносукцинат анализировали методом дифференциальной сканирующей калориметрии и элементным анализом.

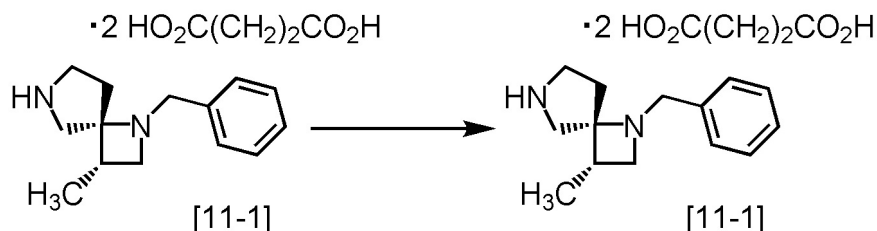
Дифференциальная сканирующая калориметрия

Анализ проводили на дифференциальном сканирующем калориметре DSC-60A (производство Shimadzu Corporation) при скорости повышения температуры 5°C/мин (герметично закрытая алюминиевая ячейка). Полученная в эксперименте кривая ДСК изображена на Фиг. 8. Энтальпия эндотермических пиков в кривой ДСК составила 97,56 Дж/г, температура начала эндотермического перехода 118,53°C, и экстраполированная температура начала перехода составила 117,25°C.

Элементный анализ: C 64,69 вес.%, H 7,78 вес.%, N 8,34 вес.% (Теоретическое значение: C 64,65 вес.%, H 7,84 вес.%, N 8,38 вес.%)

[Пример 9] Очистка SR-MDBN-DSU (Соединение [11-1])

[Хим. 158]



В атмосфере азота помещали в реакционную колбу сырой SR-MDBN-DSU [11-1] (3,00 г, 6,63 ммоль) и 2-пропанол (18 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Твердый осадок собирали на фильтре и промывали 2-пропанолом (9 мл), затем сушили при пониженном давлении при 50°C, получая SR-MDBN-DSU [11-1] (2,74 г, 6,06 ммоль) с выходом 91,3%.

Регистрировали ЯМР спектр для полученного SR-MDBN-DSU [11-1].

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ : 11,99 (4H, ушир.с), 7,33-7,21 (5H, м), 3,69 (1H, д, $J = 12,9$ Гц), 3,48 (1H, д, $J = 12,9$ Гц), 3,24 (1H, д, $J = 12,7$ Гц), 3,23-3,17 (1H, м), 3,11-3,05 (2H, м), 2,93 (1H, д, $J = 12,7$ Гц), 2,64 (1H, дд, $J = 6,9, 3,7$ Гц), 2,33 (8H, с), 2,31-2,23 (2H, м), 2,02-1,95 (1H, м), 1,15 (3H, д, $J = 6,9$ Гц).

Проводили ВЭЖХ-анализ SR-MDBN-DSU [11-1], полученного в Примере 9.

Прибор и условия проведения ВЭЖХ-анализа описаны ниже.

Прибор: LC-10 system (Shimadzu Corporation)

Условия:

Колонка: CHIRALPAK IE-3: 3 мкм, 4,6 мм х 250 мм (Daicel Corporation)

Температура колонки: 40°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время анализа: 30 мин.

Длина волны детектора: УФ (220 нм)

Подвижная фаза: н-гексан/этанол/изопропиламин = 95/5/0,1 (соотношение по объему)

Время удерживания для соединения [11-1] в указанных выше условиях ВЭЖХ составило около 16,4 минут. Время удерживания для энантиомера, RS-MDBN-DSU, составило около 21,9 минут.

Стадия очистки SR-MDBN-DSU [11-1] показала эффективность в удалении его энантиомера, RS-MDBN-DSU. Соотношение энантиомеров в сыром SR-MDBN-DSU [11-1] было [SR-MDBN-DSU/RS-MDBN-DSU = 98,2%/1,8% (Процент площадей по ВЭЖХ)], а соотношение энантиомеров в SR-MDBN [11-1] после стадии очистки составило [SR-MDBN-DSU/RS-MDBN-DSU = >99,9%/<0,1% (Процент площадей по ВЭЖХ)].

Результаты ВЭЖХ анализа для сырого SR-MDBN-DSU [11-1] в Примере 9 показаны на Фиг. 9 и в приведенной ниже таблице.

Таблица 8

	Время удерживания (мин)	Площадь	Высота	% площади	Конфигурация
1	16,354	15790968	438277	98,167	SR
2	18,507	4568	0	0,028	
3	21,854	290240	11127	1,804	RS

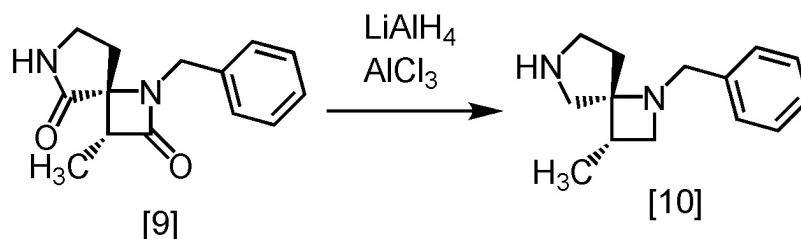
Результаты ВЭЖХ анализа для SR-MDBN-DSU [11-1] после стадии очистки в Примере 9 показаны на Фиг. 10 и в приведенной ниже таблице.

Таблица 9

	Время удерживания (мин)	Площадь	Высота	% площади	Конфигурация
1	16,680	15541643	278621	99,938	SR
2	21,884	6429	441	0,041	RS
3	22,443	3236	231	0,021	

[Пример 10] Получение SR-MDBN (Соединение [10])

[Хим. 159]



В атмосфере азота помещали в реакционную колбу хлорид алюминия (820 мг, 6,15 ммоль) и ТГФ (1 мл) при 0°C. По каплям добавляли в смесь 1М раствор литий алюминийгидрида в ТГФ (6,1 мл, 6,15 ммоль) при температуре ниже 10°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор RR-MDDO [9] (500 мг, 2,05 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре от -15°C до -10°C, и смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа, затем при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, по каплям добавляли в реакционную смесь насыщенный водный раствор калий-натрий тартрата (10 мл). Затем добавляли 25%-ный водный раствор гидроксида натрия (5 мл), и продукт экстрагировали два раза ЦПМЭ (5 мл). Полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл) и упаривали при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли 2-пропанол (5 мл), получая раствор сырого SR-MDBN [10] в 2-пропаноле (эквивалентно 2,05 ммоль).

Сырой SR-MDBN [10], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра и масс-спектра (МС).

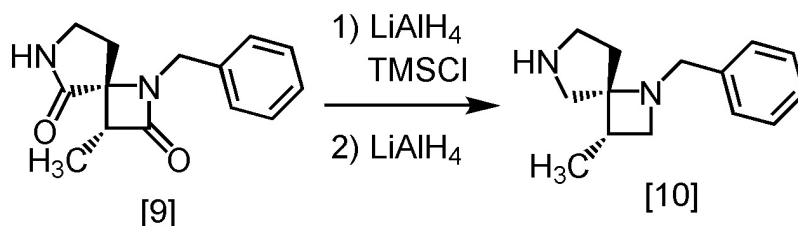
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34-7,20 (5H, м), 3,62 (1H, д, $J = 12,9$ Гц), 3,59 (1H, д, $J = 12,9$ Гц), 3,21 (1H, дд, $J = 7,5, 6,6$ Гц), 2,99 (1H, д, $J = 12,1$ Гц), 2,95 (1H, д, $J = 12,1$ Гц), 2,84 (2H, т, $J = 7,3$ Гц), 2,68 (1H, т, $J = 5,8$ Гц), 2,43-2,35 (1H, м), 2,22-2,15 (1H, м), 1,81-1,74 (2H, м), 1,13 (3H, д, $J = 6,9$ Гц).

МС: $m/z = 217$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Пример 11]

(А) Получение SR-MDBN (Соединение [10])

[Хим. 160]



В атмосфере азота добавляли в реакционную колбу хлортриметилсилан (22,2 г, 205 ммоль) и толуол (60 мл) при комнатной температуре, и затем по каплям добавляли 10%-ный раствор литий алюминийгидрида в ТГФ (83,0 мл, 205 ммоль) при температуре от -10°C до 0°C. Смесь перемешивали при той же температуре 0,5 часа. По каплям добавляли в реакционную смесь раствор RR-MDDO [9] (20,0 г, 81,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) при температуре от -10°C до 0°C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. По каплям добавляли в реакционную смесь 10%-ный раствор литий алюминийгидрида в ТГФ (19,9 мл, 49,1 ммоль) при температуре от -5°C до 0°C, и затем смесь перемешивали при 50°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли 2-пропанол (40 мл). Смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Полученную смесь по каплям добавляли в смесь 50%-ного водного раствора калий-натрий тартрата (300 мл) и 8н. водного раствора гидроксида калия (40 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Отделяли органический слой, промывали его 50%-ным водным раствором калий-натрий тартрата (100 мл) и упаривали при пониженном давлении. 2-Пропанол (60 мл) добавляли в остаток от упаривания, и смесь упаривали, повторяли эту процедуру два раза, получая раствор сырого SR-MDBN [10] в 2-пропаноле (эквивалентно 81,9 ммоль).

Часть раствора сырого SR-MDBN [10] в 2-пропаноле, синтезированного таким же

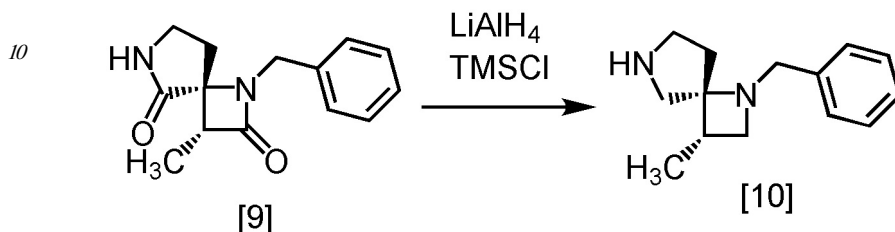
образом, упаривали и сушили, затем регистрировали спектр ЯМР и масс-спектр (МС).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,28-7,17 (5H, м), 3,56 (1H, д, $J = 13,9$ Гц), 3,52 (1H, д, $J = 13,2$ Гц), 3,20 (1H, ушир.с), 3,09-3,05 (1H, м), 2,80 (1H, д, $J = 11,3$ Гц), 2,73-2,67 (3H, м), 2,56-2,53 (1H, м), 2,28-2,20 (1H, м), 2,09-2,02 (1H, м), 1,69-1,63 (1H, м), 1,06 (3H, д, $J = 6,9$ Гц).

МС: $m/z = 217$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(В) Получение SR-MDBN (Соединение [10])

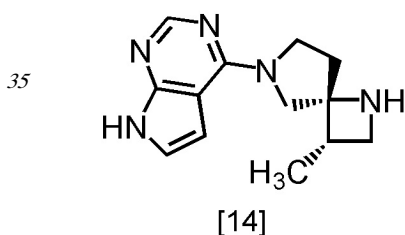
[Хим. 161]



SR-MDBN [10] получали описанным ниже альтернативным способом. В атмосфере азота охлаждали ТГФ (535 мл) до 0-5°C, затем по каплям добавляли 15%-ный раствор литий алюминийгидрида в смеси толуол/ТГФ (374 мл, 1,314 моль). Смесь перемешивали в течение 10 минут при 0-5°C, затем по каплям добавляли хлортриметилсилан (142,8 г, 1,314 моль), и смесь перемешивали в течение 10 минут при 0-5°C. По каплям добавляли раствор RR-MDDO [9] (107,0 г, 0,438 моль) в ТГФ (535 мл). Через 30 минут охлаждение прекращали, и смесь нагревали до 40-50°C. Смесь перемешивали при той же температуре 1 час. Затем смесь нагревали до кипения и перемешивали при этой температуре 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и добавляли трет-бутил-метилловый эфир (2140 мл, первые 400 мл добавляли по каплям). Затем по каплям добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли (1740 мл, первые 150 мл добавляли, удерживая температуру в диапазоне 0-5°C) и воду (670 мл). По окончании добавления, реакцию смесь оставляли нагреваться до 15-20°C и затем перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Органический слой отделяли, упаривали при пониженном давлении. Добавляли в остаток от упаривания 2-пропанол, и смесь упаривали, повторяя эту процедуру два

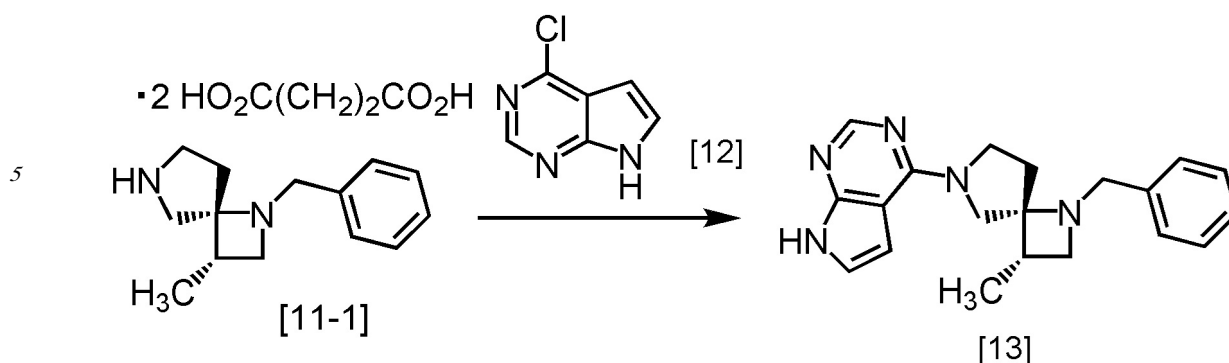
[Пример 12] Получение SR-MDOP (Соединение [14])

[Хим. 162]



Стадия 1

[Хим. 163]



15 В атмосфере азота к трикалия фосфату (14,1 г, 66,3 ммоль) добавляли очищенную воду (30 мл). В полученный раствор последовательно добавляли SR-MDBN-DSU [11-1] (5,0 г, 11,0 ммоль), CPPY [12] (1,73 г, 11,3 ммоль) и трет-бутанол (15 мл) при температуре от 30°C до 40°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 75°C до 85°C в течение 2,5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Слои

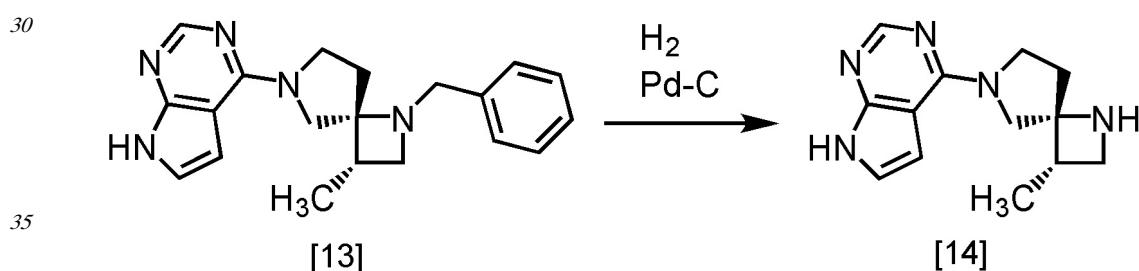
20 реакционной смеси разделяли, получая раствор сырого SR-MDBP [13] в водном трет-бутаноле (43,16 г, эквивалентно 11,0 ммоль). Полученный раствор сырого SR-MDBP [13] в водном трет-бутаноле использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

25 Сырой SR-MDBP [13], полученный по такой же методике, упаривали досуха для регистрации ЯМР-спектра и масс-спектра (МС).
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 11,57 (1H, с), 8,09 (1H, с), 7,29-7,15 (5H, м), 7,10 (1H, т, J = 2,8 Гц), 6,57 (1H, ушир.с), 3,75-3,53 (6H, м), 3,23 (1H, дд, J = 7,4, 6,5 Гц), 2,70 (1H, т, J = 5,8 Гц), 2,36 (1H, dt, J = 19,5, 7,2 Гц), 2,29-2,22 (1H, м), 2,14-2,07 (1H, м), 1,07 (3H, д, J = 7,2 Гц).

МС: m/z = 344 [M+H]⁺

Стадия 2

[Хим. 164]



40 В раствор сырого SR-MDBP [13] в водном трет-бутаноле (43,16 г, эквивалентно 11,0 ммоль) последовательно добавляли очищенную воду (3,7 мл), уксусную кислоту (1,32 г, 22,0 ммоль) и 10% палладий на угле (Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd. Type M, 52,6% содержание воды, 370 мг). Реакционный сосуд заполняли водородом, и смесь перемешивали при 55°C в течение 7 часов при атмосферном давлении. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем реакционную колбу заполняли азотом. В раствор добавляли толуол (17 мл) и 8М водный раствор гидроксида натрия (15,5 мл, 44,0 ммоль), смесь перемешивали при 45°C в течение 6 часов. После охлаждения

45 реакционной смеси до комнатной температуры, 10% палладий на угле отфильтровывали. Реакционный сосуд и 10% палладий на угле промывали смесью трет-бутанола и толуола (1:1, 7 мл). Фильтрат объединяли с промывными растворами, и слои разделяли. Полученный органический слой промывали 10%-ным раствором хлорида натрия (7

мл) и упаривали при пониженном давлении. Процедуру добавления толуола (17 мл) в остаток от упаривания с последующим упариванием повторяли три раза. Затем толуол (20 мл) снова добавляли в остаток от упаривания, и смесь перемешивали при температуре от 15°C до 30°C в течение 1 часа, затем при температуре от 0°C до 10°C в течение 1 часа.

5 Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали толуолом (5 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили при пониженном давлении, получая SR-MDOP [14] (2,45 г, 10,07 ммоль) с выходом 91,5%.

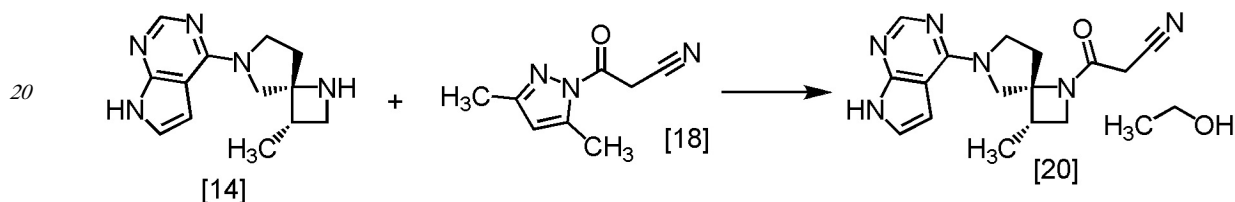
Используя SR-MDOP [14], полученный по такой же методике, регистрировали ЯМР-спектр и масс-спектр (МС).

10 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,57 (ушир.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,10 (д, 1H, $J = 3,2$ Гц), 6,58 (д, 1H, $J = 3,2$ Гц), 3,92-3,59 (м, 4H), 3,49 (дд, 1H, $J = 8,3, 7,2$ Гц), 2,93 (дд, 1H, $J = 7,2, 6,1$ Гц), 2,61-2,53 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,10 (д, 3H, $J = 6,9$ Гц).

МС: $m/z = 244$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 [Пример 13] Получение Соединения А (Соединение [17]) 1-этанолата (Соединение [20])

[Хим. 165]



В атмосфере азота к SR-MDOP [14] (5,00 г, 20,5 ммоль) добавляли ацетонитрил (60
25 мл) и триэтиламин (416 мг, 4,11 ммоль), затем по каплям добавляли раствор DPCN [18] (3,69 г, 22,6 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) при 45°C. Используемую капельную воронку промывали ацетонитрилом (5,0 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 5%-ный
30 водный раствор бикарбоната натрия (25 мл), 10%-ный раствор хлорида натрия (25 мл) и этилацетат (50 мл), и смесь перемешивали. Затем отделяли органический слой. Растворитель из органического слоя удаляли при пониженном давлении. Процедуру добавления ТГФ (50 мл) в остаток от упаривания с последующим упариванием повторяли четыре раза. ТГФ (50 мл) добавляли в остаток от упаривания, затем
35 добавляли в смесь воду так, чтобы содержание воды составляло 5,5 вес.%. Выпавшие в осадок нерастворившиеся вещества отфильтровывали. Реакционный сосуд и осадок на фильтре промывали ТГФ (15 мл). Фильтрат объединяли с промывными растворами и удаляли растворитель из фильтрата при пониженном давлении. В остаток от упаривания добавляли этанол (50 мл) и кристалл (5,1 мг) Соединения А (Соединение
40 [17]), ранее полученный согласно описанному ниже способу из Примера 11, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли в остаток этанол (50 мл), и смесь снова упаривали. В остаток от упаривания добавляли этанол (15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и
45 промывали этанолом (20 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили при пониженном давлении с получением соединения А (Соединение [17]) 1-этанолата [20] (6,26 г, 17,6 ммоль) с выходом 85,5%.

Используя Соединения А (Соединение [17]) 1-этанолата, полученный по такой же

методике, регистрировали ЯМР-спектр и масс-спектр (МС).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,59 (ушир.с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H, $J = 3,5, 2,3$ Гц), 6,58 (дд, 1H, $J = 3,5, 1,8$ Гц), 4,34 (т, 1H, $J = 5,1$ Гц), 4,16 (т, 1H, $J = 8,3$ Гц), 4,09-3,92 (м, 3H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,71 (д, 1H, $J = 19,0$ Гц), 3,65 (д, 1H, $J = 19,0$ Гц), 3,58 (дд, 1H, $J = 8,2, 5,9$ Гц), 3,44 (дкв, 2H, $J = 6,7, 5,1$ Гц), 2,69-2,60 (м, 2H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,12 (д, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,06 (т, 3H, $J = 6,7$ Гц).

МС: $m/z = 311$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Используя Соединения А (Соединение [17]) 1-этанолат, полученный по такой же методике, определяли дифракционный угол 2θ и интенсивность дифракции методом рентгеновской дифракции на порошке. Полученный спектр изображен на Фиг. 11.

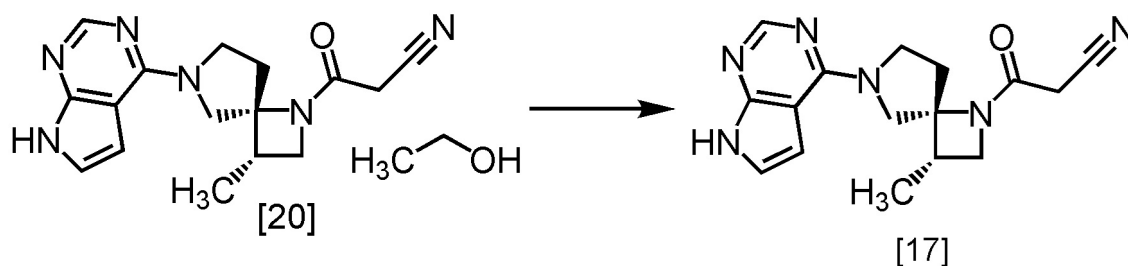
Соответствующие пики на Фиг. 11 имеют характеристики, приведенные ниже в таблице.

Таблица 10

Дифракционный угол [2θ (°)]	Относительная интенсивность [%]	Интенсивность дифракции [имп/с]
8,2697	100,00	5765,29
10,0967	7,73	445,63
11,0161	4,77	275,16
11,9986	19,17	1105,32
12,6933	63,30	3649,39
12,9629	58,64	3380,72
13,8549	25,71	1482,08
14,8506	4,53	261,35
16,5910	10,63	613,11
17,0458	10,84	624,86
18,1156	6,92	399,14
20,0496	64,61	3724,97
22,1288	6,60	380,77
23,1059	13,68	788,68
24,0968	38,33	2209,75

[Пример 14] Очистка Соединения А (Соединение [17])

[Хим. 166]



В атмосфере азота смешивали Соединения А (Соединение [17]) 1-этанолат [20] (4,00 г, 11,2 ммоль) и 1-бутанол (32 мл), и смесь растворяли при 110°C. Затем охлаждали раствор до 85°C, добавляли кристалл (4,0 мг) Соединения А (Соединение [17]), которое было предварительно получено по такой же методике, и смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов, 75°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и последовательно промывали 1-бутанолом (8,0 мл) и этилацетатом (8,0 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили при пониженном давлении с получением Соединения А (Соединение [17]) (3,18 г, 10,2 ммоль) с выходом 91,3%.

Используя Соединение А (Соединение [17]), полученное по такой же методике, регистрировали ЯМР-спектр и масс-спектр (МС).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,59 (ушир.с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H, $J = 3,5, 2,5$ Гц), 6,58 (дд, 1H, $J = 3,5, 1,8$ Гц), 4,16 (т, 1H, $J = 8,3$ Гц), 4,09-3,93 (м, 3H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,71 (д, 1H, $J = 19,0$ Гц), 3,65 (д, 1H, $J = 19,0$ Гц), 3,58 (дд, 1H, $J = 8,2, 5,9$ Гц), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,12 (д, 3H, $J = 7,2$ Гц).

