

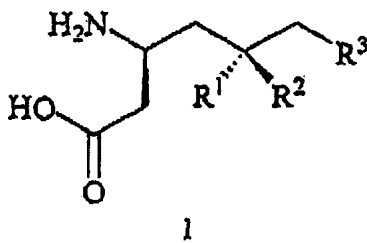


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2007100355/04**, **27.06.2005**(30) Конвенционный приоритет:
09.07.2004 US 60/586,512
24.03.2005 US 60/665,041(43) Дата публикации заявки: **20.07.2008 Бюл. № 20**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.01.2007(86) Заявка РСТ:
IB 2005/001966 (27.06.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/008612 (26.01.2006)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц(71) Заявитель(и):
УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНИ ЛЛС (US)(72) Автор(ы):
КОНВЕЙ Брайан Гэлвин (US),
НАННИНГА Томас Норман (US),
ВУ Хайфенг (US),
ХОУГ Гарретт (US),
ПЕРЛМАН Брюс Аллен (US),
УИНКЛ Дерик Дэйл (US)**(54) ПОЛУЧЕНИЕ БЕТА-АМИНОКИСЛОТ, ОБЛАДАЮЩИХ АФФИННОСТЬЮ К АЛЬФА-2-ДЕЛЬТА-БЕЛКУ**

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы 1:

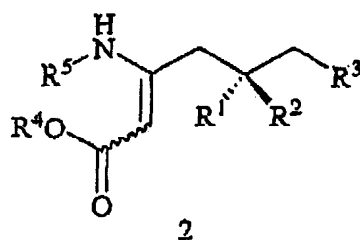


или его диастереомера или его фармацевтически приемлемого комплекса, соли, сольвата или гидрата, где

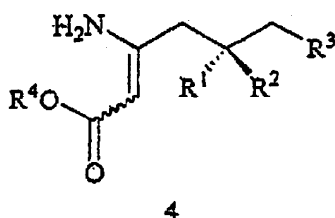
R^1 и R^2 , каждый, независимо означают атом водорода или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора, при условии, что когда R^1 означает атом водорода, R^2 не означает атом водорода; и

R^3 означает C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил, арил, арил- C_{1-3} -алкил или ариламино, где каждый алкил из R^3 необязательно замещен одним-

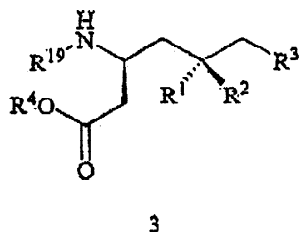
пятью атомами фтора и каждый арил из R^3 необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбираемыми из группы, состоящей из хлора, фтора, amino, нитро, циано, C_{1-3} -алкиламино, C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора, и C_{1-3} -алкокси, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора; включающий взаимодействие соединения формулы 2:



или формулы 4:



с H_2 в присутствии хирального катализатора с получением соединения формулы 3:



или его диастереомера, где R^1 , R^2 и R^3 в формуле 2, формуле 3 и формуле 4 имеют значения, определенные в случае формулы 1;

R^4 в формуле 2, формуле 3 и формуле 4 означает атом водорода, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{3-7} -циклоалкенил, галоген- C_{1-7} -алкил, галоген- C_{2-7} -алкенил, галоген- C_{2-7} -алкинил, арил- C_{1-6} -алкил, арил- C_{2-6} -алкенил или арил- C_{