МС: $m/z = 311$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проводили рентгеноструктурный анализ монокристалла Соединения А (Соединение [17]), полученного по такой же методике.

(1) Способ получения монокристалла

К 10 мг Соединения А (Соединение [17]) в широкогорлой вials LaPha Robovial объемом 2,0 мл добавляли 0,5 мл хлороформа и закрывали вials крышкой. Соединение А (Соединение [17]) полностью растворялось. Для медленного испарения растворителя в септе, вмонтированной в крышку, делали отверстие иглой от шприца TERUMO, и вials оставляли стоять при комнатной температуре. Полученный монокристалл использовали для проведения рентгеноструктурного анализа.

(2) Прибор

Источник излучения: SPring-8 BL32B2

Детектор: дифрактометр Rigaku R-Axis V diffractometer

(3) Метод измерения

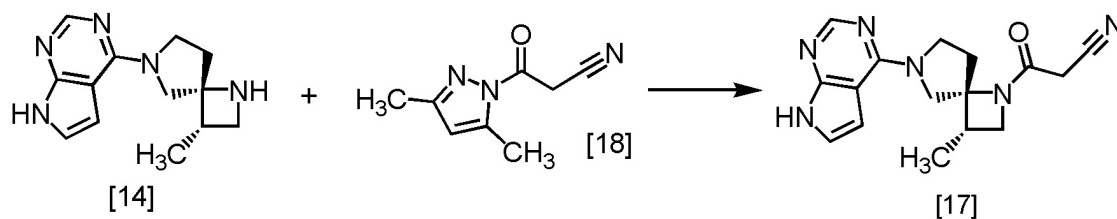
Монокристалл подвергали излучению 0,71068 Å, регистрируя дифракцию рентгеновских лучей.

(4) Анализ

Используя эффект аномального рассеяния рентгеновских лучей на атоме хлора в полученном хлороформенном сольвате Соединения А (Соединение [17]), абсолютную конфигурацию Соединения А (Соединение [17]) определяли как (3S,4R). Основываясь на установленной абсолютной конфигурации Соединения А (Соединение [17]), идентифицировали абсолютную конфигурацию каждого промежуточного продукта в синтезе.

[Пример 15] Получение Соединения А (Соединение [17])

[Хим. 167]



В атмосфере азота добавляли ацетонитрил (900 мл) к SR-MDOP [14] (90,0 г, 370 ммоль), затем в смесь по каплям добавляли раствор DPCN [18] (63,5 г, 389 ммоль) в ацетонитриле (540 мл) при температуре от 70°C до 80°C. Использованную капельную воронку промывали ацетонитрилом (90 мл) и добавляли промывной раствор в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 70°C до 80°C в течение 1,5 часов и добавляли в смесь 1-бутанол (900 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. 1-Бутанол (900 мл) добавляли в остаток от упаривания, и смесь упаривали снова. 1-Бутанол добавляли в остаток от упаривания до общего объема смеси 2,1 л, и смесь растворяли при нагревании до 90°C - 100°C. Полученный раствор охлаждали до температуры от 60°C до 70°C и добавляли кристалл соединения А (90 мг),

полученный заранее по такой же методике. Смесь перемешивали при температуре от 60°C до 70°C в течение 2 часов и охлаждали до 30°C на 4 часа. Смесь перемешивали при температуре от 20°C до 30°C в течение 1 часа, затем перемешивали при температуре от 0°C до 5°C в течение 4 часов. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали последовательно 1-бутанолом (180 мл) и этилацетатом (180 мл). Полученное влажное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением соединения А [17] (104 г, 335 ммоль) с выходом 90,5%.

Регистрировали спектр ЯМР и масс-спектр (МС) для соединения А, которое было синтезировано по описанной выше методике.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 11,60 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,12 (дд, 1H, J = 3,0, 2,7 Гц), 6,58 (ушир.с, 1H), 4,16 (т, 1H, J = 8,4 Гц), 4,11-3,91 (м, 3H), 3,88-3,72 (м, 1H), 3,68 (д, 2H, J = 2,1 Гц), 3,57 (дд, 1H, J = 8,4, 6,0 Гц), 2,70-2,56 (м, 2H), 2,24-2,10 (м, 1H), 1,12 (д, 3H, J = 7,2 Гц).

МС: m/z = 311 [M+H]⁺

[Пример 16] Очистка Соединения А (Соединение [17])

В атмосфере азота Соединение А (Соединение [17]) (100 г, 322 ммоль) полученное в Примере 15, смешивали с 1-бутанолом (1,8 л) и растворяли при температуре от 90°C до 100°C. Раствор отфильтровывали при температуре от 85°C до 100°C, и колбу и отфильтрованный остаток промывали 1-бутанолом (200 мл). Промывной раствор добавляли в фильтрат. Фильтрат охлаждали до 60°C - 70°C и добавляли кристаллы Соединения А (100 мг), полученные заранее по такой же методике. Смесь перемешивали при температуре от 60°C до 70°C в течение 2 часов и затем охлаждали до 30°C в течение 3 часов. Смесь перемешивали при температуре от 20°C до 30°C в течение 1 часа, затем при температуре от 0°C до 5°C в течение 4 часов. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали последовательно 1-бутанолом (200 мл) и этилацетатом (200 мл). Полученное влажное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением Соединения А (Соединение [17]) (91,7 г, 295 ммоль) с выходом 91,7%. Полученное соединение анализировали методом рентгеновской дифракции на порошке и т.д., подтверждая идентичность Соединение А.

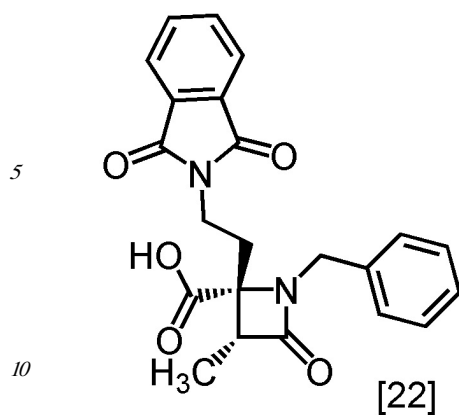
Регистрировали спектр ЯМР и масс-спектр (МС) для соединения А, которое было синтезировано по описанной выше методике.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 11,60 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,12 (дд, 1H, J = 2,7, 2,4 Гц), 6,59 (ушир.с, 1H), 4,16 (т, 1H, J = 8,2 Гц), 4,11-3,91 (м, 3H), 3,86-3,72 (м, 1H), 3,68 (д, 2H, J = 2,1 Гц), 3,58 (дд, 1H, J = 8,1, 6,0 Гц), 2,71-2,56 (м, 2H), 2,27-2,09 (м, 1H), 1,12 (д, 3H, J = 6,9 Гц).

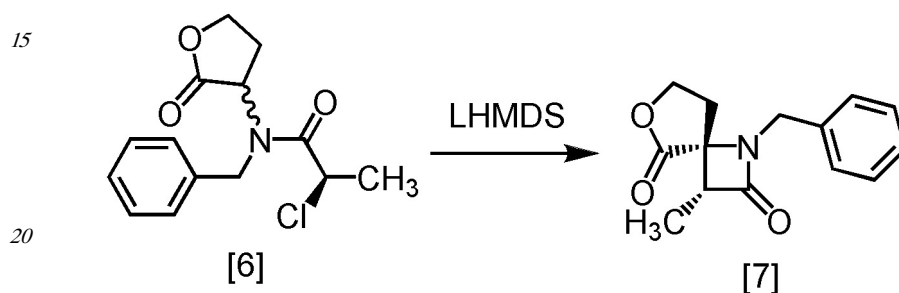
МС: m/z = 311 [M+H]⁺

[Пример 17] Получение RR-AOPR (Соединение [22])

[Хим. 168]



Стадия 1
[Хим. 169]



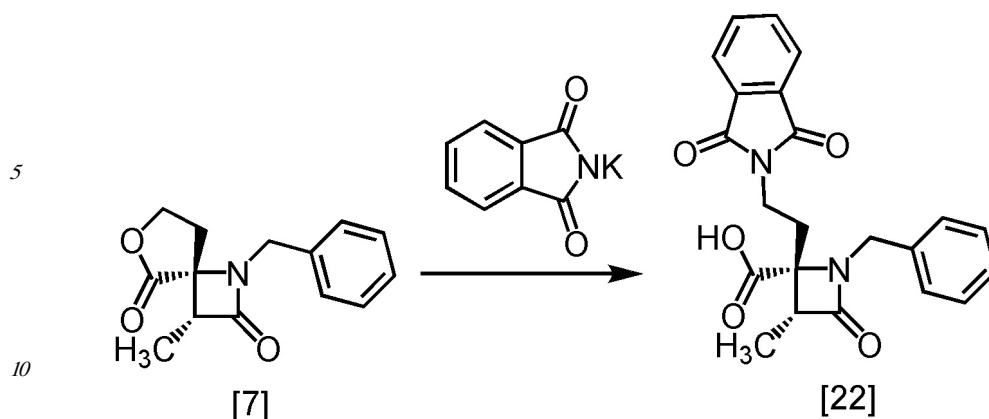
В атмосфере азота в раствор R-CPBL [6] (25,0 г, 88,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли 24%-ный раствор гексаметилдисилазида лития в ТГФ (66,3 г, 93,2 ммоль) при температуре от -10°C до 0°C, и смесь перемешивали при той же температуре 1 час. Реакционную смесь по каплям добавляли в 2М соляную кислоту (100 мл) и экстрагировали продукт толуолом (200 мл). Полученный органический слой последовательно промывали 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (125 мл) и водой (125 мл), затем упаривали при пониженном давлении. Толуол (125 мл) добавляли в остаток от упаривания, смесь упаривали, и эту процедуру повторяли два раза, получая раствор RR-AOBL [7] в толуоле (69,1 г, эквивалентно 88,7 ммоль). Итоговый раствор RR-AOBL [7] в толуоле получали с оценочным выходом 100% и использовали в следующей стадии.

Часть полученного раствора сырого RR-AOBL [7] в толуоле, синтезированного описанным выше способом, упаривали и сушили, а затем регистрировали спектр ЯМР и масс-спектр (МС).

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 7,36-7,25 (5H, м), 4,54 (1H, д, J = 15,7 Гц), 4,35-4,30 (1H, м), 4,24-4,18 (1H, м), 4,13 (1H, д, J = 15,7 Гц), 3,60 (1H, кв, J = 7,4 Гц), 2,46-2,35 (2H, м), 1,10 (3H, д, J = 7,4 Гц).

МС: m/z = 246 [M+H]⁺

Стадия 2
[Хим. 170]



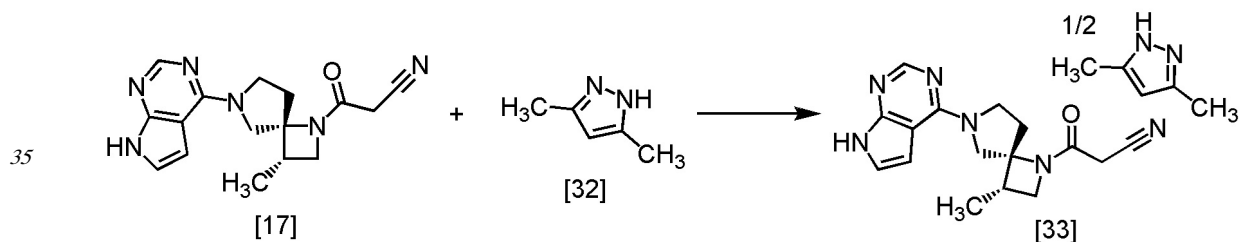
В атмосфере азота последовательно добавляли в реакционную колбу раствор сырого RR-AOBL [7] в толуоле (69,1 г, эквивалентно 88,7 ммоль), ДМСО (100 мл) и фталимид калия (18,1 г, 97,6 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при
 15 нагревании до 90°C - 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и продукт экстрагировали после добавления воды (100 мл) и толуола (100 мл). В водный слой добавляли 5%-ный водный раствор гидросульфата калия (500 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл) два раза и затем упаривали при
 20 пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ:метанол = 9:1), получая RR-AOPA [22] (25,5 г, 65,0 ммоль) с выходом 63,7% из R-CPBL [6].

Регистрировали спектр ЯМР и масс-спектр (МС) для полученного RR-AOPA [22].

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 13,45 (1H, ушир.с), 7,84-7,81 (4H, м), 7,39-7,31 (4H, м), 7,24
 25 (1H, т, J = 7,2 Гц), 4,63 (1H, д, J = 16,1 Гц), 4,33 (1H, д, J = 16,1 Гц), 3,64-3,57 (1H, м), 3,52-3,44 (1H, м), 3,36 (1H, кв, J = 7,5 Гц), 2,30-2,15 (2H, м), 1,09 (3H, д, J = 7,5 Гц).

МС: m/z = 393 [M+H]⁺

[Пример 18] Получение со-кристалла (2:1, молярное соотношение) (Соединение [33])
 30 Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом (Затравочный кристалл)
 [Хим. 171]



К Соединению А (Соединение [17]) (70,0 г, 226 ммоль) и 3,5-диметилпиразолу [32] (21,7 г, 226 ммоль) добавляли ацетонитрил (490 мл) в атмосфере азота, и смесь
 40 растворяли при нагревании до 80°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 часов. После выпадения кристаллического осадка смесь медленно охлаждали до комнатной температуры. Смесь перемешивали при охлаждении на ледяной бане 2 часа, выпавший осадок собирали на фильтре и промывали ледяным ацетонитрилом (140 мл). Полученное влажное твердое вещество сушили при пониженном давлении, получая со-кристалл (2:
 45 1, молярное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом (75,3 г, 210 ммоль) с выходом 93,1%.

Регистрировали ЯМР-спектр, проводили элементный анализ и дифференциальную сканирующую калориметрию для синтезированного со-кристалла (2:1, молярное

соотношение) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,98 (ушир.с, 0,5H), 11,59 (ушир.с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H, J = 3,5, 2,2 Гц), 6,58 (дд, 1H, J = 3,5, 1,4 Гц), 5,73 (с, 0,5H), 4,16 (т, 1H, J = 8,3 Гц), 4,09-3,93 (м, 3H), 3,84-3,74 (м, 1H), 3,70 (д, 1H, J = 19,0 Гц), 3,65 (д, 1H, J = 19,0 Гц), 3,58 (дд, 1H, J = 8,2, 5,9 Гц), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,12 (д, 3H, J = 7,2 Гц).

Элементный анализ: С 61,9 вес.%, Н 6,1 вес.%, N 27,2 вес.% (Теоретическое значение: С 62,0 вес.%, Н 6,2 вес.%, N 27,4 вес.%).

Дифференциальная сканирующая калориметрия

Анализ проводили на дифференциальном сканирующем калориметре DSC-60A (производство Shimadzu Corporation) при скорости повышения температуры 5°C/мин (герметично закрытая алюминиевая ячейка). Полученная в эксперименте кривая ДСК изображена на Фиг. 12. Энтальпия эндотермических пиков в кривой ДСК составила 100,26 Дж/г, температура начала эндотермического перехода 173,66°C, и экстраполированная температура начала перехода составила 172,36°C. Полученный спектр изображен на Фиг. 12.

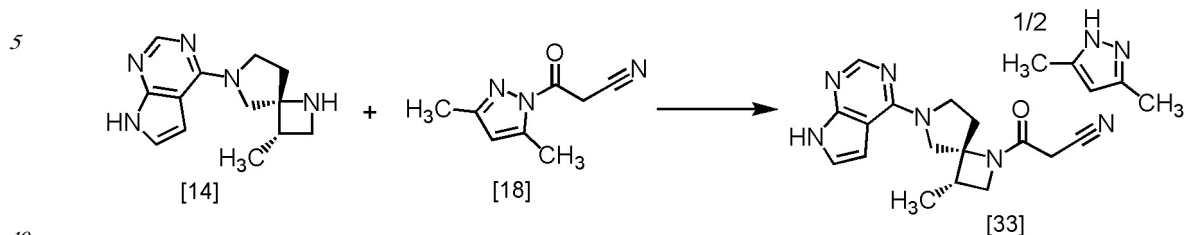
Дифракционный угол 2θ и интенсивность дифракции определяли методом рентгеновской дифракции на порошке для со-кристалла (2:1, мольное соотношение) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом. Полученный спектр изображен на Фиг. 13.

Соответствующие пики на Фиг. 13 имеют характеристики, приведенные ниже в таблице.

Таблица 11

Дифракционный угол [2θ (°)]	Относительная интенсивность [%]	Интенсивность дифракции [имп/с]
4,5995	22,59	1219,62
6,5864	6,80	367,17
7,7159	12,60	680,20
9,2996	3,43	185,09
11,1525	4,05	218,54
12,6288	100,00	5398,64
13,2491	52,15	2815,46
13,8436	1,87	101,04
14,2405	18,90	1020,43
14,6304	8,80	475,04
15,1842	15,26	823,69
16,0529	68,62	3704,73
17,0279	6,45	348,43
17,4374	6,06	327,35
18,0485	3,67	197,88
18,6535	39,95	2156,57
19,1303	45,91	2478,47
19,3693	26,84	1449,11
19,6389	6,22	335,68
20,3423	28,14	1519,44
20,9117	45,96	2481,20
21,8334	5,48	295,84
22,8850	40,22	2171,23
23,3477	6,21	335,04
23,9286	18,49	998,22
24,4043	16,04	866,13
24,7252	29,15	1573,95

[Пример 19] Получение со-кристалла (2:1, мольное соотношение) (Соединение [33])
Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом
[Хим. 172]



15 К SR-MDOP [14] (800 г, 3,29 моль) добавляли ацетонитрил (8,0 л) в атмосфере азота, затем в смесь по каплям добавляли раствор DPCN [18] (563 г, 3,45 моль) в ацетонитриле (4,8 л) при 75°C. Использованную капельную воронку промывали ацетонитрилом (0,8 л) и добавляли промывные растворы в реакционную смесь. После перемешивания
20 реакционной смеси при 75°C в течение 1,5 часов, реакционный раствор упаривали при пониженном давлении до 8,0 л. В остаток при 65°C добавляли со-кристалл (2:1, мольное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом (80 мг), синтезированного в Примере 18. После перемешивания при 65°C в течение 2 часов, смесь перемешивали в течение 2 часов при охлаждении на ледяной бане.
25 Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали ледяным ацетонитрилом (2,4 л). Полученное влажное твердое вещество сушили при пониженном давлении, получая со-кристалл (2:1, мольное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом (1070 г, 2,99 моль) с выходом 90,8%.

Регистрировали ЯМР-спектр, проводили элементный анализ и дифференциальную сканирующую калориметрию для синтезированного со-кристалла (2:1, мольное соотношение) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 11,99 (ушир.с, 0,5Н), 11,59 (ушир.с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,58 (д, 1Н, J = 3,0 Гц), 5,73 (с, 0,5Н), 4,16 (т, 1Н, J = 8,4 Гц), 4,10-3,92 (м, 3Н), 3,85-3,74 (м, 1Н), 3,70 (д, 1Н, J = 19,1 Гц), 3,65 (д, 1Н, J = 19,1 Гц), 3,57 (дд, 1Н, J = 7,9, 6,1 Гц), 2,70-2,58 (м, 2Н), 2,22-2,14 (м, 1Н), 2,12 (с, 3Н), 1,12 (д, 3Н, J = 6,9 Гц).

Элементный анализ: С 62,0 вес.%, Н 6,2 вес.%, N 27,2 вес.% (Теоретическое значение: С 62,0 вес.%, Н 6,2 вес.%, N 27,4 вес.%).

Дифференциальная сканирующая калориметрия:

35 Анализ проводили на дифференциальном сканирующем калориметре DSC-60А (производство Shimadzu Corporation) при скорости повышения температуры 5°C/мин (герметично закрытая алюминиевая ячейка). Полученная в эксперименте кривая ДСК изображена на Фиг. 14. Энтальпия эндотермических пиков в кривой ДСК составила 78,02 Дж/г, температура начала эндотермического перехода 173,81°C, и экстраполированная температура начала перехода составила 172,02°C. Полученный
40 спектр изображен на Фиг. 14.

Дифракционный угол 2θ и интенсивность дифракции определяли методом порошковой рентгеновской дифракции для синтезированного со-кристалла (2:1, мольное соотношение) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом. Полученный спектр изображен на Фиг. 15.

45 Соответствующие пики на Фиг. 15 имеют характеристики, приведенные ниже в таблице.

Таблица 12

5

10

15

20

25

Дифракционный угол [2θ (°)]	Относительная интенсивность [%]	Интенсивность дифракции [имп/с]
4,6074	12,69	341,47
6,5985	6,20	166,76
7,7215	9,57	257,49
9,3039	2,93	78,86
11,1582	2,08	56,00
12,6252	100,00	2690,94
13,2478	72,85	1960,46
13,8405	4,03	108,35
14,2414	16,75	450,87
14,6317	18,63	501,35
15,1837	27,93	751,46
16,0555	97,64	2627,45
17,0293	4,96	133,42
17,4558	4,29	115,36
18,0432	4,82	129,78
18,6385	45,15	1214,91
19,1352	29,44	792,08
19,3755	30,43	818,96
19,6628	4,02	108,11
20,3391	29,67	798,38
20,9048	35,47	954,60
21,8601	3,95	106,37
22,8816	36,84	991,38
23,3272	7,46	200,72
23,9114	23,73	638,46
24,4128	13,76	370,22
24,7091	29,29	788,13

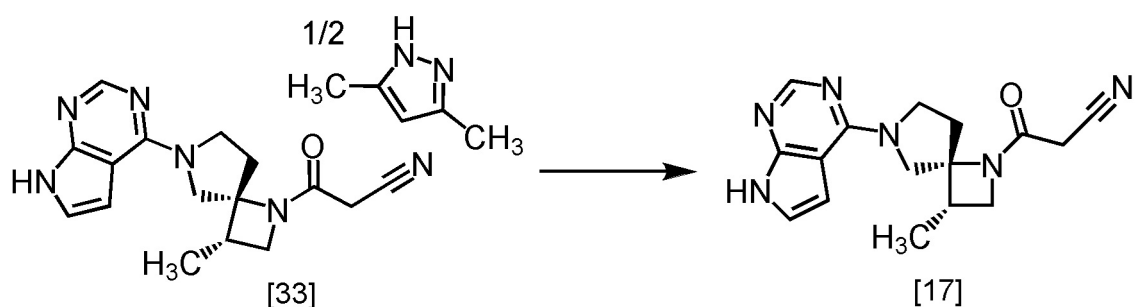
[Пример 20]

(А) Очистка Соединения А (Соединение [17])

[Хим. 173]

30

35



40

45

Со-кристалл (2:1, молярное соотношение) (Соединение [33]) Соединения А (Соединение [17]) с 3,5-диметилпиразолом (5,00 г, 14,0 ммоль), ВНТ (0,15 г) и 1-бутанол (40 мл) смешивали в атмосфере азота и растворяли при 110°C. После охлаждения смеси до 85°C, добавляли в смесь заранее приготовленный кристалл (5 мг) Соединения А (Соединение [17]). После перемешивания при 85°C в течение 2 часов смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и последовательно промывали 1-бутанолом (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили при пониженном давлении с получением Соединения А (Соединение [17]) (3,96 г, 12,8 ммоль) с выходом 91,5%.

Регистрировали спектры ЯМР и МС для Соединения А (Соединение [17]), которое

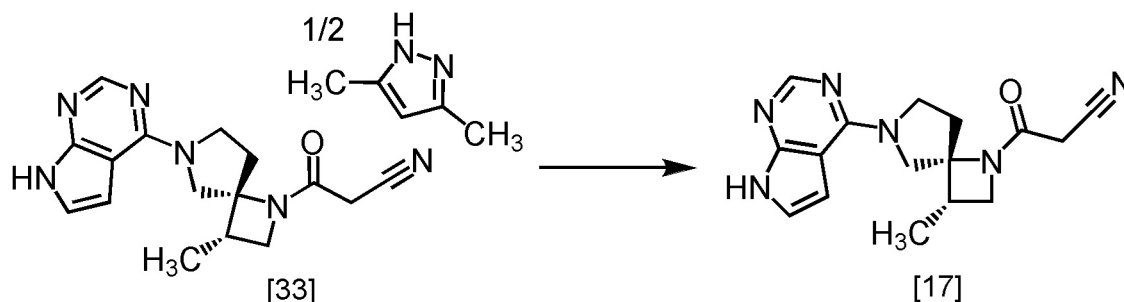
было синтезировано по описанной выше методике.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,58 (ушир.с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H, $J = 3,5, 2,3$ Гц), 6,58 (дд, 1H, $J = 3,5, 1,6$ Гц), 4,16 (т, 1H, $J = 8,4$ Гц), 4,10-3,94 (м, 3H), 3,84-3,74 (м, 1H), 3,70 (д, 1H, $J = 19,0$ Гц), 3,65 (д, 1H, $J = 18,7$ Гц), 3,58 (дд, 1H, $J = 8,2, 5,9$ Гц), 2,70-2,59 (м, 2H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,12 (д, 3H, $J = 7,2$ Гц).

МС: $m/z = 311$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(В) Очистка Соединения А (Соединение [17])

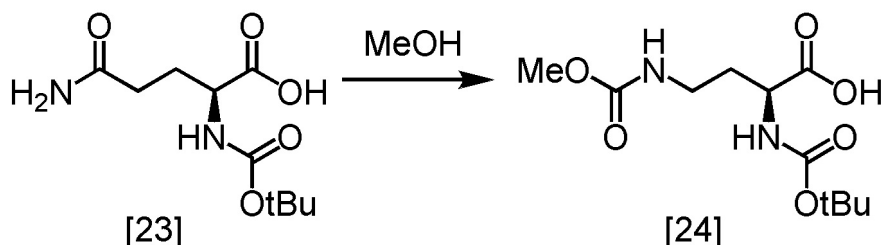
[Хим. 174]



Соединение А (Соединение [17]) очищали описанным ниже альтернативным способом. В атмосфере азота растворяли соединение, имеющее формулу [33] (10,0 г, 27,9 ммоль), в 2-метил-2-бутаноле (150 мл) при 110°C. При 75°C добавляли в раствор затравочный кристалл Соединения [17]. Раствор охлаждали до 0-5°C. Осадок промывали 2-метил-2-бутанолом (20 мл) и затем этилацетатом (20 мл). Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали 2-метил-2-бутанолом (20 мл) и затем этилацетатом (20 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили при пониженном давлении с получением соединения [17] (7,6 г, 24 ммоль).

[Пример 21] Получение Вос-Dab(MeOCO)-ОН (Соединение [24])

[Хим. 175]



Гидроксид натрия (60,0 г, 1,5 ммоль) добавляли в метанол (600 мл). Смесь нагревали до 40°C на 45 минут до полного растворения всех твердых частиц. В полученный раствор порциями добавляли Вос-Gln-ОН (Соединение [23]) (62,82 г, 250 ммоль) с помощью метанола (30 мл). Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 30 минут. По каплям добавляли бром (15,4 мл, 300 ммоль). После 90 минут перемешивания по каплям добавляли дополнительную порцию брома (10,2 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и затем оставляли остывать до комнатной температуры.

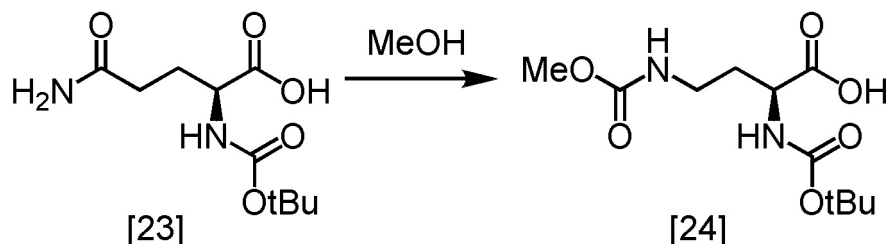
Растворитель упаривали, получая твердый остаток, который растворяли в воде (250 мл) и добавляли этилацетат (315 мл). Смесь интенсивно перемешивали и по каплям добавляли водный раствор хлороводорода (2М, 290 мл) до pH = 2 в водной фазе. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (315 мл). Объединенные органические фазы упаривали, получая сырой продукт [24] (71,31 г) с чистотой до 95%.

Полученное соединение использовали в следующей стадии без дополнительной

очистки.

[Пример 22] Получение Вос-Dab(MeOCO)-ОН (Соединение [24])

[Хим. 176]



Твердый гидроксид натрия (194,9 г, 4,87 моль) добавляли порциями при 10-20°C в метанол (6 л). В раствор добавляли Вос-Gln-ОН [23] (600 г, 2,44 моль) при 20-25°C. Реакционную смесь нагревали до 40-45°C. В реакционную смесь добавляли водный раствор гипохлорита натрия (158,4 г/л, 1,26 л, 199,6 г, 2,68 моль) при 40-45°C в течение 1 часа. Смесь перемешивали при 40-45°C в течение 1-3 часов.

Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и добавляли раствор сульфита натрия (61,4 г, 0,49 моль) в воде (300 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем упаривали. Порциями добавляли 2-пропилацетат (1,8 л) в остаток от упаривания и упаривали смесь досуха. В остаток от упаривания добавляли воду (300 мл) и 2-пропилацетат (3 л). Значение pH доводили до 2-3 разбавленной соляной кислотой (2М, 2,75 л; pH 2,56) при 20-25°C. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2-пропилацетатом (2 x 1,5 л). Органические фазы объединяли и промывали водой (1,2 л). Фазы разделяли и упаривали органическую фазу, получая Вос-Dab(MeOCO)-ОН [24] (669,4 г, 2,42 моль) с чистотой по ВЭЖХ 96,3%.

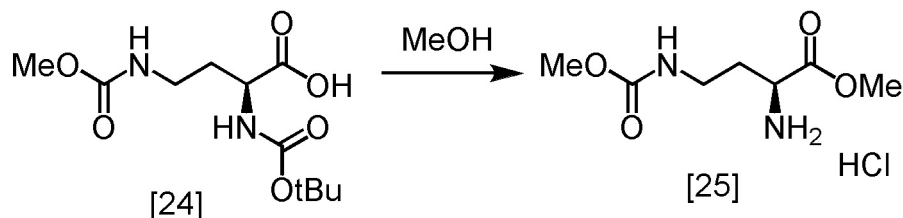
Полученное соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (ушир.с, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 3,88 (тд, J = 9,1, 4,7 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,06-2,96 (м, 2H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,38 (с, 9H). Соединение содержало минорную ротамерную форму: 6,81-6,68 (м), 3,82-3,75 (м), 1,34 (с).

LC-МС: m/z = 275 [M-H]⁻

[Пример 23] Получение метил (S)-2-амино-4-((метоксикарбонил)амино)бутаноата гидрохлорида (Соединение [25])

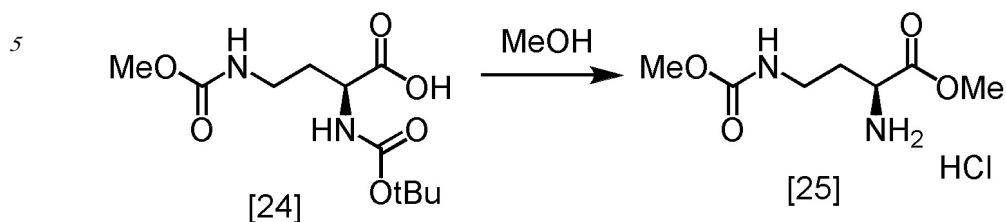
[Хим. 177]



Метанол (3,5 л) добавляли к Соединению [24] (669 г, 2,42 моль) при 10-20°C. Полученную смесь охлаждали до 15-20°C. Добавляли метанольный раствор хлороводорода (42,19 вес.%, 864 г, 9,99 моль) поддерживая температуру 15-20°C. Реакционную смесь перемешивали при 15-20°C.

Через реакционную смесь барботировали азот 30 минут для удаления хлороводорода. Смесь упаривали досуха. Добавляли в остаток метанол (1 л) и упаривали досуха, получая Соединение [25] (555,9 г, 2,42 моль) с чистотой по ВЭЖХ 89,7%.

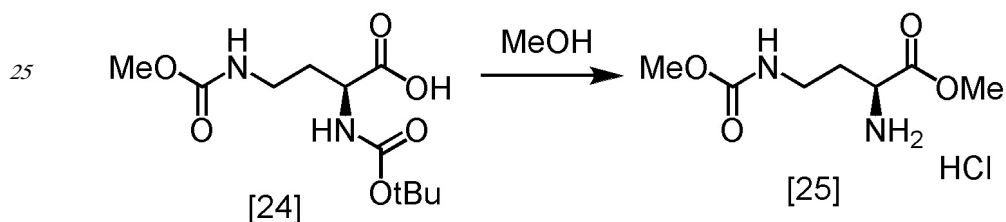
[Пример 24] Получение метил (S)-2-амино-4-((метоксикарбонил)амино)бутаноата гидрохлорида (Соединение [25])
[Хим. 178]



Метанол (285 мл) охлаждали до -10°C и по каплям добавляли ацетилхлорид (174 мл) в течение 30 минут. Полученный метанольный раствор хлороводорода перемешивали при 0°C и добавляли Соединение [24] (чистота до 95%, 71,31 г, 245 ммоль), растворенное в метаноле (143 мл). После 1 часа перемешивания смесь оставляли нагреваться до 20°C . Смесь перемешивали в течение 2 часов, по истечении которых LC-MS анализ показал полное исчезновение Соединения [24].

Реакционную смесь упаривали. Добавляли толуол (200 мл) и упаривали полученный раствор. Эту процедуру повторяли с другой порцией толуола (200 мл), получая Соединение [25]. Это соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

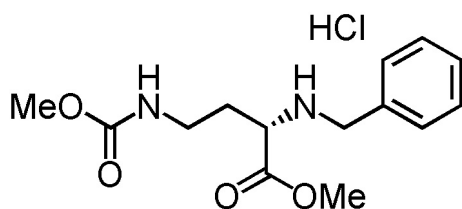
20 [Пример 25] Получение метил (S)-2-амино-4-((метоксикарбонил)амино)бутаноата гидрохлорида (Соединение [25])
[Хим. 179]



Соединение [24] (12,4 г, 40,6 ммоль) растворяли в MeOH (60 мл). Добавляли в смесь тионилхлорид (5,9 мл, 81 ммоль) поддерживая температуру между 15°C и 20°C . Реакционную смесь перемешивали при $15-20^{\circ}\text{C}$ в течение 21 часов, после чего 30 минут барботировали через реакционную смесь азот. Полученную смесь упаривали досуха. Добавляли метанол (40 мл), и раствор упаривали досуха. Остаток упаривали с толуолом (2 x 50 мл), получая Соединение [25], которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

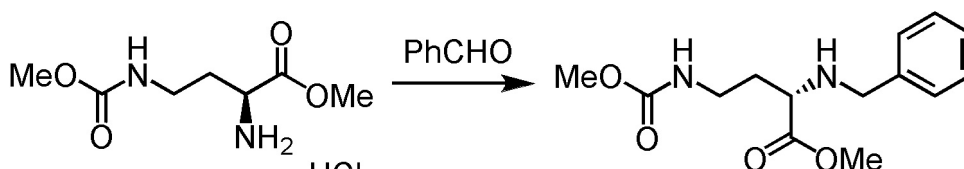
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (ушир.с, 3H), 7,26 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,02 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,17-3,08 (м, 2H), 2,01-1,88 (м, 2H).

40 [Пример 26] Получение метил (S)-2-(бензиламино)-4-((метоксикарбонил)амино)бутаноата гидрохлорида (Соединение [26-2])
[Хим. 180]



[26-2]

Стадия 1
[Хим. 181]



[25]

[26-1]

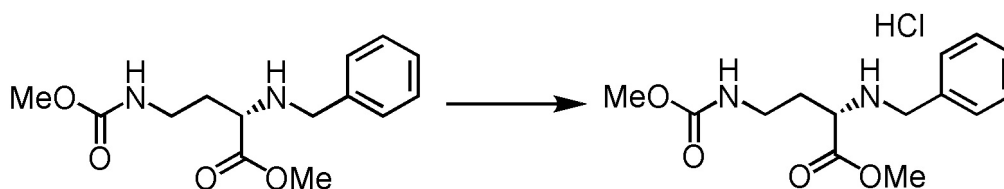
Метанол (1,853 л) добавляли к Соединению [25] (185,3 г, 817,5 ммоль), затем добавляли триэтиламин (136,7 мл, 981,0 ммоль) и бензальдегид (91,4 мл, 899 ммоль). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 90 минут и охлаждали до температуры от -20°C до -15°C. В полученную смесь порциями добавляли боргидрид натрия (46,35 г, 122,6 ммоль). Смесь нагревали до 20-25°C и продолжали реакцию в течение 21 часа.

Реакцию гасили водой (1,85 л) и перемешивали 15 минут. Метанол отгоняли при 40°C и добавляли в остаток 2-пропилацетат (1,85 л). Фазы разделяли, эмульсионный водный слой экстрагировали 2-пропилацетатом (1,85 л). Эмульсию фильтровали. Объединенные органические слои промывали водным раствором гидрокарбоната натрия (20%, 1,85 л) и насыщенным раствором хлорида натрия (1,85 л). Органический раствор упаривали, получая сырой амин (метил (S)-2-(бензиламино)-4-((метоксикарбонил)амино)бутаноат) (197,3 г, 703,8 ммоль) с чистотой 92,7%.

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,35–7,29 (м, 4H), 7,28–7,25 (м, 1H), 5,49 (ушир.с, 1H), 3,82 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,61 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,43–3,36 (м, 1H), 3,30 (дд, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 3,28–3,23 (м, 1H), 1,95–1,87 (м, 1H), 1,75–1,65 (м, 1H).

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 175,4, 157,1, 139,6, 128,6, 128,5, 127,4, 59,4, 52,4, 52,1 (2C), 39,1, 32,8.

Стадия 2
[Хим. 182]



[26-1]

[26-2]

К сырому амину (590,4 г, 2,11 моль) добавляли 2-пропилацетат (5,9 л). Полученную смесь нагревали до 50°C по каплям добавляли и раствор хлороводорода в 2-пропилацетате (17,3 вес.%, 1,066 г, 184,5 г, 5,06 моль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 15 минут, охлаждали до 0-5°C и перемешивали 1 час.

Суспензию фильтровали, промывали осадок на фильтре холодным 2-пропилацетатом

(2 x 500 мл) и сушили при 45-50°C в вакууме, получая сырое Соединение (520,6 г, 1,64 моль) с чистотой 97,5%.

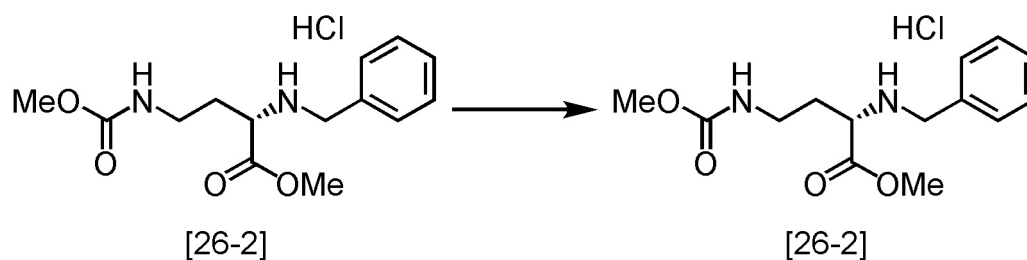
¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,37 (ушир.с, 1H), 9,85 (ушир.с, 1H), 7,63–7,53 (м, 2H), 7,46–7,37 (м, 3H), 7,26 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 4,06–4,00 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,16 (дкв, J = 13,6, 5,9 Гц, 1H), 3,07 (дкв, J = 13,7, 6,9 Гц, 1H), 2,18 (дкв, J = 13,5, 7,3 Гц, 1H), 2,05 (дкв, J = 14,0, 7,8 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 168,9, 156,7, 131,5, 130,5 (2C), 129,1, 128,6 (2C), 56,4, 52,9, 51,4, 49,1, 36,5, 29,0.

LC-МС: m/z = 281 [M+H]⁺

Стадия 3

[Хим. 183]

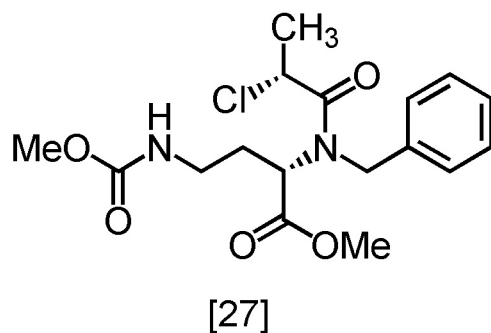


Полученную неочищенную гидрохлоридную соль [26-2] (1,100 кг) добавляли в 2-пропанол (14 л). Полученную смесь кипятили и перемешивали 15 минут, затем охлаждали до 0-5°C и перемешивали 1 час.

Твердый осадок отфильтровывали и промывали холодным 2-пропилацетатом (2 x 500 мл), затем сушили при 45-50°C в вакууме, получая Соединение [26-2] (1,063 кг) с чистотой по ВЭЖХ 99,5%.

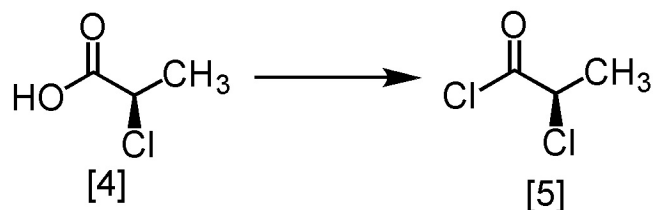
[Пример 27] Получение метил (S)-2-((R)-N-бензил-2-хлорпропанамидо)-4-(метоксикарбонил)амино)бутаноата (Соединение [27])

[Хим. 184]



Стадия 1

[Хим. 185]



К (2R)-2-хлорпропионовой кислоте [4] (162 г, 1,49 моль) добавляли тионилхлорид (119,2 мл, 195,3 г, 1,642 моль) в течение 45 минут при 60-65°C. Полученную смесь

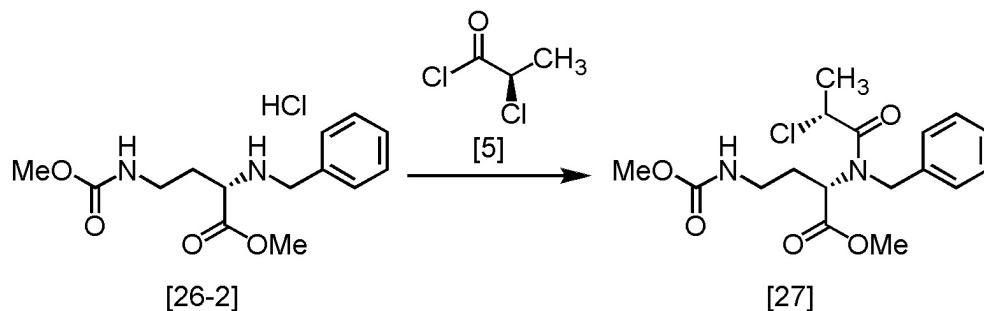
нагревали до 85°C и перемешивали 2 часа, затем нагревали при 100°C в течение 3 часов.

Реакционную смесь перегоняли при атмосферном давлении в токе азота. Основные фракции собирали при 105-110°C, получая Соединение [5] (118,24 г, 931,3 ммоль) в виде жидкости с чистотой по ВЭЖХ 99% и энантиомерной чистотой 96,5% согласно данным

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 4,66 (кв, J = 7,0 Гц, 1H), 1,82 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2

[Хим. 186]



В суспензию Соединения [26-2] (250,0 г, 789,2 ммоль) в толуоле (1,25 л) добавляли раствор карбоната калия (327,1 г, 2,367 моль) в воде (300 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C до полного растворения твердой фазы. Полученную смесь охлаждали до температуры между -5 и 0°C и по каплям добавляли раствор Соединения [5] (110 г, 868 ммоль) в толуоле (220 мл) поддерживая температуру реакционной смеси ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре между -5°C и 0°C в течение 3 часов, затем добавляли ещё Соединение [5] (20,04 г, 157,8 ммоль) в толуоле (40 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 0°C.

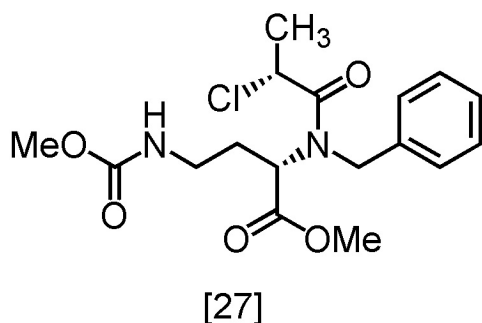
Добавляли в реакционную смесь воду (1,25 л). После 15 минут перемешивания фазы разделяли и экстрагировали водную фазу толуолом (2 x 500 мл). Объединенные органические фазы фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении, получая Соединение [27] (312,79 г, 843,46 ммоль) с чистотой по ВЭЖХ 97,90%.

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,59–7,13 (м, 5H), 4,92–4,26* [м, 5H; 4,86 (д, J = 17,0 Гц), 4,80–4,62 (м), 4,58–4,53 (д, J = 16,9 Гц), 4,52 (кв, J = 6,6 Гц), 4,49–4,44 (м), 4,30 (т, J = 6,8 Гц)], 3,70* (с, 2,3H), 3,64 (с, 3H), 3,55* (с, 0,7H), 3,28–3,01 (м, 2H), 2,28 (дкв, J = 13,9, 6,8 Гц, 1H), 2,01–1,84 (м, 1H), 1,76* (д, J = 6,4 Гц, 0,7H), 1,64* (д, J = 6,5 Гц, 2,3H). *Означает пики ротамера.

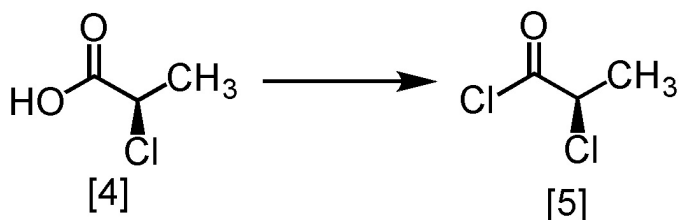
LC-МС: m/z = 371 [M+H]⁺

[Пример 28] Получение метил (S)-2-((R)-N-бензил-2-хлорпропанамидо)-4-(метоксикарбонил)амино)бутаноата (Соединение [27])

[Хим. 187]

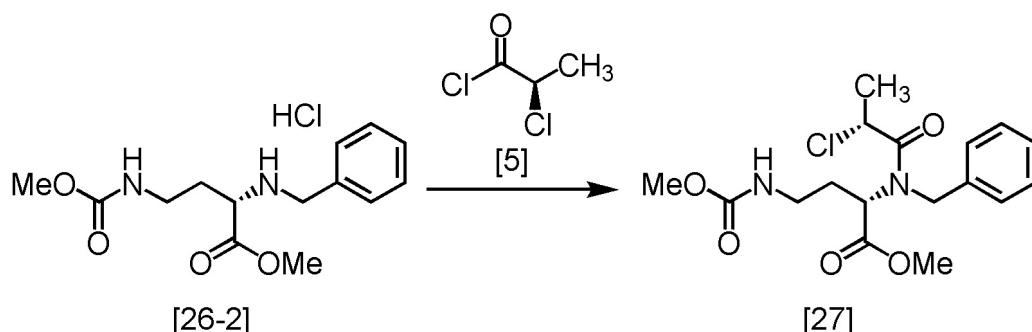


Стадия 1
[Хим. 188]



Оксалилхлорид (13,0 мл, 150 ммоль) по каплям добавляли в течение 15 минут в раствор N,N-диметилформаида (23,2 мл, 300 ммоль) в ацетонитриле (300 мл), поддерживая температуру между -10°C и 0°C. После 45 минут перемешивания при 0°C, по каплям добавляли (2R)-2-хлорпропионовую кислоту [4] (11,0 мл, 125 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и охлаждали до -10°C.

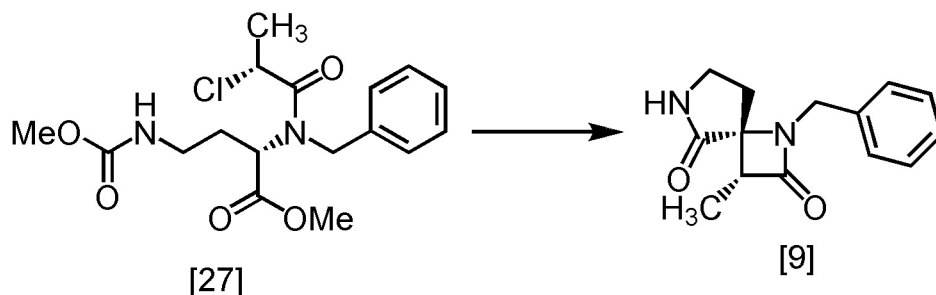
15 Стадия 2
[Хим. 189]



30 N,N-Диизопропилэтиламин (17,4 мл, 100 ммоль) и 2,6-лутидин (34,8 мл, 300 ммоль) добавляли в суспензию Соединения (33,35 г, 100 ммоль) в ацетонитриле (85 мл) при 0°C. Полученный раствор по каплям добавляли в течение 10-15 минут в реакционную смесь, полученную на Стадии 1, которая содержала ацилхлорид [5], поддерживая температуру смеси ниже 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 минут.

35 Реакцию гасили, добавляя по каплям водную соляную кислоту (2М, 200 мл) и затем толуол (165 мл) и этилацетат (165 мл). Двухфазную смесь интенсивно перемешивали 10 минут. Органическую фазу отделяли от кислой водной фазы, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (39,5 г). Добавляли ацетонитрил (100 мл) и упаривали смесь. ВЭЖХ анализ показал, что продукт [27] сформировался с соотношением диастереомеров 97:3.

[Пример 29] Получение RR-MDDO (Соединение [9])
[Хим. 190]

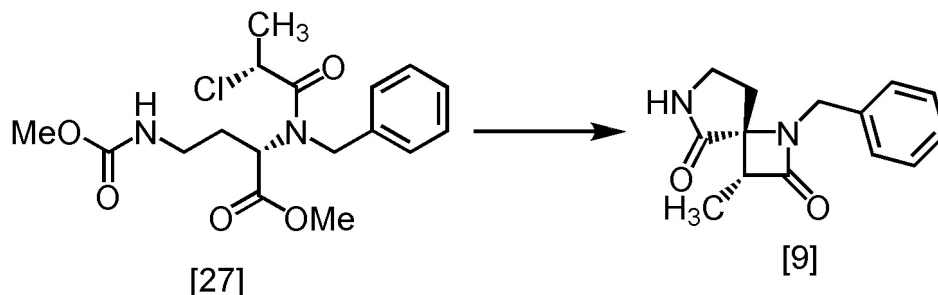


Ацетонитрил (240 мл) добавляли к Соединению [27] (24,07 г, 63,1 ммоль, вычислено как 100% теоретический выход на стадии ацилирования). Добавляли карбонат цезия (61,7 г, 189,3 ммоль). Полученную суспензию интенсивно перемешивали при 20-25°C в

течение 15 часов. Добавляли MeOH (48 мл).

Суспензию упаривали до половины объема. Соли цезия отфильтровывали и промывали толуолом (3 x 40 мл), и фильтрат упаривали до объема 25 мл. Раствор просветляли добавлением добавки для фильтрования Tonsil® (3 г), которую затем отфильтровывали. Полученный раствор подвергали кристаллизации при температуре между 2°C и 6°C в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали толуолом (3 x 4 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении при 30°C, получая Соединение [9] (9,31 г, 38,1 ммоль) с чистотой по ВЭЖХ 98,85% и энантиомерной чистотой 99,55% по данным хиральной ВЭЖХ.

[Пример 30] Получение RR-MDDO (Соединение [9])
[Хим. 191]



Лития 2-метил-2-бутоксид в гептане (40 вес.%, 401,33 мл, 1,245 моль) добавляли в течение 20 минут в ацетонитрил (535 мл), поддерживая температуру между -10°C и -5°C. Раствор Соединения [27] (167,5 г, 415,2 ммоль) в ацетонитриле (230 мл) добавляли по каплям в течение 60 минут. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 5 часов.

Смесь охлаждали до температуры ниже 0°C и добавляли в смесь водный раствор хлорида натрия (насыщенный, 330 мл) и 2-пропилацетат (790 мл). Затем добавляли водный раствор лимонной кислоты (50 вес.%, 159 г), доводя до значения pH 5-6. После 20 минут перемешивания фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2-пропилацетатом (2 x 263 мл). Объединенные органические фазы упаривали до половины объема при пониженном давлении и промывали водным раствором хлорида натрия (насыщенный, 263 мл). Органическую фазу упаривали и добавляли толуол (800 мл). Раствор упаривали до объема 6 мл на грамм продукта, из расчета на 100% теоретический выход.

Полученный раствор нагревали до 60°C, затем оставляли охлаждаться. Вносили затравку при 40°C и охлаждали до 20-25°C. Затем по каплям добавляли гептан (304 мл, 3 мл на грамм) в перемешиваемую смесь. По окончании добавления смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Выпавший твердый осадок отфильтровывали. Осадок промывали смесью толуола и гептана (1:2) (202 мл) и сушили при пониженном давлении при 40°C, получая Соединение [9] (70,39 г, 288,1 ммоль) с чистотой по ВЭЖХ 98,53% и энантиомерной чистотой 97,93% по данным хиральной ВЭЖХ.

Продукт перемешивали в толуоле (1,5 мл на грамм продукта) при 50°C в течение 1 часа. Осадок отфильтровывали при 20°C, промывали толуолом (2 x 15 мл) и сушили при пониженном давлении при 40°C. Продукт [9] (64,79 г, 265,2 ммоль) получали с чистотой по ВЭЖХ 99,78% и энантиомерной чистотой 99,56% по данным хиральной ВЭЖХ.

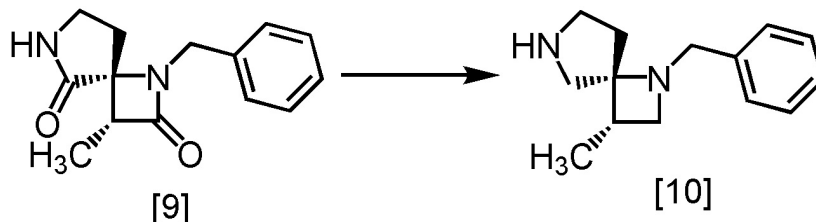
¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,34–7,26 (м, 5H), 6,51 (ушир.с, 1H), 4,86 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,27 (кв, J = 7,5 Гц, 1H), 3,24–3,20 (м, 1H), 3,15 (ддт, J = 10,0, 8,1, 2,3 Гц, 1H), 2,05 (ддд, J = 13,3, 6,8, 2,5 Гц, 1H), 2,01 (дт, J = 13,3, 8,6 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 7,5 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 174,2, 169,8, 136,4, 128,8 (2C), 128,3 (2C), 127,8, 65,8, 55,8, 44,5, 38,3, 30,7, 9,8.

LC-МС: $m/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Пример 31] Получение SR-MDBN (Соединение [10])

[Хим. 192]



Раствор литий алюминийгидрида в смеси тетрагидрофуран/толуол (2,4:1) (15 вес.%, 217,5 мл, 193,55 г, 765 ммоль) по каплям добавляли в сухой тетрагидрофуран (374 мл) при температуре между -5°C и 0°C . После 10 минут перемешивания по каплям добавляли триметилсилилхлорид (83,11 г, 97,1 мл, 765 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут, поддерживая температуру между -5°C и 0°C . Затем по каплям добавляли раствор Соединения [9] (74,8 г, 306,2 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (748 мл). Через 30 минут охлаждение останавливали и нагревали реакционную смесь до $45-50^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем по каплям добавляли еще литий

алюминийгидрид в смеси тетрагидрофуран/толуол (2,4:1) (15 вес.%, 87 мл, 77,4 г, 306,2 ммоль) при $45-50^\circ\text{C}$. После 18 часов перемешивания по каплям добавляли еще литий алюминийгидрид в смеси тетрагидрофуран/толуол (2,4:1) (15 вес.%, 43,5 мл, 38,7 г, 153 ммоль) при $45-50^\circ\text{C}$, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 19 часов.

Реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем по каплям добавляли воду (46,5 мл). Добавляли в полученную суспензию тетрагидрофуран (500 мл). Затем добавляли в суспензию водный раствор гидроксида натрия (15 вес.%, 46,5 мл, 6,98 г, 174 ммоль) и воду (139,5 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем добавляли Celite (зарегистрированная торговая марка) и сульфат натрия (60 г). Продолжали перемешивание еще 15 минут. Осадок отфильтровывали через слой Celite (зарегистрированная торговая марка). Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (4 x 250 мл) и упаривали фильтрат при пониженном давлении, получая продукт [10] (64,71 г, 299,1 ммоль) с чистотой по ВЭЖХ 92,37% и энантиомерной чистотой 99,45% согласно данным хиральной ГХ.

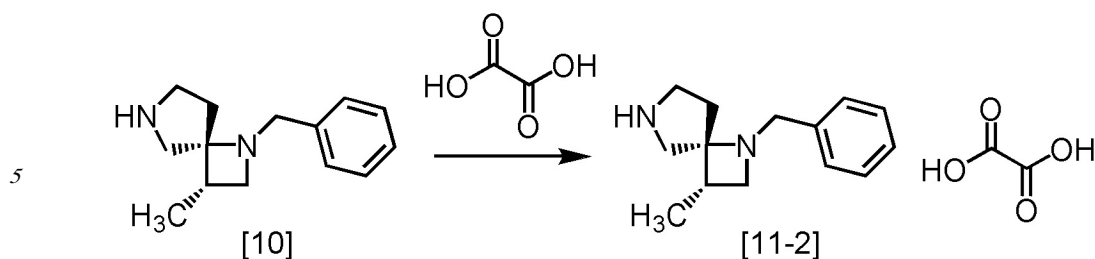
^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,33–7,27 (м, 4H), 7,23–7,19 (м, 1H), 3,62 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,20 (дд, $J = 7,5, 6,5$ Гц, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,82 (дд, $J = 7,7, 6,7$ Гц, 2H), 2,66 (дд, $J = 6,5, 5,5$ Гц, 1H), 2,39 (пд, $J = 7,1, 5,4$ Гц, 1H), 2,17 (дт, $J = 13,1, 7,5$ Гц, 1H), 1,76 (дт, $J = 13,4, 6,8$ Гц, 1H), 1,12 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,68 (ушир.с, 1H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 139,2, 128,7, 128,4, 126,9, 75,7, 57,8, 55,7, 48,9, 45,6, 35,9, 35,8, 15,6.

LC-МС: $m/z = 217$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Пример 32] Получение (3S,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октана оксалата (Соединение)

[Хим. 193]



Раствор щавелевой кислоты (0,082 г) в тетрагидрофуране (1,5 мл) по каплям добавляли в раствор Соединения [10] (0,180 г) в тетрагидрофуране (2,0 мл).

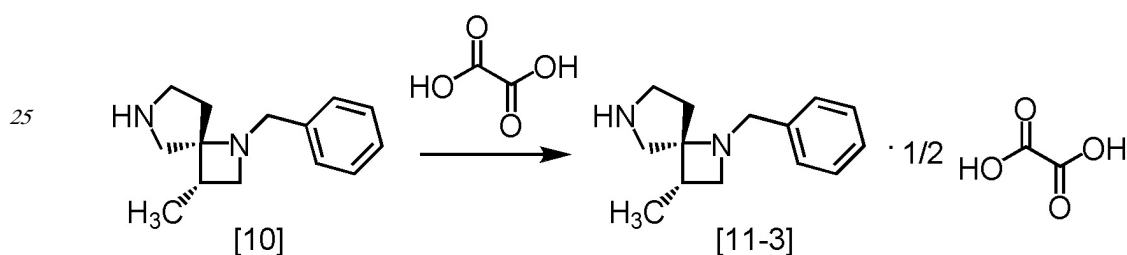
Выпавший осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая Соединение (0,204 г).

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,33–7,27 (м, 4H), 7,26–7,21 (м, 1H), 3,74 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,52 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,29 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 3,24 (ддд, $J = 11,4, 7,8, 5,5$ Гц, 1H), 3,16–3,09 (м, 2H), 3,02 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J = 6,7, 3,8$ Гц, 1H), 2,36–2,27 (м, 1H), 2,03 (ддд, $J = 12,9, 7,2, 5,5$ Гц, 1H), 1,16 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,2, 137,8, 128,4, 128,2, 126,9, 73,6, 56,2, 53,7, 46,1, 43,5, 34,6, 30,2, 15,9.

[Пример 33] Получение гемиоксалата (3S,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспи́ро[3.4]октана (Соединение [11-3])

[Хим. 194]



Стадия 1

Соединение [10] (52,47 г, 218,3 ммоль) растворяли в 2-пропаноле (367 мл), и полученную смесь нагревали до 60°C. По каплям добавляли раствор щавелевой кислоты (9,83 г, 109,1 ммоль) в 2-пропаноле (157 мл) в течение 2 часов, поддерживая температуру 60°C. По окончании добавления смесь перемешивали при 60°C 25 минут, затем вносили затравочные кристаллы Соединения [11-3].

После дополнительных 35 минут перемешивания при 60°C, образовавшуюся суспензию отфильтровывали при той же температуре, и осадок промывали 2-пропанолом (2 x 25 мл) при 20-25°C. Продукт сушили при пониженном давлении при 40°C, получая Соединение (48,65 г, 186,14 ммоль) с чистотой по ВЭЖХ 99,12% и энантиомерной чистотой 99,6% по данным хиральной ВЭЖХ.

^1H ЯМР (600 МГц, D_2O) δ 7,45–7,36 (м, 5H), 3,76 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,52 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,42 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,33 (ддд, $J = 12,5, 7,8, 5,0$ Гц, 1H), 3,27–3,20 (м, 2H), 2,86 (дд, $J = 7,7, 4,9$ Гц, 1H), 2,48 (ддт, $J = 11,7, 9,4, 7,9$ Гц, 2H), 2,24 (ддд, $J = 13,5, 6,9, 5,0$ Гц, 1H), 1,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H).

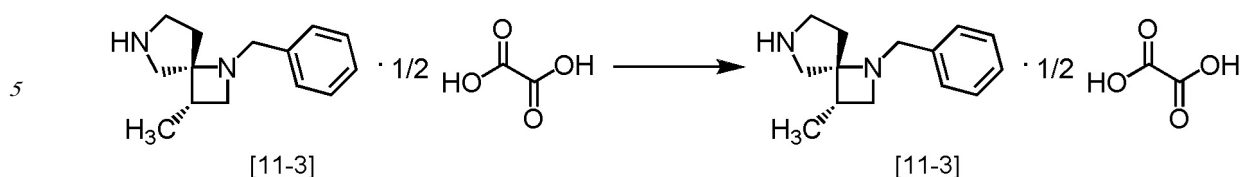
^{13}C ЯМР (151 МГц, D_2O) δ 176,25, 138,73, 132,28 (2C), 131,62 (2C), 130,73, 76,91, 58,99, 57,34, 48,48, 46,69, 37,54, 34,33, 17,38.

Стадия 2А

Перемешивание суспензии гемиоксалата (3S,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспи́ро

[3.4]октана (Соединение [11-3])

[Хим. 195]



Полученный гемиоксалат (48,5 г, 185,6 ммоль) перемешивали в смеси воды и 2-пропанола (1:24, 303 мл) 5 часов при 20-25°C. Полученную смесь охлаждали до

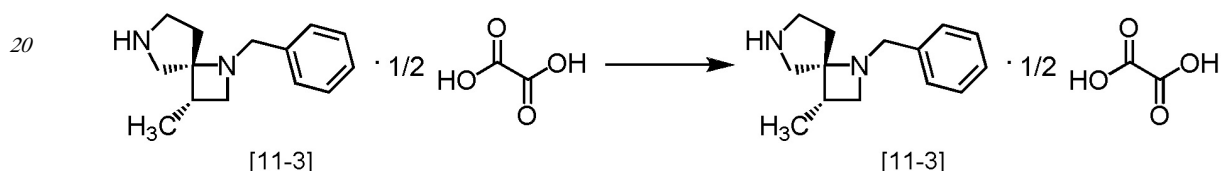
10 температуры между -5°C и 0°C и перемешивали 1 час.

Суспензию отфильтровывали при 0°C и промывали холодным 2-пропанолом (2 x 8 мл). Твердый продукт сушили при пониженном давлении при 40°C, получая продукт (45,95 г, 175,8 ммоль) с чистотой по ВЭЖХ 99,50% и энантиомерной чистотой 99,93% согласно данным хиральной ГХ.

15 Стадия 2В

Перекристаллизация гемиоксалата (3S,4R)-1-бензил-3-метил-1,6-дiazаспи́ро[3.4]октана (Соединение [11-3])

[Хим. 196]



Полученный гемиоксалат (5 г, 19,1 ммоль) растворяли в смеси 2-пропанола (34 мл) и воды (0,75 мл) при кипячении. После полного растворения смесь упаривали до

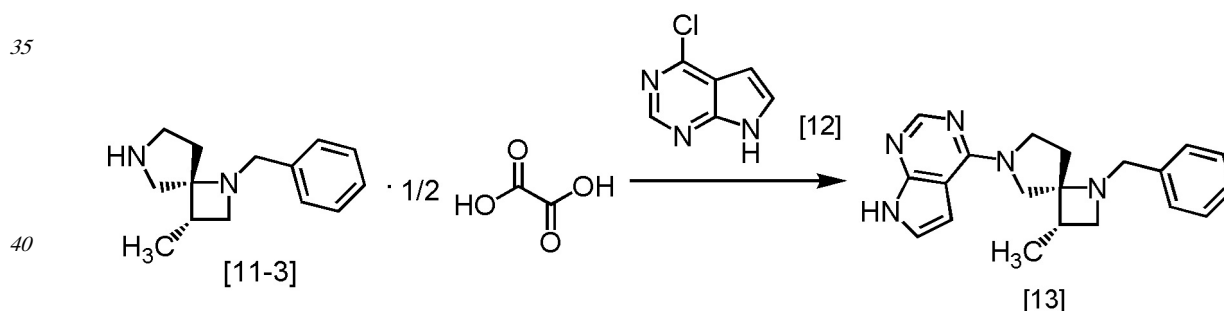
25 половины объема. Добавляли 2-пропанол (20 мл), затем упаривали. Эту операцию повторяли два раза и перемешивали смесь в 2-пропанол (15 мл) 1 час при 0 – 5°C. Продукт отфильтровывали и промывали два раза 2-пропанолом (1,5 мл). Полученное

30 твердое вещество сушили при пониженном давлении при 40°C, получая перекристаллизированный продукт (4,755 г, 18,2 ммоль).

[Пример 34]

(А) Получение SR-MDBP (Соединение [13])

[Хим. 197]



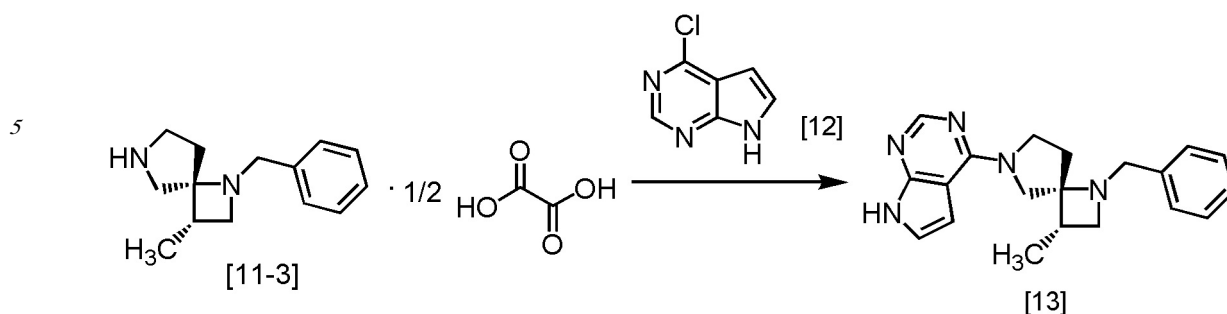
Фосфат калия (8,12 г, 38,3 ммоль) добавляли в смесь Соединения [11-3], (5,00 г, 19,1 ммоль), СРРҮ [12] (2,95 г, 19,2 ммоль), воды (20 мл) и 2-пропанола (25 мл). Реакционную

45 смесь перемешивали при 75°C в течение 4,5 часов и охлаждали до 30°C.

Водный слой отделяли, и полученный раствор сырого SR-MDBP [13] в водном 2-пропанол использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

(В) Получение SR-MDBP (Соединение [13])

[Хим. 198]



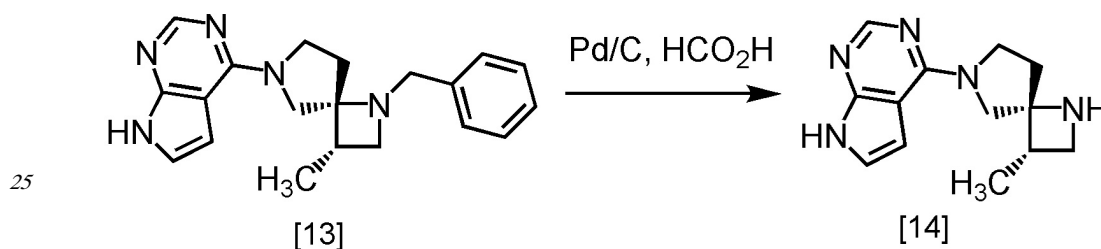
Соединение [13] получали описанным ниже альтернативным способом. Фосфат калия (8,12 г, 38,3 ммоль) и 45%-ный водный раствор гидроксида калия (5,01 г, 40,2 ммоль) добавляли в смесь Соединения [11-3] (10,0 г, 38,3 ммоль), СРРУ [12] (5,91 г, 38,5 ммоль), воды (40 мл) и 2-пропанола (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 18 часов и охлаждали до 40°C.

Водный слой отделяли, и полученный раствор сырого SR-MDBP [13] в водном 2-пропаноле использовали в следующей стадии, считая выход равным 100%.

[Пример 35]

(А) Получение SR-MDOP (Соединение [14])

[Хим. 199]



В раствор сырого SR-MDBP [13] (19,1 ммоль) в водном 2-пропаноле последовательно добавляли очищенную воду (15 мл), муравьиную кислоту (3,61 мл, 95,7 ммоль) и 5% палладий на угле (0,67 г, содержание воды 53 вес.%). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 15 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали палладий на угле и промывали его смесью 2-пропанола и воды (9:1, 12 мл). В объединенный фильтрат добавляли водный раствор гидроксида натрия (8М, 15 мл), хлорид натрия (7,5 г), 2-пропанол (15 мл) и толуол (55 мл). Слои разделяли, органический слой промывали раствором хлорида натрия (20 вес.%, 10 мл) и упаривали. Остаток (25 г) разбавляли смесью толуола и 2-пропанола (1:1, 35 мл) и фильтровали. Полученный раствор упаривали при 50°C до получения остатка (~25 г). Проводили два цикла добавления толуола (35 мл) и упаривания при 50°C до получения остатка (~25 г), при этом образовывался твердый остаток.

В сконцентрированную суспензию добавляли толуол (~25 г), доводя общий вес суспензии до 48 г. Суспензию выдерживали при 4°C в течение 16 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Суспензию фильтровали и промывали осадок на фильтре толуолом (14 мл). Твердый продукт сушили при 50°C при пониженном давлении, получая SR-MDOP [14] (4,21 г, 17,3 ммоль).

(В) Получение SR-MDOP (Соединение [14])

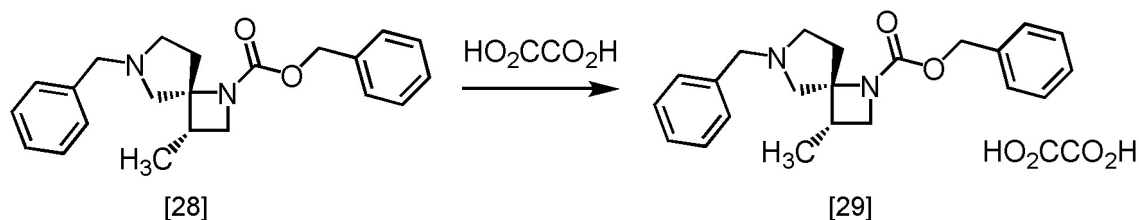
[Хим. 200]



Соединение [14] получали описанным ниже альтернативным способом. В раствор сырого SR-MDBP [13] (76,5 ммоль) в водном 2-пропаноле добавляли очищенную воду (77 мл), муравьиную кислоту (11,5 мл, 306 ммоль) и затем палладий на силикагеле (содержание Pd 0,20 ммоль/г, 3,8 г, 0,765 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 22 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, палладий на силикагеле отфильтровывали и промывали смесью 2-пропанола и воды (9:1, 60 мл). В объединенный фильтрат добавляли водный раствор гидроксида натрия (8М, 57 мл), хлорид натрия (29,1 г) и толуол (199 мл). Слои разделяли, органический слой промывали раствором хлорида натрия (20 вес.%, 38 мл) и упаривали. Остаток (70 г) разбавляли смесью толуола и 2-пропанола (1:1, 140 мл) и упаривали. Остаток (100 г) разбавляли смесью толуола и 2-пропанола (1:1, 140 мл) и фильтровали. Полученный раствор упаривали. Остаток (80 г) разбавляли толуолом (140 мл) и упаривали до выпадения осадка. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа и упаривали до веса 120 г. Остаток разбавляли толуолом (140 мл), упаривали до веса 120 г и разбавляли толуолом (92 мл). Полученную суспензию выдерживали при 4°C в течение 4 дней, затем перемешивали при 0°C в течение 90 минут. Полученную суспензию отфильтровывали, и осадок на фильтре промывали толуолом (50 мл). Твердый продукт сушили при 50°C при пониженном давлении, получая SR-MDOP [14] (17,3 г, 71,1 ммоль).

[Пример 36] Получение SR-ZMDB-ОХ (Соединение [29])
[Хим. 201]



Раствор SR-ZMDB [28] (10,0 г, 28,5 ммоль), Соединения [28], которое синтезировали по методикам, описанным в Примерах 42 - 50, в тетрагидрофуране (40 мл) и толуоле (10 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор щавелевой кислоты (2,84 г, 31,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 50°C в атмосфере азота. Когда было добавлено примерно 50% SR-ZMDB [28], в реакционную смесь добавляли затравку Соединения [29] (5 мг) и продолжали добавление до конца. Полученную смесь выдерживали 30 минут при 50°C, разбавляли тетрагидрофураном (20 мл) и охлаждали до 20°C. Добавляли дополнительное количество тетрагидрофурана (20 мл). Перемешивание продолжали при 20°C в течение 11 часов.

Смесь для кристаллизации выдерживали при 0°C в течение 1 часа и отфильтровывали выпавший твердый осадок. Осадок промывали холодным тетрагидрофураном (40 мл). Твердый продукт сушили при пониженном давлении при 30°C, получая Соединение [29] (11,1 г, 25,2 ммоль).

¹H-ЯМР (D₂O, внутренний стандарт d₄-TMS) δ 7,71-7,05 (м, 10H), 5,30-4,98 (м, 2H), 4,56-1,98 (м, 11H), 1,28-0,98 (м, 3H).

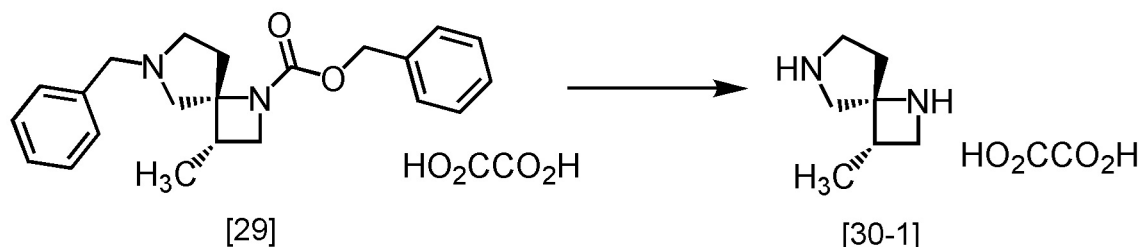
^{13}C ЯМР (151 МГц, DMCO-d_6) δ 164,2, 154,2, 153,9, 136,6, 136,5, 133,2, 132,7, 130,0, 129,8, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 128,2, 127,9, 127,6, 73,6, 73,4, 66,1, 65,6, 57,6, 55,5, 55,1, 52,6, 52,4, 51,7, 51,2, 37,3, 36,5, 35,5, 34,6, 15,2, 15,0.

Элементный анализ: С 65,5 вес.%, Н 6,3 вес.% и N 6,3 вес.%.

Теоретическое значение: С 65,4 вес.%, Н 6,4 вес.% и N 6,4 вес.%.

[Пример 37] Получение оксалата (3S,4R)-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октана (Соединение)

[Хим. 202]



Суспензию SR-ZMDB-OX [29] (50 мг, 0,11 ммоль) и 10% палладий на угле (5 мг, содержание влаги 53,4 вес.%) в воде (1 мл) и 2-метилпропан-2-оле (1 мл) обрабатывали водородом (3 бар) при 30°C в течение 2 часов.

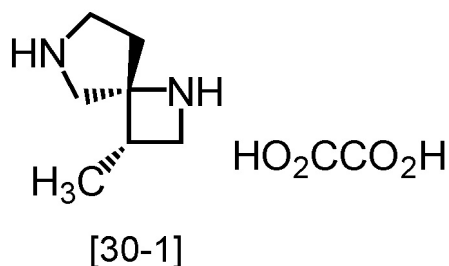
Атмосферу водорода заменяли на аргон, и смесь отфильтровывали через Celite (зарегистрированная торговая марка) с помощью воды (0,5 мл). Объединенные фильтраты упаривали досуха при пониженном давлении, получая Соединение (24 мг, 0,11 ммоль).

^1H ЯМР (600 МГц, D_2O , внутренний стандарт $\text{d}_4\text{-TMSP}$) δ 4,17 (дд, $J = 10,7, 8,8$ Гц, 1H), 3,99 (дд, $J = 14,2, 1,4$ Гц, 1H), 3,73 (д, $J = 14,2$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J = 10,7, 6,9$ Гц, 1H), 3,58 (ддд, $J = 12,7, 8,7, 4,2$ Гц, 1H), 3,48 (ддд, $J = 12,2, 9,8, 7,1$ Гц, 1H), 3,17 (д.кв.д, $J = 8,8, 7,3$ Гц, 6,9 Гц, 1H), 2,84 (дддд, $J = 15,1, 7,2, 4,2, 1,4$ Гц, 1H), 2,50 (дт, $J = 15,0, 9,3$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J = 7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, D_2O) δ 175,9, 78,0, 51,6, 51,1, 46,7, 37,8, 37,4, 16,6.

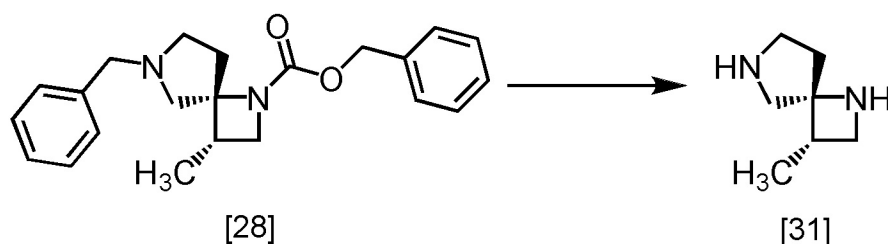
[Пример 38] Получение оксалата (3S,4R)-3-метил-1,6-дiazаспиро[3.4]октана (Соединение [30-1])

[Хим. 203]



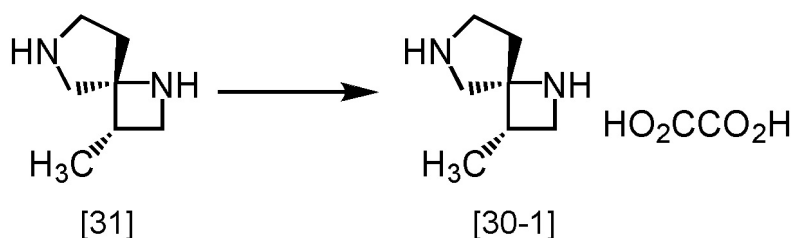
Стадия 1

[Хим. 204]



Смесь SR-ZMDB [28] (350 мг, 1,00 ммоль) и 10% палладий на угле (35 мг, содержание влаги 53,4 вес.%) в этаноле (3 мл) обрабатывали водородом (3 бар) при 50°C в течение 2 часов.

Стадия 2
[Хим. 205]



Атмосферу водорода заменяли на аргон. Реакционную смесь со Стадии 1 отфильтровывали через 0,2 мкм PTFE фильтр с помощью этанола (0,75 мл) и добавляли по каплям в перемешиваемый раствор щавелевой кислоты (100 мг, 1,10 ммоль) в этаноле (0,75 мл). Полученную смесь нагревали до 50-60°C в течение 5 минут, затем выдерживали при 20°C в течение 20 часов.

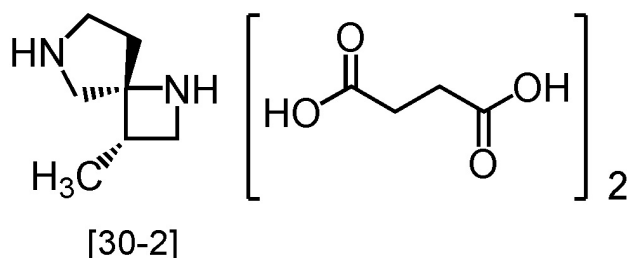
Смесь отфильтровывали, отфильтрованный осадок промывали этанолом (0,30 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C, получая Соединение [30-1] (205 мг, 0,947 ммоль).

¹H ЯМР (600 МГц, D₂O, внутренний стандарт d₄-TMSP) δ 4,17 (дд, J = 10,7, 8,8 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 14,2, 1,4 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,65 (дд, J = 10,7, 6,9 Гц, 1H), 3,58 (ддд, J = 12,7, 8,7, 4,2 Гц, 1H), 3,48 (ддд, J = 12,2, 9,8, 7,1 Гц, 1H), 3,17 (д.кв.д, J = 8,8, 7,3 Гц, 6,9 Гц, 1H), 2,84 (дддд, J = 15,1, 7,2, 4,2, 1,4 Гц, 1H), 2,50 (дт, J = 15,0, 9,3 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 7,3 Гц, 3H).

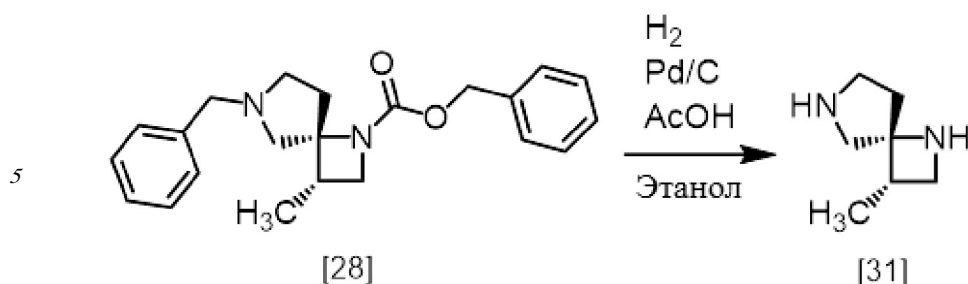
¹³C ЯМР (151 МГц, D₂O) δ 175,9, 78,0, 51,6, 51,1, 46,7, 37,8, 37,4, 16,6.

[Пример 39] Получение дисукцината (3S,4R)-3-метил-1,6-дiazаспирос[3.4]октана (Соединение [30-2])

[Хим. 206]



Стадия 1
[Хим. 207]

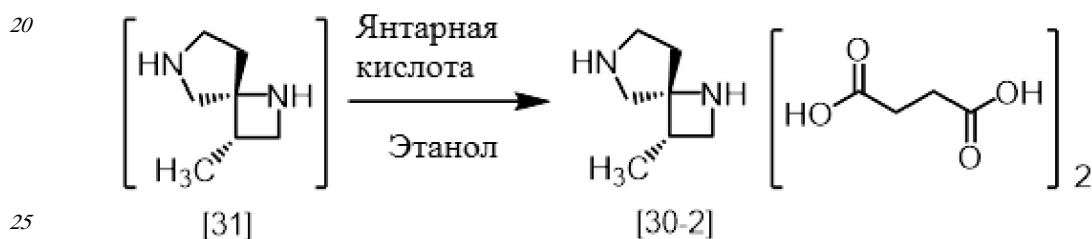


10 SR-ZMDB [28] (5,38 кг, 15,4 моль) растворяли в безводном этаноле (31,6 кг). Добавляли 10% палладий на угле (0,248 кг), затем ледяную уксусную кислоту (2,29 кг, 38,1 моль) и воду (0,284 кг). Реактор заполняли инертным газом в ходе нескольких циклов вакуумирования и заполнения азотом, затем заполняли водородом (2,8-3,1 бар) на 18 часов.

15 Давление стравливали и продували реактор азотом. Отфильтровывали катализатор через слой Celite (зарегистрированная торговая марка), насыщенный этанолом. Осадок на фильтре промывали этанолом (10 кг). Фильтрат упаривали до 30-35 л при пониженном давлении, получая сырой продукт [31].

Стадия 2

[Хим. 208]



25 Янтарную кислоту (4,261 кг, 36,08 моль) растворяли в безводном этаноле (49,7 кг). Добавляли примерно 5% сырого продукта [31] со Стадии 1. Когда начиналось выпадение продукта в осадок (с добавлением или без добавления затравочных кристаллов), добавляли остальной концентрат. Полученную смесь перемешивали 1 час при 20-25°C, затем 2 часа при температуре от -2 до 2°C.

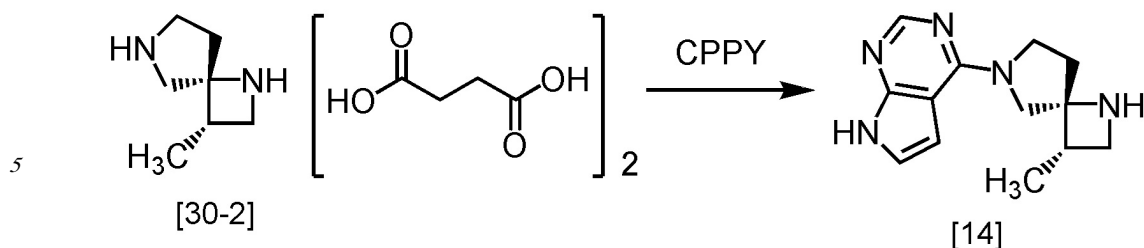
30 Продукт отфильтровывали и промывали холодным этанолом (2 x 13,7 кг). Продукт сушили при пониженном давлении, получая Соединение (5,143 кг, 14,19 моль) с чистотой по ВЭЖХ 99,3%.

35 ¹H ЯМР (600 МГц, D₂O, внутренний стандарт d₄-TMSP) δ 4,18 (дд, J = 10,7, 8,9 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 14,3, 1,4 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,64 (дд, J = 10,8, 6,8 Гц, 1H), 3,58 (ддд, J = 12,6, 8,6, 4,2 Гц, 1H), 3,47 (ддд, J = 12,3, 9,9, 7,1 Гц, 1H), 3,15 (ддд, J = 8,9, 7,3, 6,8 Гц, 1H), 2,84 (дддд, J = 15,1, 7,1, 4,3, 1,4 Гц, 1H), 2,56 – 2,47 (м, 9H), 1,28 (д, J = 7,3 Гц, 3H).

40 ¹³C ЯМР (151 МГц, D₂O) δ 182,8, 78,0, 51,6, 51,1, 46,8, 37,8, 37,6, 34,3, 16,6.

[Пример 40] Получение SR-MDOP (Соединение [14])

[Хим. 209]



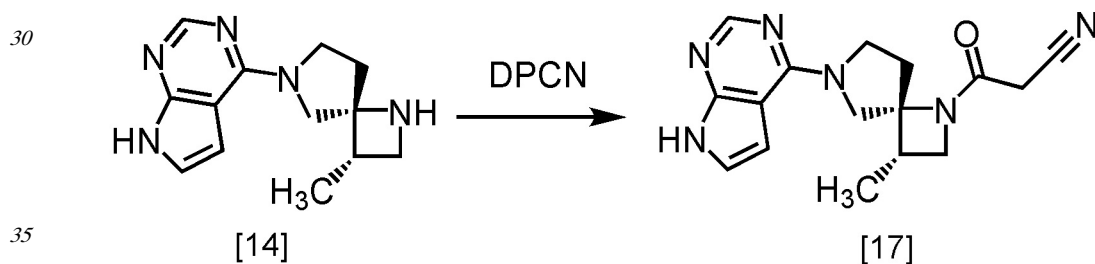
Смешивали CPPY [12] (1,697 кг, 11,05 моль) и Соединение [30-2] (4,000 кг, 11,04 моль) и добавляли расплавленный 2-метилпропан-2-ол (13,0 кг). Полученную суспензию
 10 нагревали до 28°C. Добавляли раствор фосфата калия (4,92 кг, 23,2 моль) в воде (13,0 кг) затем водный раствор гидроксида калия (45 вес.%, 5,5 кг, 44 моль). Реакционную смесь перемешивали при 40-50°C в течение 22 часов.

Добавляли толуол (16 л) и понижали температуру реакционной смеси до 20-30°C. Органический слой промывали смесью раствора хлорида натрия (насыщенный, 12,2
 15 кг) и водой (4,1 кг). Органический слой упаривали при пониженном давлении до объема не больше 16 л. Добавляли в реактор 2-метилпропан-2-ол (7,42 кг) и толуол (8 л), и смесь упаривали при пониженном давлении до объема не больше 16 л. Добавляли в остаток 2-метилпропан-2-ол (9,04 кг) и толуол (10 л). Полученную смесь фильтровали при 35-40°C и упаривали при пониженном давлении до объема не больше 16 л. Остаток
 20 нагревали до 45-50°C и добавляли толуол (16 л). Полученную смесь выдерживали при 45-50°C в течение 1 часа и упаривали при пониженном давлении до объема не больше 16 л. Толуол (16 л) добавляли в суспензию, которую далее выдерживали при 0-5°C больше 1 часа.

Выпавший осадок отфильтровывали и промывали толуолом (8 л) и гептаном (8 л).
 25 Полученный твердый продукт сушили при пониженном давлении при 50°C в течение 20 часов, получая SR-MDOP [14] (2,445 кг, 10,05 моль) с чистотой по ВЭЖХ 95,25%.

[Пример 41] Получение Соединение [17]

[Хим. 210]



Соединение [14] (2,38 кг, 9,78 моль) суспендировали в ацетонитриле (22,4 кг). Добавляли триэтиламин (98,8 г, 0,976 моль) и нагревали суспензию до 45-55°C. Добавляли раствор DPCN [18] (1,68 кг, 10,3 моль) в ацетонитриле (13,4 кг) в течение 1
 40 часа с помощью дополнительного количества ацетонитрила (2,2 кг). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов при 45-55°C.

Добавляли в реакционную смесь этанол (2 л), затем упаривали при пониженном давлении до объема не больше 24 л. Добавляли в остаток этанол (24 л) и нагревали раствор до 35-40°C. Полученный раствор фильтровали через тонкий фильтр с помощью этанола (2 л). Полученный прозрачный раствор упаривали при пониженном давлении до объема не больше 24 л. Этанол (24 л) добавляли в полученную суспензию. Суспензию упаривали при пониженном давлении до объема не больше 24 л. Добавляли этанол (4 л). Полученную суспензию упаривали при пониженном давлении до объема 19 л. Выдерживали полученную смесь для кристаллизации при 0-10°C в течение 2 часов.

Выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом (10 л). Продукт сушили при пониженном давлении 20 часов, получая этанольный сольват Соединения [17] (3,11 кг, 8,73 моль) с чистотой по ВЭЖХ 99,85%.

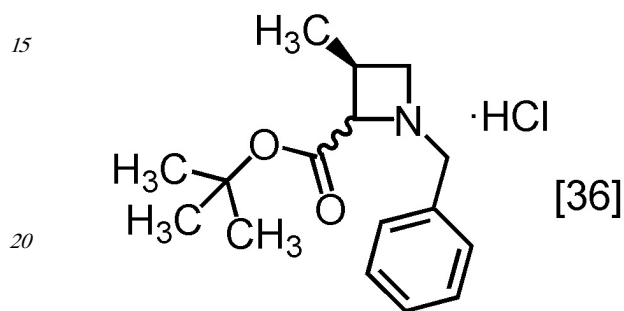
Добавляли в этанольный сольват Соединения [17] (3,10 кг) бутан-1-ол (43,7 кг).

Полученную смесь нагревали до 90-95°C и выдерживали 2 часа. Раствор охлаждали до 70-72°C. Через 1 час добавляли затравку Соединения [17] (14,6 г, 47,0 ммоль) и охлаждали до 8°C в течение 12 часов.

Выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре бутан-1-олом (5,2 кг) и этилацетатом (6 л). Полученный твердый продукт сушили при пониженном давлении при 55-65°C в течение 22 часов, получая Соединение [17] (2,46 кг, 7,93 моль) с чистотой по ВЭЖХ 99,91%.

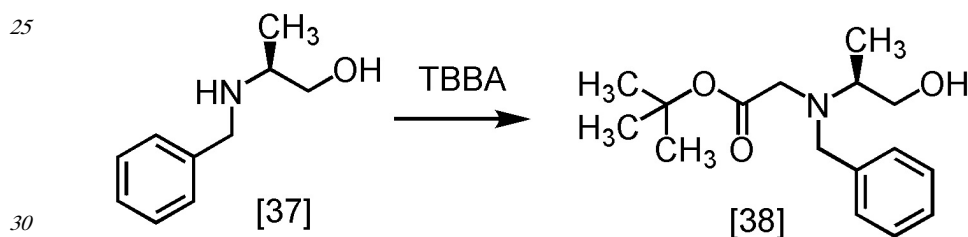
[Пример 42] Получение S-MAVB-НС (Соединение [36])

[Хим. 211]



Стадия 1

[Хим. 212]



Добавляли S-BAPO [37] (35,0 г, 212 ммоль) в воду (175 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. В полученную суспензию добавляли толуол (53 мл) и карбонат калия (32,2 г, 233 ммоль) при комнатной температуре. В полученный раствор по каплям добавляли TBVA (434,4 г, 223 ммоль) при комнатной температуре, затем использованную капельную воронку промывали толуолом (17 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 21 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли в реакционную смесь толуол (105 мл), смесь перемешивали и отделяли органический слой. Органический слой промывали водой (175 мл), водный слой отделяли и удаляли из органического слоя растворитель в вакууме. Толуол (105 мл) добавляли в остаток, и полученный толуольный раствор упаривали. Эту операцию повторяли еще два раза, получая толуольный раствор S-BVMO [38] (74,0 г, 212 ммоль теоретически). Полученный толуольный раствор S-BVMO [38] использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

Сырой продукт S-BVMO [38], который был получен по описанной выше методике, упаривали досуха и затем исследовали методами ЯМР и МС.

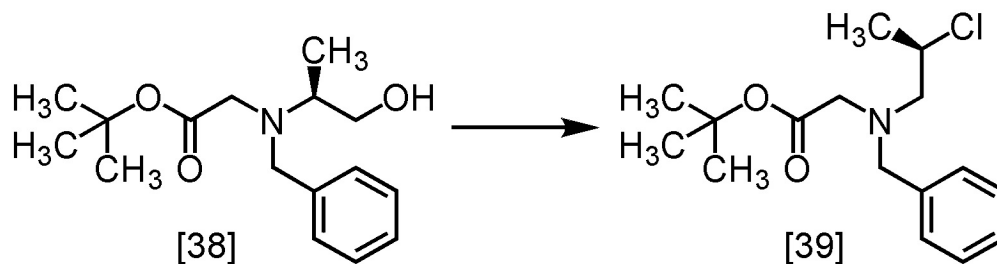
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,36-7,13 (5H, м), 4,26 (1H, дд, $J = 6,8, 3,9$ Гц), 3,72 (2H, дд, $J = 14,2, 6,8$ Гц), 3,47-3,38 (1H, м), 3,30-3,08 (3H, м), 2,79 (1H, секстет, $J = 6,8$ Гц), 1,35 (9H, с),

0,96 (3H, д, J = 6,8 Гц).

МС: m/z = 280 [M+H]⁺

Стадия 2

[Хим. 213]



В толуольный раствор S-BBMO [38] (74,0 г, 212 ммоль) добавляли толуол (200 мл), тетрагидрофуран (35 мл) и затем триэтиламин (25,7 г, 254 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. В полученную смесь по каплям добавляли метансульфонилхлорид (26,7 г, 233 ммоль) при 0°C, затем использованную капельную воронку промывали толуолом (10 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при 65°C в течение 22 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли в реакционную смесь водный раствор бикарбоната натрия (105 мл), затем смесь перемешивали и отделяли органический слой. Органический слой промывали водой (105 мл), водный слой отделяли и удаляли растворитель из органического слоя в вакууме. Толуол (105 мл) добавляли в остаток, и толуольный раствор упаривали. Эту операцию повторяли еще два раза, получая толуольный раствор R-BCAB [39] (75,3 г, 212 ммоль теоретически). Полученный толуольный раствор R-BCAB использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

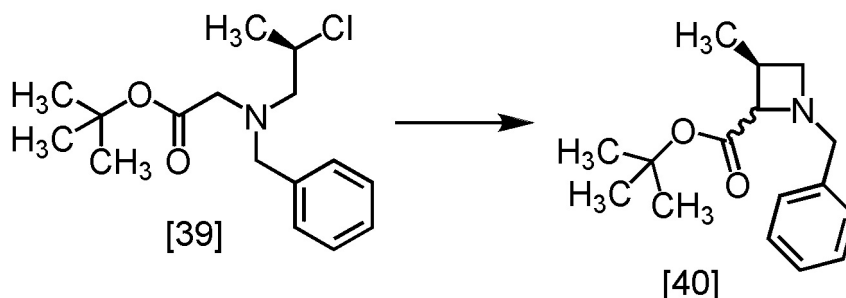
Сырой продукт R-BCAB, который был получен по описанной выше методике, упаривали досуха и затем исследовали методами ЯМР и МС.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7,28-7,11 (5H, м), 4,24-4,11 (1H, м), 3,80 (2H, д, J = 3,6 Гц), 3,24 (2H, д, J = 3,6 Гц), 2,98-2,78 (2H, м), 1,46-1,37 (12H, м).

МС: m/z = 298 [M+H]⁺

Стадия 3

[Хим. 214]



В толуольный раствор R-BCAB [39] (75,3 г, 212 ммоль) при комнатной температуре добавляли тетрагидрофуран (88,0 мл) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (42,0 мл) в атмосфере азота. В полученный раствор по каплям добавляли раствор лития бис(триметилсилил)амид/тетрагидрофуран (195 мл, 233 ммоль) при 0°C, затем использованную капельную воронку промывали тетрагидрофураном (17,0 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь

перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры. Добавляли в реакционную смесь воду (175 мл) и толуол (175 мл), затем смесь перемешивали и отделяли органический слой. Полученный органический слой промывали водным раствором хлорида аммония (175 мл) и затем водой (175 мл), и удаляли растворитель из органического слоя в вакууме. Этилацетат (175 мл) добавляли в остаток, и полученный этилацетатный раствор упаривали. Эту операцию повторяли еще два раза, получая этилацетатный раствор S-MAVB [40] (66,5 г, 212 ммоль теоретически). Полученный этилацетатный раствор S-MAVB использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

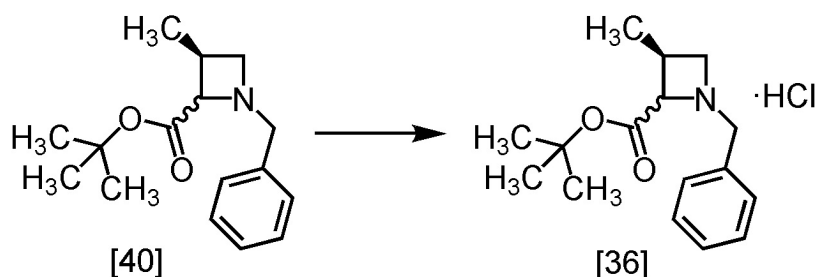
Сырой продукт S-MAVB [40], который был получен по описанной выше методике, упаривали досуха и затем исследовали методами ЯМР и МС.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7,28-7,25 (10H, м), 3,75 (1H, д, J = 12,7 Гц), 3,68 (1H, д, J = 1,4 Гц), 3,66 (1H, д, J = 6,7 Гц), 3,46 (2H, д, J = 12,7 Гц), 3,30-3,17 (2H, м), 2,95 (1H, дд, J = 6,2, 1,2 Гц), 2,77 (1H, дд, J = 6,1, 2,2 Гц), 2,65-2,55 (1H, м), 2,48-2,40 (2H, м), 1,35 (9H, с), 1,35 (9H, с), 1,12 (3H, д, J = 7,2 Гц), 1,09 (3H, д, J = 6,2 Гц).

МС: m/z = 262 [M+H]⁺

Стадия 4

[Хим. 215]



В полученный этилацетатный раствор S-MAVB [40] (66,5 г, 212 ммоль теоретически) добавляли этилацетат (175 мл) и активированный уголь (3,5 г) в атмосфере азота, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Активированный уголь удаляли фильтрованием, осадок на фильтре промывали этилацетатом (175 мл). Промывные растворы добавляли в фильтрат. В раствор добавляли кристалл S-MAVB-НС (17,5 мг), который был получен по описанной в настоящем тексте методике, при 0°C, и затем прикапывали 4М раствор хлороводорода в этилацетате (53,0 мл, 212 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 17 часов, выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали этилацетатом (70 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили в вакууме, получая S-MAVB-НС [36] (48,3 г, 162 ммоль, выход: 76,4 %).

S-MAVB-НС [36], который был получен по описанной выше методике, исследовали методом ЯМР, МС и определяли содержание Cl.

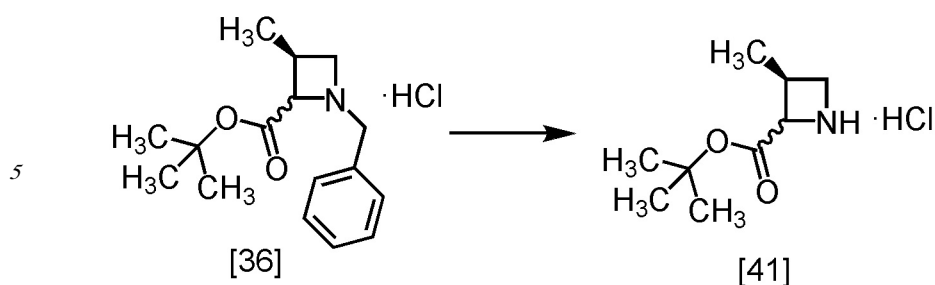
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 11,08 (1H, ушир.с), 10,94 (1H, ушир.с), 7,52-7,42 (10H, м), 5,34 (1H, т, J = 8,4 Гц), 4,90 (1H, ушир.с), 4,45-4,10 (5H, м), 3,92-3,49 (3H, ушир.м), 3,10-2,73 (2H, ушир.м), 1,35 (9H, с), 1,29 (9H, с), 1,24 (3H, д, J = 6,7 Гц), 1,17 (3H, д, J = 7,4 Гц).

МС: m/z = 262 [M+H-Cl]⁺

Содержание Cl (ионообменная хроматография): 11,9% (теоретически: 11,9%).

[Пример 43] Получение S-MAVB-НС (Соединение [41])

[Хим. 216]



В раствор S-MABB-НС [36] (5,0 г, 16,8 ммоль) в метаноле (15,0 мл) добавляли 5% палладий на угле (производство Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., PH type, 54,1% содержание воды, 1,0 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный сосуд заполняли водородом, реакционную смесь перемешивали под давлением водорода 0,4 МПа при комнатной температуре в течение 12 часов, заменяли водород в реакционном сосуде на азот и удаляли 5% палладий на угле фильтрованием.

15 Реакционный сосуд и 5% палладий на угле промывали метанолом (10 мл). Промывные растворы добавляли в фильтрат, получая метанольный раствор S-МАСВ-НС [41] (24,8 г, 16,8 ммоль теоретически). Полученный метанольный раствор S-МАСВ-НС [41] использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

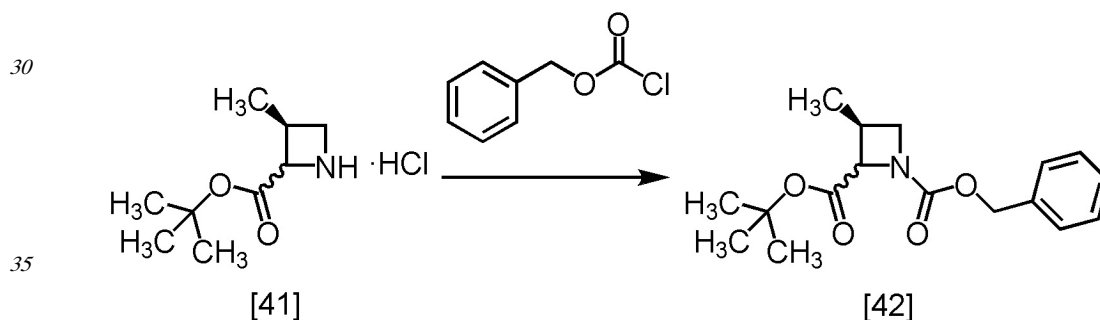
Сырой продукт S-МАСВ-НС [41], который был получен по описанной выше методике, упаривали досуха и затем исследовали методами ЯМР и МС.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,60 (ушир.с, 1H), 4,97 (д, 1H, $J = 9,2$ Гц), 4,61 (д, 1H, $J = 8,4$ Гц), 4,01 (дд, 1H, $J = 10,0, 8,4$ Гц), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,54 (дд, 1H, $J = 9,6, 8,4$ Гц), 3,35 (дд, 1H, $J = 10,0, 6,0$ Гц), 3,15-3,03 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,47 (с, 9H), 1,22 (д, 3H, $J = 6,8$ Гц), 1,14 (д, 3H, $J = 7,2$ Гц).

МС: $m/z = 172$ $[M+H]^+$ (свободная форма).

[Пример 44] Получение S-ZМАВ (Соединение [42])

[Хим. 217]



В метанольный раствор S-МАСВ-НС [41] (24,8 г, 16,8 ммоль теоретически) по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,8 г, 36,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота, затем использованную капельную воронку промывали тетрагидрофураном (2,5 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. В результирующую реакционную смесь по каплям добавляли бензилхлорформиат (3,0 г, 17,6 ммоль) при 0°C, затем использованную капельную воронку промывали тетрагидрофураном (2,5 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь.

45 Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем растворитель удаляли в вакууме. Добавляли в остаток толуол (25,0 мл) и водный раствор лимонной кислоты (25,0 мл), затем смесь перемешивали, органический слой отделяли. Полученный органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия (25,0 мл) и затем

водой (25,0 мл), и удаляли растворитель из органического слоя в вакууме. Толуол (15,0 мл) добавляли в остаток, и полученный толуольный раствор упаривали. Эту операцию повторяли еще раз, получая толуольный раствор S-ZMAB [42] (6,9 г, 16,8 ммоль теоретически). Полученный толуольный раствор S-ZMAB [42] использовали на

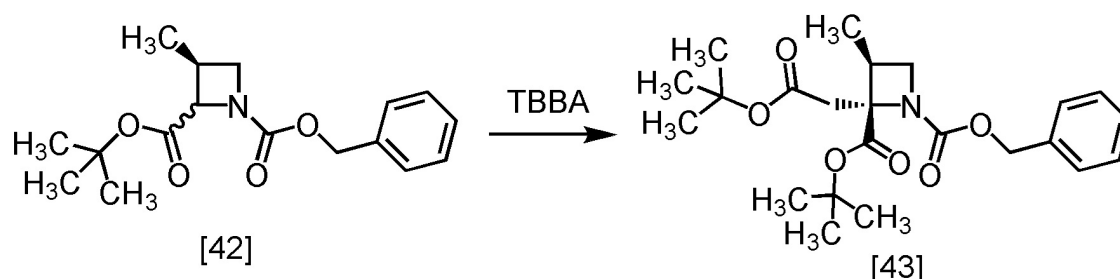
Сырой продукт S-ZMAB [42], который был получен по описанной выше методике, упаривали досуха и затем исследовали методами ЯМР и МС.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,38-7,28 (м, 10H), 5,16-5,04 (м, 4H), 4,60 (д, 1H, $J = 9,2$ Гц), 4,18-4,12 (м, 2H), 4,04 (т, 1H, $J = 8,6$ Гц), 3,66 (дд, 1H, $J = 7,6, 7,2$ Гц), 3,50 (дд, 1H, $J = 8,0, 5,2$ Гц), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 1,43 (ушир.с, 18H), 1,33 (д, 3H, $J = 6,5$ Гц), 1,15 (д, 3H, $J = 7,2$ Гц).

МС: $m/z = 328^+$

[Пример 45] Получение RS-ZMBB (Соединение [43])

[Хим. 218]



В толуольный раствор S-ZMAB [42] (6,9 г, 16,8 ммоль) добавляли тетрагидрофуран (15,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор лития бис(триметилсилил)амид/тетрагидрофуран (14,7 мл, 17,6 ммоль) в толуольный раствор при -70°C . Использованную капельную воронку промывали тетрагидрофураном (2,5 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 6 часов, затем по каплям добавляли в реакционную

смесь раствор TBBA (3,4 г, 17,6 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) при -70°C . Использованную капельную воронку промывали тетрагидрофураном (2,5 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли водный раствор хлорида аммония (25 мл) и толуол (25 мл), смесь перемешивали, органический слой отделяли. Полученный органический слой промывали водным раствором лимонной кислоты (25 мл x 2), водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и затем водой (25 мл), и удаляли растворитель из органического слоя в вакууме. Ацетонитрил (15 мл) добавляли в остаток, и полученный ацетонитрильный раствор упаривали. Эту операцию повторяли еще два раза.

Ацетонитрил (15 мл) и активированный уголь (0,25 г) добавляли в остаток, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Активированный уголь удаляли фильтрованием, и реакционную колбу и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (10 мл). Промывные растворы добавляли в фильтрат и упаривали фильтрат в вакууме, получая ацетонитрильный раствор RS-ZMBB [43] (13,2 г, 16,8 ммоль теоретически). Полученный ацетонитрильный раствор RS-ZMBB [43] использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

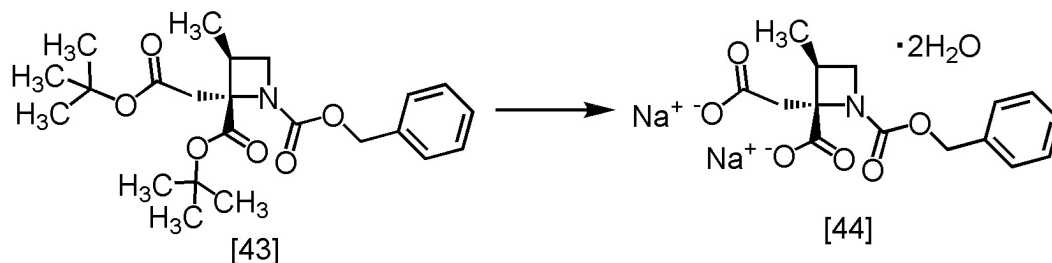
Сырой продукт RS-ZMBB [43], который был получен по описанной выше методике, упаривали досуха и затем исследовали методами ЯМР и МС.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,38-7,29 (м, 5H), 5,09-4,96 (м, 2H), 3,91 (т, 0,4H, $J = 8,0$ Гц), 3,79 (т, 0,6H, $J = 8,0$ Гц), 3,55 (т, 0,4H, $J = 7,2$ Гц), 3,46 (т, 0,6H, $J = 7,5$ Гц), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,83-2,72 (м, 2H), 1,38 (ушир.с, 9H), 1,37 (ушир.с, 3,6H), 1,34 (ушир.с, 5,4H), 1,12-1,09 (м, 3H).

МС: $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Пример 46] Получение RS-ZMAA-DN $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Соединение [44])

[Хим. 219]



В полученный ацетонитрильный раствор RS-ZMBB [43] (13,2 г, 16,8 ммоль теоретически) добавляли ацетонитрил (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли в раствор моногидрат п-толуолсульфокислоты (6,4 г, 33,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, по каплям добавляли в реакционную смесь воду (7,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 4 моль/л водный раствор гидроксида натрия (17,6 мл, 70,5 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа, по каплям добавляли ацетонитрил (75 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 3 часов. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре и промывали смесью ацетонитрил: вода = 4 : 1 (10 мл) и затем ацетонитрилом (10 мл). Полученный влажный твердый продукт сушили в вакууме, получая RS-ZMAA-DN $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [44] (5,2 г, 13,4 ммоль, выход: 85,4%).

RS-ZMAA-DN $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [44], который был получен по описанной выше методике, анализировали методами ЯМР, МС, определяли содержание Na и содержание воды.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,32-7,22 (м, 5H), 4,97 (д, 1H, $J = 12,7$ Гц), 4,84 (д, 1H, $J = 12,7$ Гц), 3,79 (т, 1H, $J = 8,0$ Гц), 3,29 (д, 1H, $J = 14,8$ Гц), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,07 (д, 3H, $J = 6,9$ Гц).

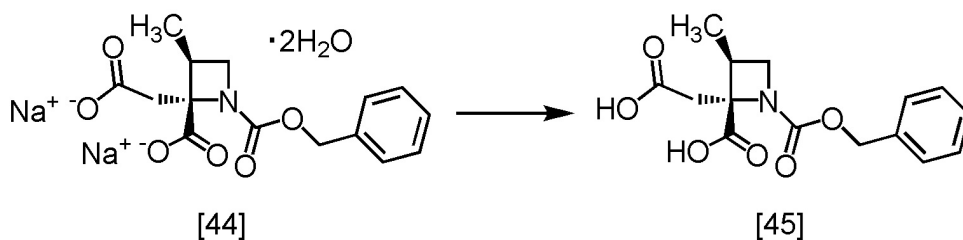
МС: $m/z = 352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (безводный).

Содержание Na (ионообменная хроматография): 13,3% (после корректировки на содержание воды) (13,1% теоретически).

Содержание воды (метод Карла Фишера): 9,8% (9,3% теоретически).

[Пример 47] Получение RS-ZMAA (Соединение [45])

[Хим. 220]



В 1 моль/л соляную кислоту (180 мл) добавляли RS-ZMAA-DN•2H₂O [44] (30 г, 77,5 ммоль) и ацетонитрил (60 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 15 минут. Добавляли в реакционную смесь этилацетат (240 мл), смесь перемешивали, органический слой отделяли. Органический слой промывали 10%-ным раствором хлорида натрия (60 мл х 2). Органический слой перемешивали с сульфатом магния (6 г), сульфат магния удаляли фильтрованием и промывали осадок на фильтре этилацетатом (60 мл). Фильтрат и промывные растворы объединяли и удаляли растворитель в вакууме. Тетрагидрофуран (240 мл) добавляли в остаток и упаривали полученный тетрагидрофурановый раствор. Эту операцию повторяли еще два раза. Тетрагидрофуран (60 мл) добавляли в остаток, получая тетрагидрофурановый раствор RS-ZMAA [45]. Полученный тетрагидрофурановый раствор RS-ZMAA [45] использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

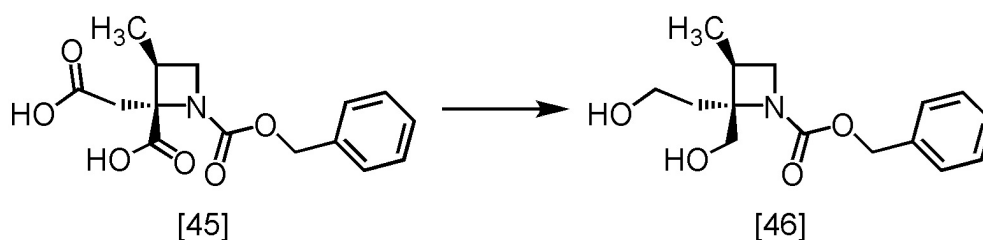
RS-ZMAA [45], который был получен по описанной выше методике, исследовали методами ЯМР и МС.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 7,35-7,28 (м, 5H), 5,06-4,94 (м, 2H), 3,86 (дт, 1H, J = 48,4, 7,9 Гц), 3,50 (дт, 1H, J = 37,9, 7,4 Гц), 3,16-3,02 (ушир.м, 1H), 2,91-2,77 (ушир.м, 2H), 1,08 (д, 3H, J = 6,9 Гц).

МС: m/z = 308 [M+H]⁺

[Пример 48] Получение RS-ZMOO (Соединение [46])

[Хим. 221]



В тетрагидрофурановый раствор RS-ZMAA [45] (25,8 ммоль теоретически) добавляли тетрагидрофуран (50 мл) в атмосфере азота. Комплексный эфират трехфтористого бора (4,40 г) по каплям добавляли при температуре от 0°C до 5°C. И использованную капельную воронку промывали тетрагидрофураном (5 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. В реакционную смесь по каплям добавляли 1,2 моль/л раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (43,0 мл) при температуре от 0°C до 5°C, и реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до 5°C в течение примерно 30 минут, затем дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь по каплям добавляли 1,2 моль/л раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (21,1 мл) при температуре от 0°C до 5°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания по каплям добавляли в реакционную смесь воду (40 мл) при температуре от 0°C до 15°C. В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (5,42 г) при температуре от 0°C до 15°C. Оставшийся в емкости бикарбонат натрия смывали водой (10 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли толуол (50 мл), и реакционную смесь перемешивали дополнительно. Органический слой отделяли. Полученный органический слой промывали 10%-ным раствором хлорида натрия (20 мл х 1), смесью (х 3) 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и 10%-ного раствора хлорида натрия (20 мл), смесью (х 1) 5%-ного водного раствора гидросульфата

калия (10 мл) и 10%-ного раствора хлорида натрия (10 мл), и затем 10%-ным раствором хлорида натрия (20 мл х 2). Органический слой перемешивали с сульфатом магния (8,9 г), удаляли сульфат магния фильтрованием и промывали осадок на фильтре толуолом (20 мл). Промывные растворы добавляли в фильтрат и упаривали фильтрат в вакууме. В остаток от упаривания добавляли толуол (80 мл). Раствор упаривали в вакууме и добавляли толуол (15 мл), получая толуольный раствор RS-ZMOO [46]. Полученный толуольный раствор RS-ZMOO [46] использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

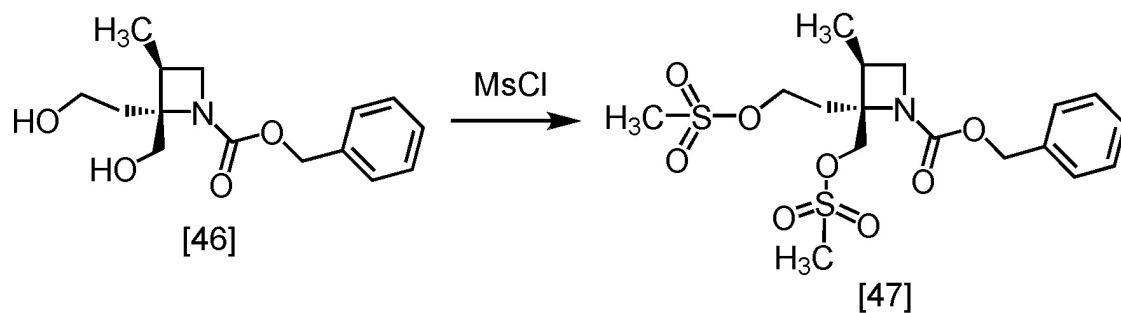
RS-ZMOO [46], который был получен по описанной выше методике, исследовали методами ЯМР и МС.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,39-7,30 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,15-4,01 (ушир.м, 2H), 3,83-3,73 (ушир.м, 3H), 3,48 (дд, 1H, $J = 8,3, 6,4$ Гц), 2,59-2,50 (ушир.м, 1H), 2,46-2,40 (ушир.м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,14 (д, 3H, $J = 7,2$ Гц).

МС: $m/z = 280$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Пример 49] Получение RS-ZMSS (Соединение [47])

[Хим. 222]



В толуольный раствор RS-ZMOO [46] (23,7 ммоль теоретически) добавляли толуол (55 мл) в атмосфере азота. По каплям добавляли триэтиламин (5,27 г) при температуре от -10°C до 10°C , использованную капельную воронку промывали толуолом (1,8 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. В полученную реакционную смесь по каплям добавляли метансульфонилхлорид (5,69 г) при температуре от -10°C до 10°C , затем использованную капельную воронку промывали толуолом (1,8 мл), и промывные растворы добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до 10°C в течение примерно 2 часов и затем добавляли воду (28 мл) по каплям при температуре от 0°C до 20°C . Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до 20°C в течение примерно 30 минут, органический слой отделяли. Полученный органический слой промывали два раза 10%-ным раствором хлорида натрия (18 мл). Органический слой перемешивали с сульфатом магния (2,75 г), удаляли сульфат магния фильтрованием и промывали осадок на фильтре толуолом (18 мл). Промывные растворы добавляли в фильтрат и удаляли растворитель из фильтрата в вакууме. В остаток от упаривания добавляли толуол до 18 мл, получая толуольный раствор RS-ZMSS [47]. Полученный толуольный раствор RS-ZMSS [47] использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

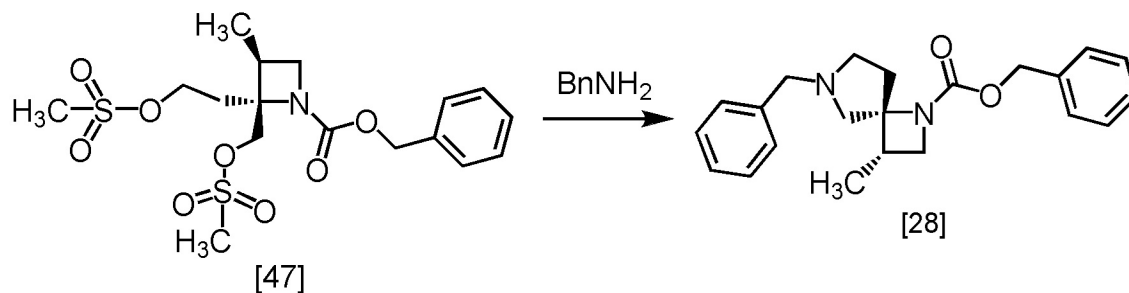
RS-ZMSS [47], который был получен по описанной выше методике, исследовали методами ЯМР и МС.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,37-7,27 (ушир.м, 5H), 5,10-4,98 (м, 2H), 4,58-4,22 (ушир.м, 4H), 3,84 (дт, 1H, $J = 45,6, 8,1$ Гц), 3,48-3,33 (ушир.м, 1H), 3,17-3,10 (м, 6H), 2,81-2,74 (ушир.м, 1H), 2,22-2,12 (м, 2H).

МС: $m/z = 436 [M+H]^+$

[Пример 50] Получение SR-ZMDB (Соединение [28])

[Хим. 223]



В толуольный раствор RS-ZMSS [47] (23,7 ммоль теоретически) добавляли толуол (55 мл) в атмосфере азота, по каплям добавляли бензиламин (17,8 г) при комнатной температуре, использованную капельную воронку промывали толуолом (9,2 мл) и добавляли промывные растворы в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 1 часа при температуре от 55°C до 65°C в течение примерно 3 часов, и затем при температуре от 70°C до 80°C в течение 6 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, по каплям добавляли 10%-ный раствор NaCl (28 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре примерно 30 минут. Добавляли в реакционную смесь толуол (37 мл), смесь перемешивали, органический слой отделяли. Полученный органический слой промывали смесью (х 2) 10%-ного раствора хлорида натрия (18 мл) и уксусной кислоты (2,84 г), затем 10%-ным раствором хлорида натрия (11 мл х 1). Растворитель из органического слоя удаляли в вакууме до половины объема и добавляли в остаток от упаривания уксусный ангидрид (1,45 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали примерно 3 часа. В реакционную смесь добавляли по каплям раствор гидросульфата калия (3,87 г) и воду (92 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали, водный слой отделяли. Полученный водный слой промывали толуолом (18 мл), добавляли в водный слой толуол (73 мл) и бикарбонат натрия (6,56 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивали. Органический слой отделяли и промывали 10%-ным раствором хлорида натрия (11 мл). Органический слой перемешивали с сульфатом магния (2,75 г) и удаляли сульфат магния фильтрованием. Осадок на фильтре промывали толуолом (18 мл), промывные растворы добавляли в фильтрат и затем упаривали фильтрат в вакууме. Толуол (44 мл) добавляли в остаток от упаривания, получая толуольный раствор SR-ZMDB [28]. Полученный толуольный раствор SR-ZMDB [28] использовали на следующей стадии, считая выход равным 100%.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,35-7,20 (м, 10H), 5,08 (д, 2H, $J = 23,6$ Гц), 3,94 (кв, 1H, $J = 7,9$ Гц), 3,73-3,42 (ушир.м, 2H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,05 (дд, 1H, $J = 19,7, 9,5$ Гц), 2,79 (дт, 1H, $J = 69,6, 6,1$ Гц), 2,57-2,32 (ушир.м, 4H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,09 (д, 3H, $J = 6,9$ Гц).

МС: $m/z = 351 [M+H]^+$

Промышленная применимость

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве промежуточных соединений для синтеза Соединения А (Соединение [17]). Описанные в настоящем изобретении способы обеспечивают стабильное получение Соединения А (Соединение [17]) с хорошей химической и оптической чистотой. Описанные в настоящем изобретении способы обеспечивают стабильное получение Соединения А (Соединение [17]) с хорошим выходом и могут также применяться для

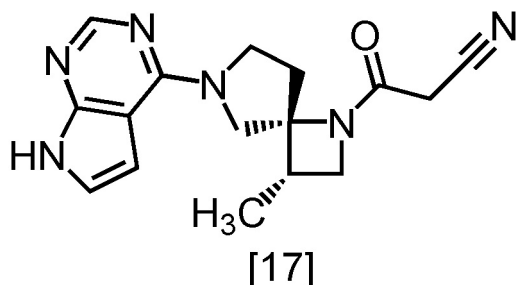
крупномасштабного промышленного синтеза. Описанные в настоящем изобретении способы получения промежуточных соединений для синтеза Соединения А (Соединение [17]) обеспечивают стабильное получение RR-MDDO и SR-MDBN-DSU, промежуточных соединений для синтеза Соединения А (Соединение [17]), с хорошей химической и

5

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения, имеющего формулу [17]:

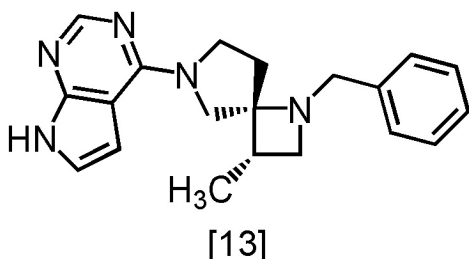
10



15

или его соли с использованием соединения, имеющего формулу [13]:

20

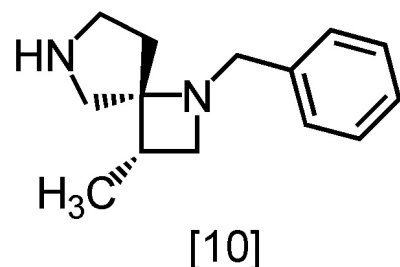


25

или его соли, включающий следующие стадии, на которых:

(1) соединение, имеющее формулу [10]:

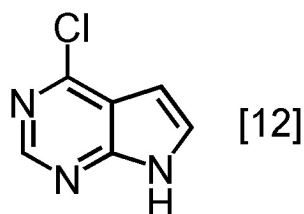
30



35

или его соль с органической кислотой вводят в реакцию с соединением, имеющим формулу [12]:

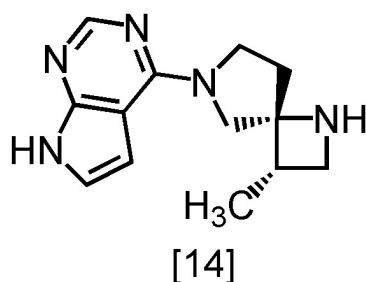
40



с получением соединения, имеющего формулу [13], или его соли,

(2) из соединения, имеющего формулу [13], или его соли удаляют бензил с получением соединения, имеющего формулу [14]:

45



или его соли, и

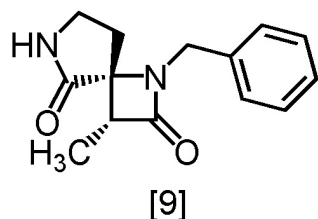
10 (3) осуществляют цианоацетилирование соединения, имеющего формулу [14], или его соли с получением соединения, имеющего формулу [17], или его соли.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий стадию, на которой к соединению, имеющему формулу [10], добавляют органическую кислоту с получением соли соединения, имеющего формулу [10], с органической кислотой.

15 3. Способ по п. 1 или 2, где соль с органической кислотой представляет собой дисукцинат, оксалат или гемиоксалат.

4. Способ по п. 1 или 2, где соль с органической кислотой представляет собой гемиоксалат.

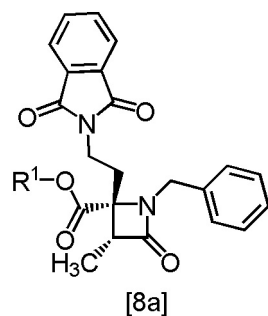
5. Способ по любому из пп. 1-4, дополнительно включающий стадию, на которой
20 восстанавливают соединение, имеющее формулу [9]:



с получением соединения, имеющего формулу [10], или его соли с органической кислотой.

6. Способ по п. 5, где восстановление проводят в присутствии кислоты и литий
30 алюминийгидрида.

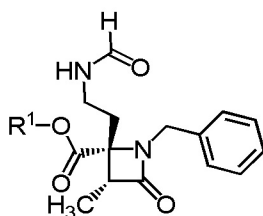
7. Способ по п. 5 или 6, дополнительно включающий стадию, на которой из соединения, имеющего формулу [8a], удаляют фталоил:



где R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил или бензил;

с получением соединения, имеющего формулу [9].

8. Способ по п. 5 или 6, дополнительно включающий стадию, на которой из
45 соединения, имеющего формулу [16a], удаляют формил:

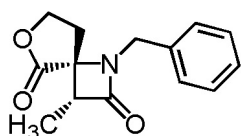


[16a]

где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил или бензил;

с получением соединения, имеющего формулу [9].

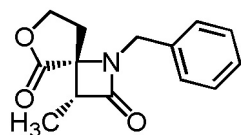
9. Способ по п. 7, дополнительно включающий стадию, на которой соединение, имеющее формулу [7]:



[7]

вводят в реакцию с фталимидом калия с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [8a].

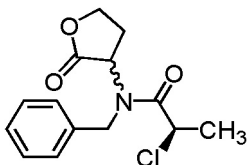
10. Способ по п. 8, дополнительно включающий стадию, на которой соединение, имеющее формулу [7]:



[7]

вводят в реакцию с диформиламидом натрия с последующей этерификацией с получением соединения, имеющего формулу [16a].

11. Способ по п. 9 или 10, дополнительно включающий стадию, на которой соединение, имеющее формулу [6]:

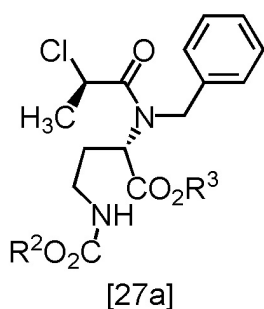


[6]

вводят в реакцию с основанием с получением соединения, имеющего формулу [7].

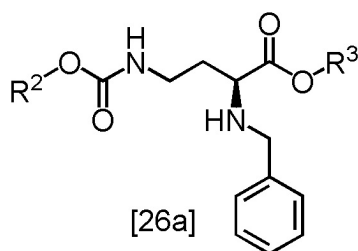
12. Способ по п. 11, где основание представляет собой гексаметилдисилазид лития.

13. Способ по п. 5, дополнительно включающий стадию, на которой осуществляют циклизацию соединения, имеющего формулу [27a]:

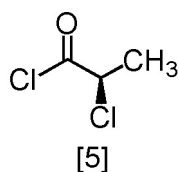


10 где R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой метил, этил или бензил;
с получением соединения, имеющего формулу [9].

14. Способ по п. 13, дополнительно включающий стадию, на которой соединение, имеющее формулу [26a]:

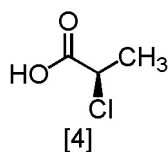


где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;
или его соль вводят в реакцию с соединением, имеющим формулу [5]:



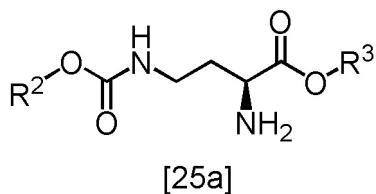
в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу [27a].

30 15. Способ по п. 14, дополнительно включающий стадию, на которой соединение, имеющее формулу [4]:



вводят в реакцию с хлорирующим агентом с получением соединения, имеющего формулу [5].

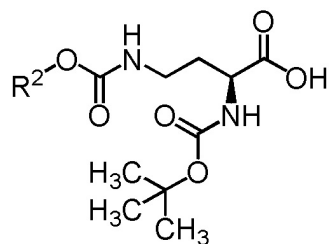
16. Способ по п. 14 или 15, дополнительно включающий стадию, на которой соединение, имеющее формулу [25a]:



где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;

или его соль вводят в реакцию с бензальдегидом с получением соединения, имеющего формулу [26a], или его соли.

17. Способ по п. 16, дополнительно включающий стадию, на которой осуществляют этерификацию соединения, имеющего формулу [24a]:

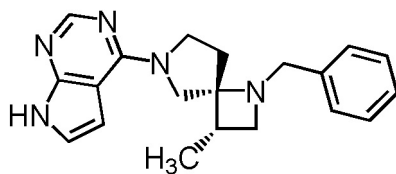


[24a]

где R^2 имеет указанное выше значение;

или его соли с получением соединения, имеющего формулу [25a], или его соли.

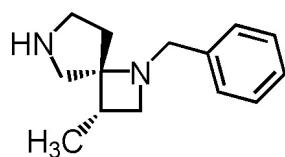
18. Соединение, имеющее формулу [13]:



[13]

или его соль.

19. Соединение, имеющее формулу [10]:



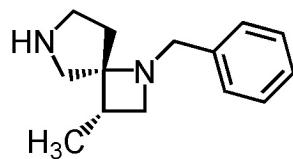
[10]

или его соль с органической кислотой.

20. Соединение по п. 19, представляющее собой соль с органической кислотой, где соль представляет собой дисукцинат, оксалат или гемиоксалат.

21. Соединение по п. 19, представляющее собой соль с органической кислотой, где соль представляет собой гемиоксалат.

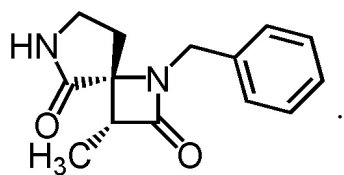
22. Кристаллическая форма дисукцината соединения, имеющего формулу [10]:



[10]

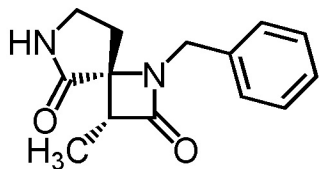
имеющая спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один пик со значением дифракционного угла $(2\theta) = 4,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$ или $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$, при анализе с применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

23. Соединение, имеющее формулу [9]:



[9]

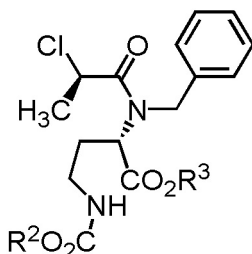
24. Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу [9]:



[9]

имеющая спектр порошковой рентгеновской дифракции, содержащий по меньшей мере один пик со значением дифракционного угла $(2\theta) = 10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$ или $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, при анализе с применением $\text{CuK}\alpha$ излучения.

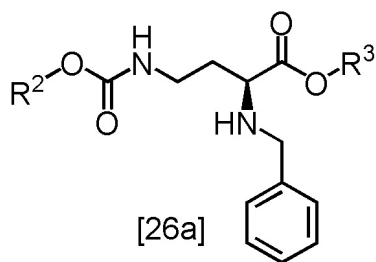
25. Соединение, имеющее формулу [27a]:



[27a]

где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения.

26. Соединение, имеющее формулу [26a]:

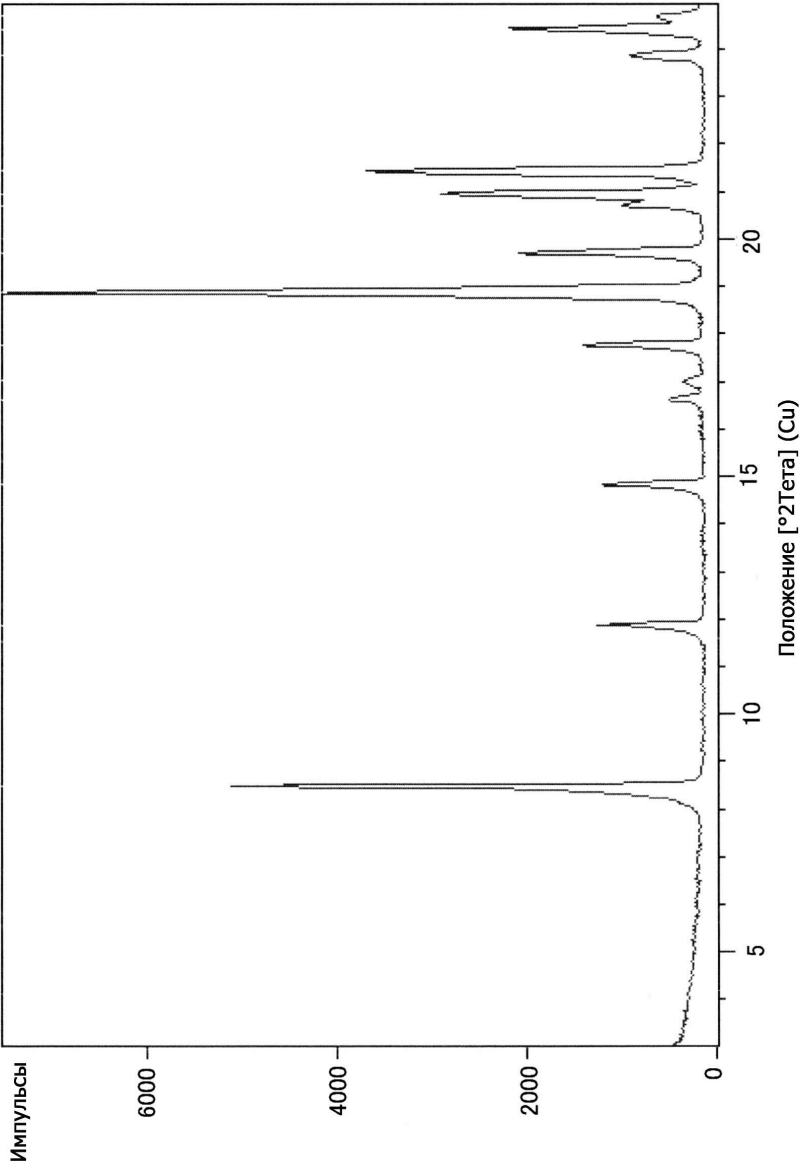


[26a]

где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения;
или его соль.

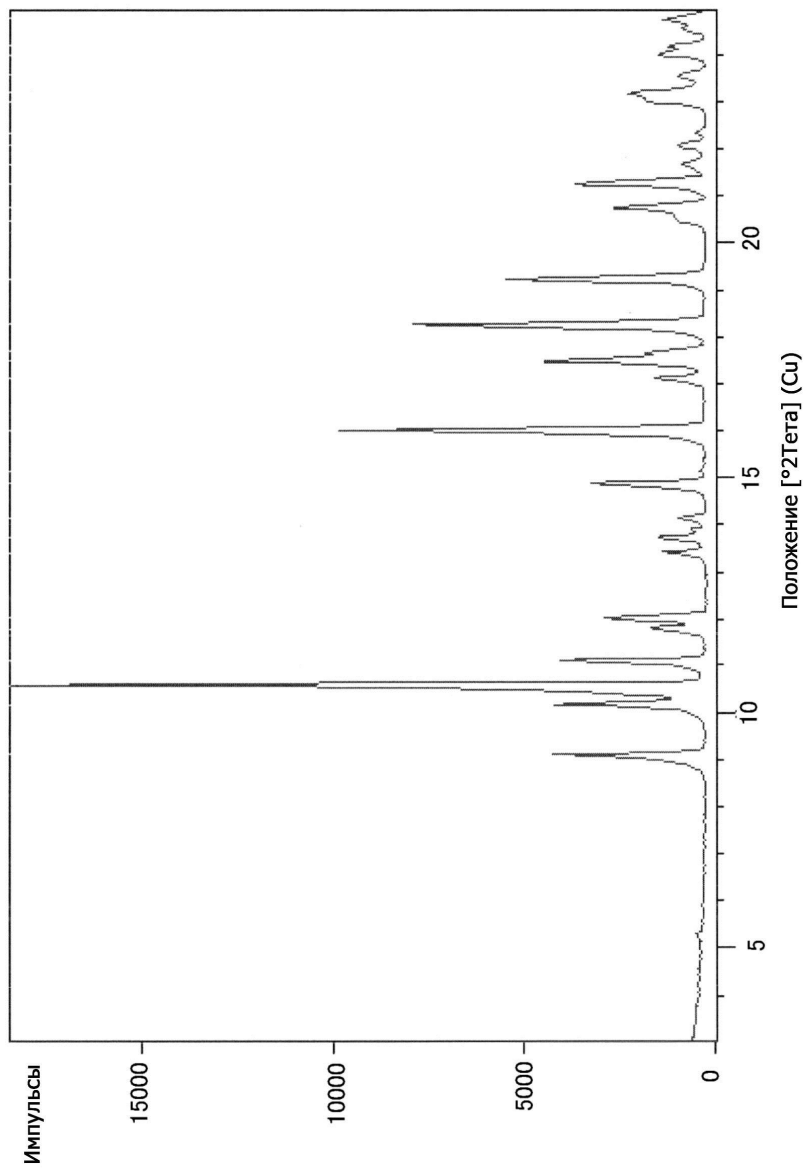
1

1/15

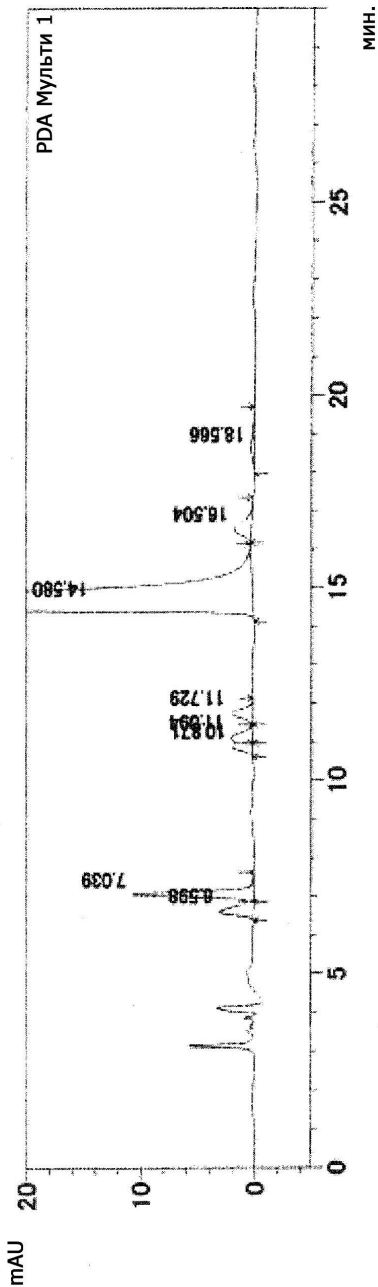


Фиг. 1

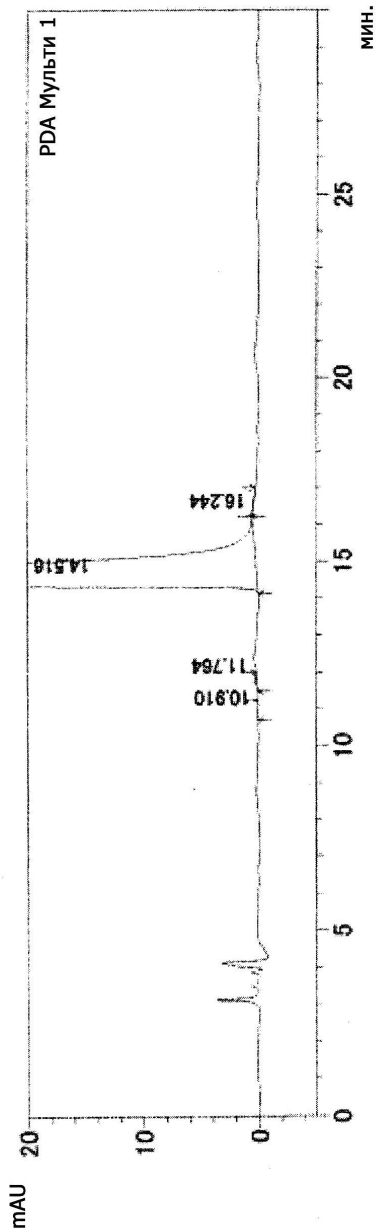
2



Фиг. 2

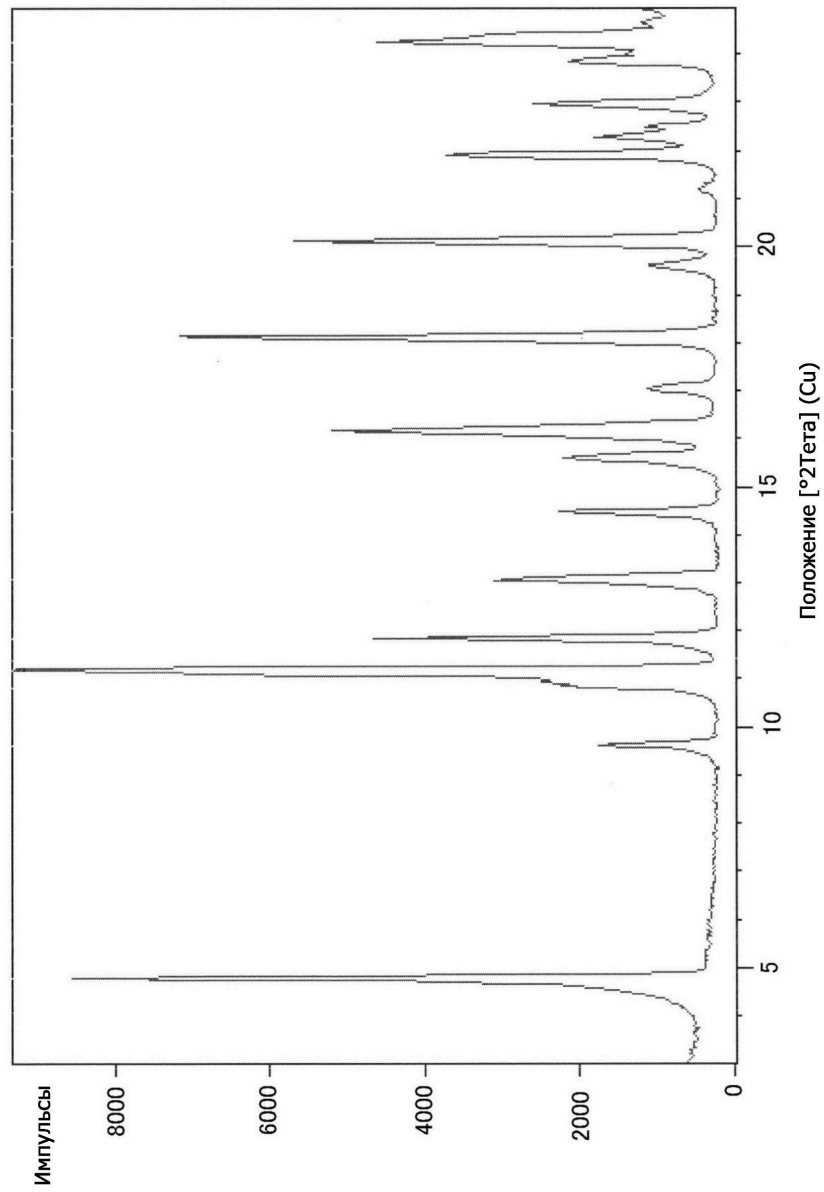


Фиг. 3

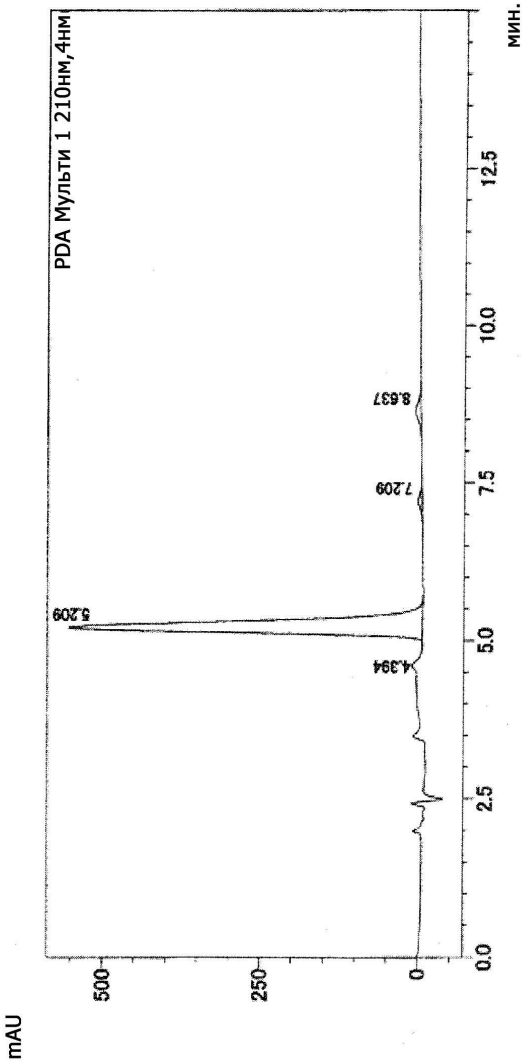


ФИГ. 4

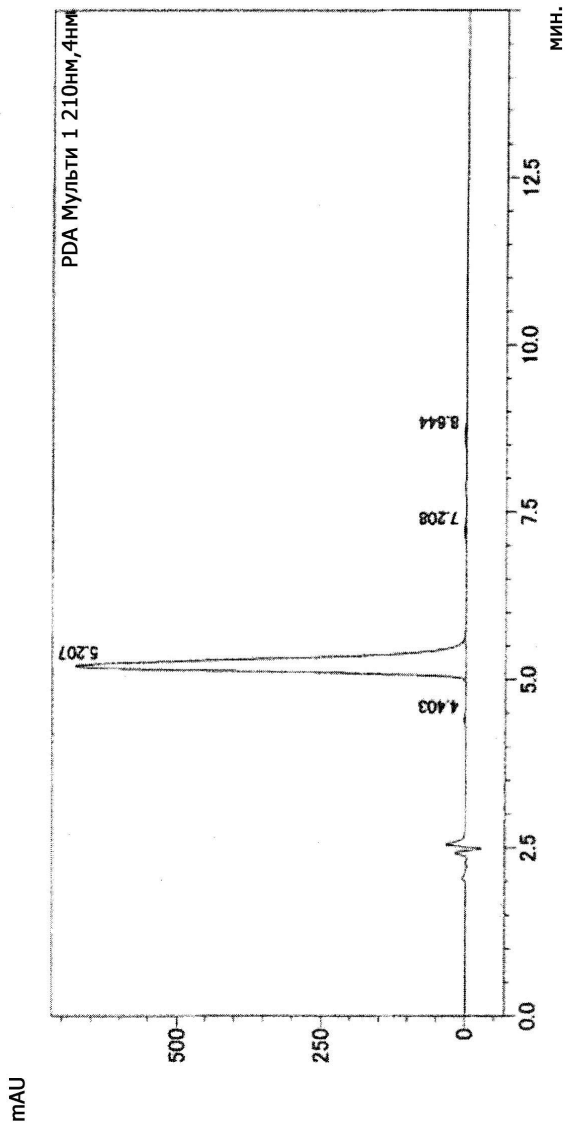
5/15



Фиг. 5

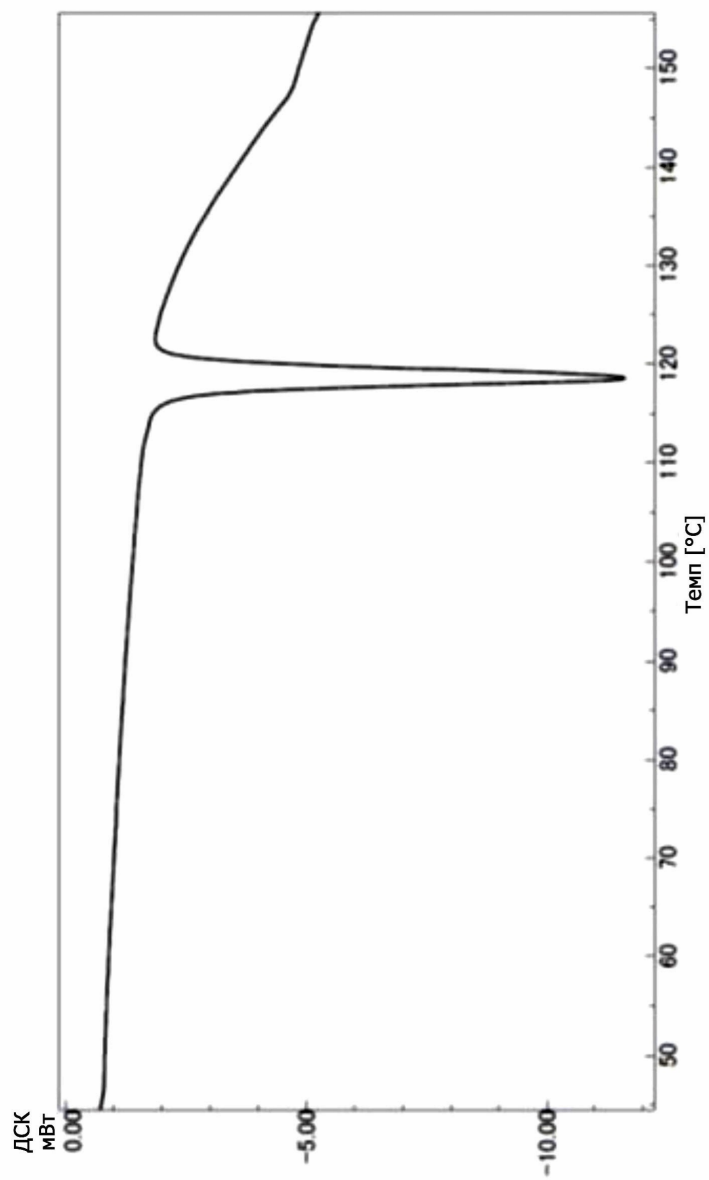


ФИГ. 6

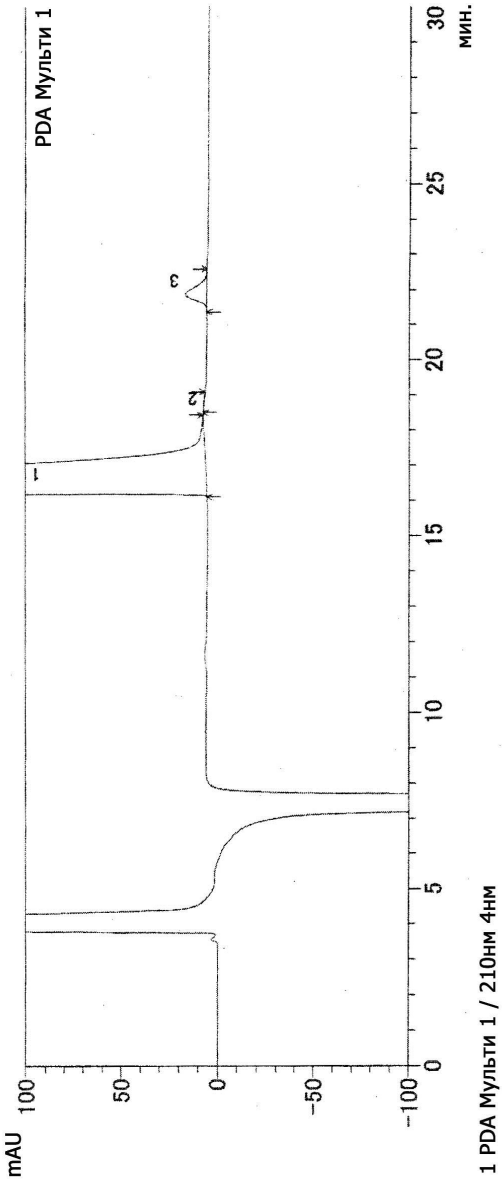


ФИГ. 7

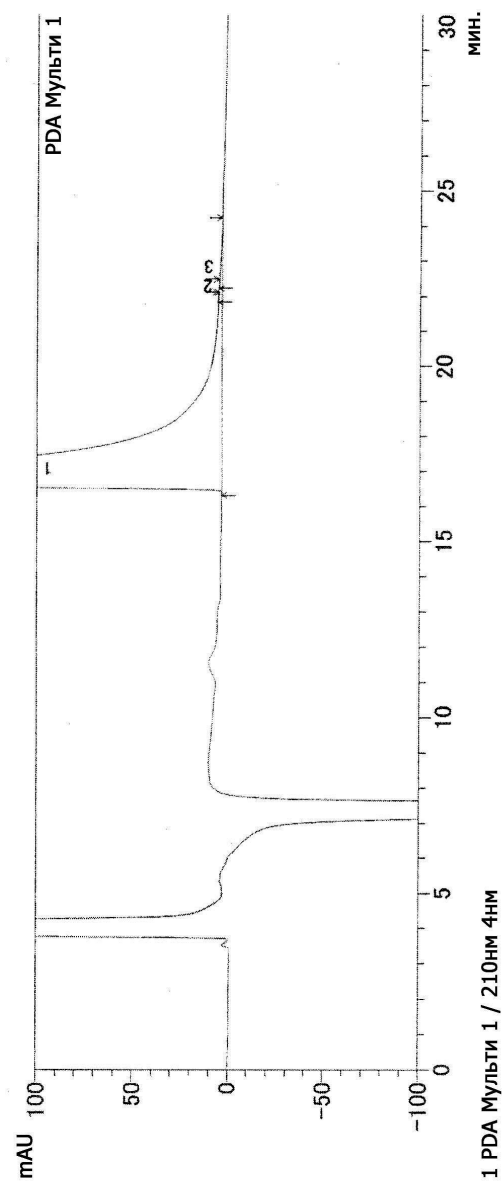
8/15



ФИГ. 8

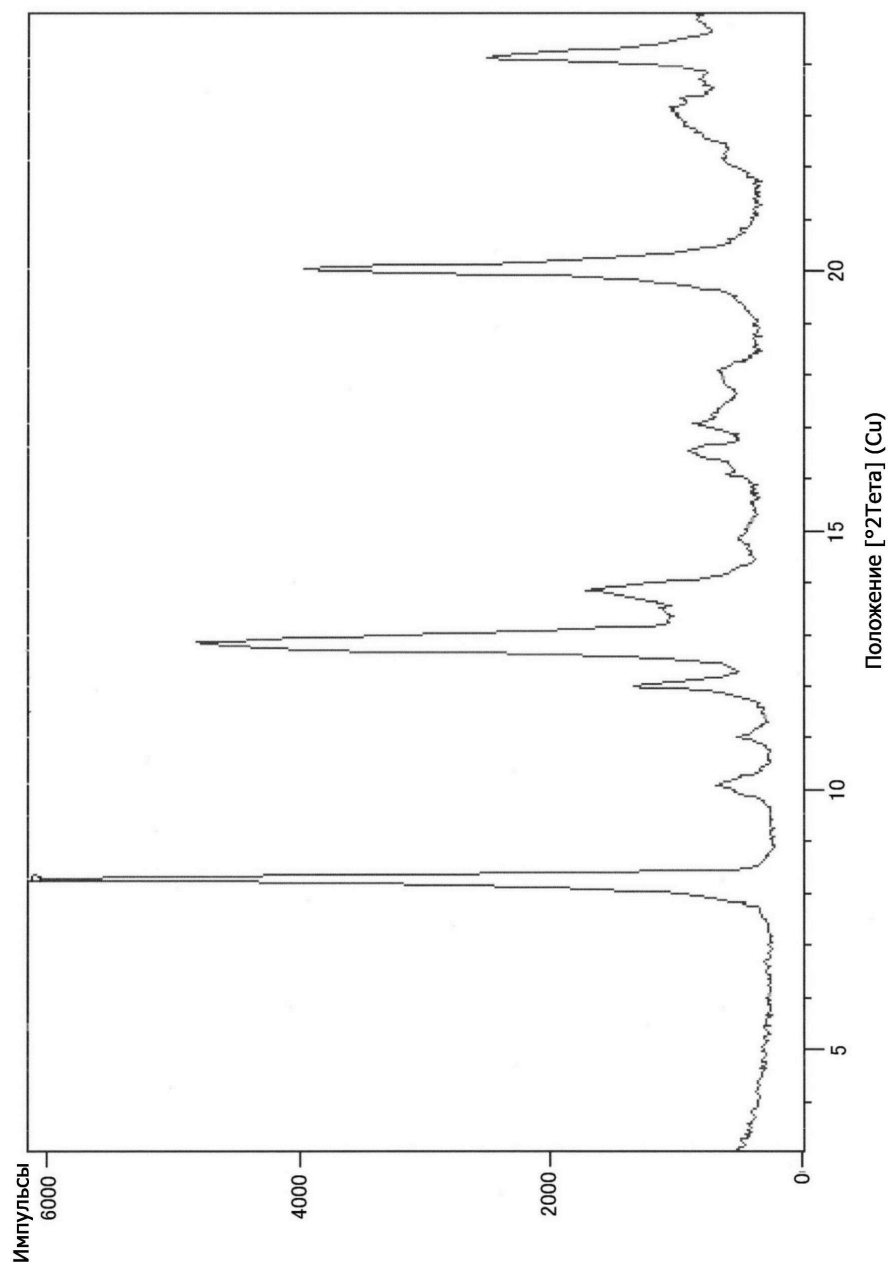


Фиг. 9



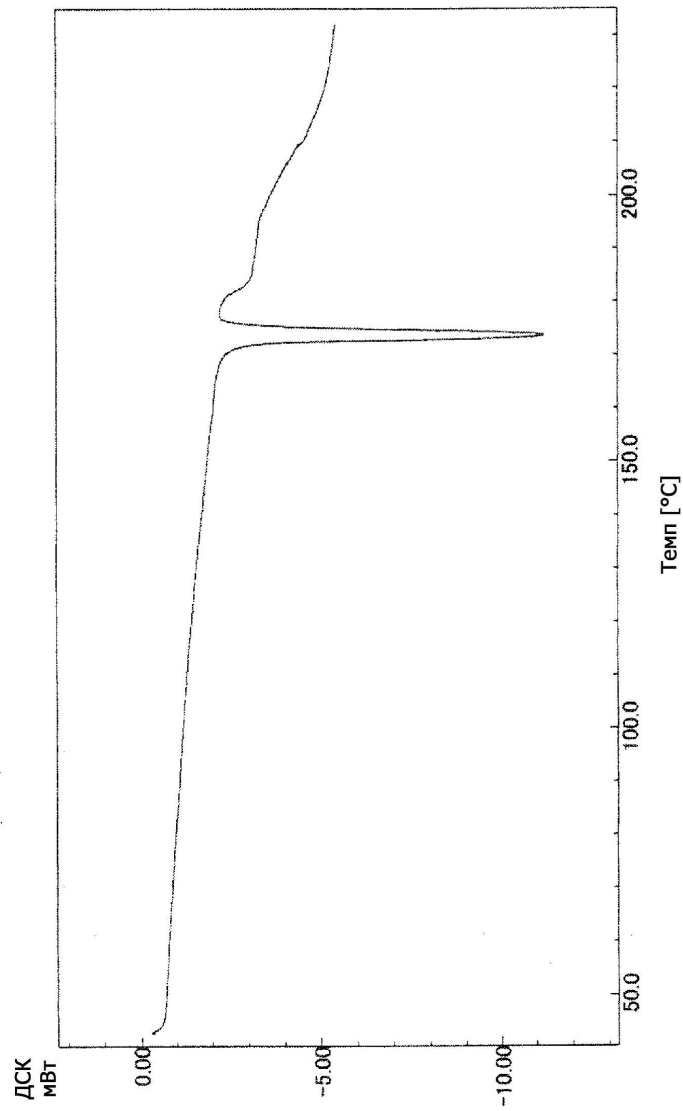
Фиг. 10

11/15



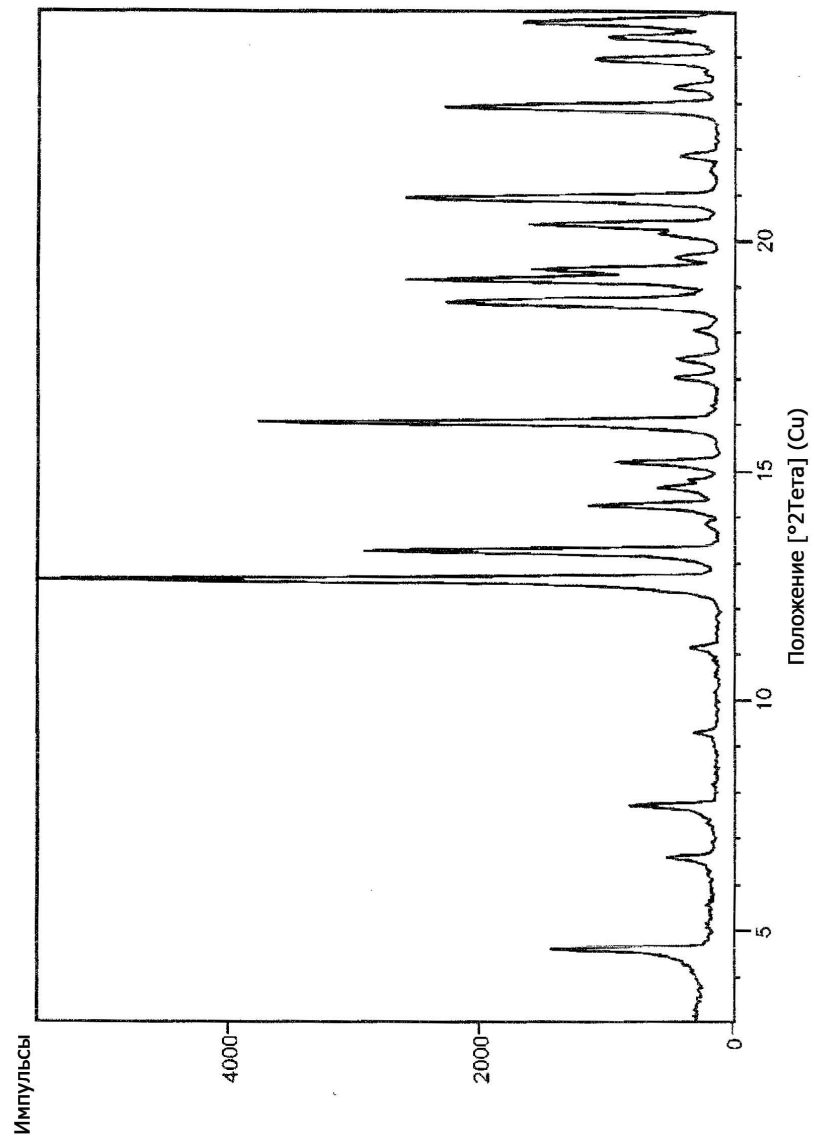
Фиг. 11

12/15



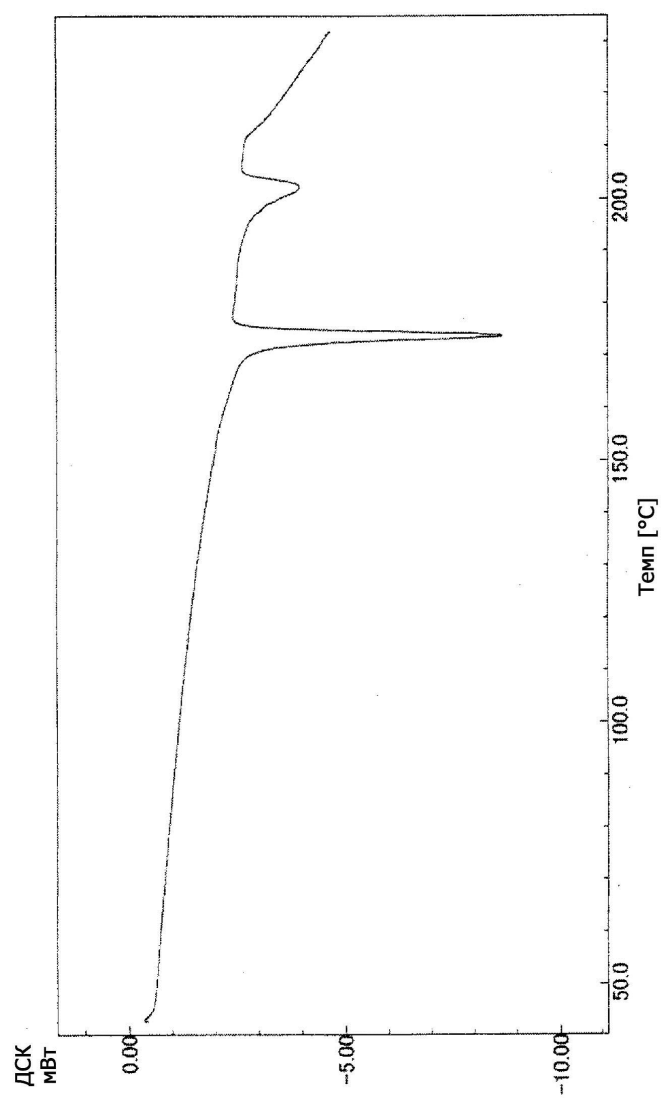
Фиг. 12

13/15



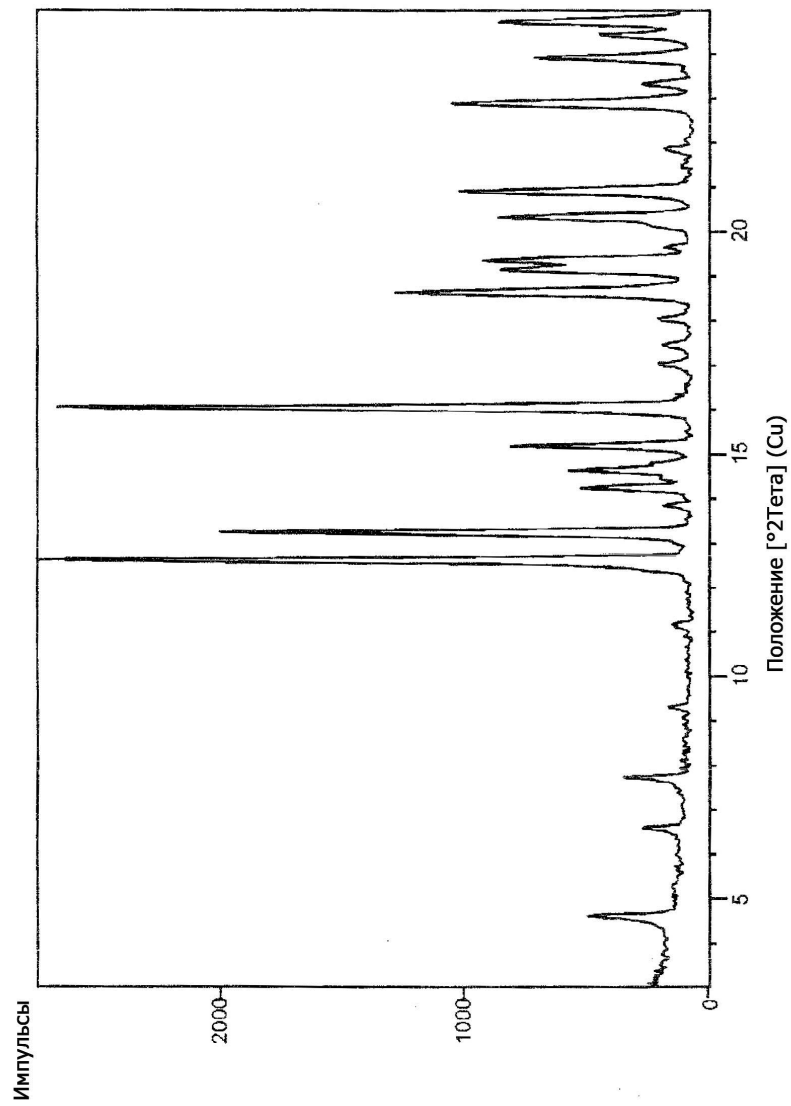
ФИГ. 13

14/15



ФИГ. 14

15/15



Фиг. 15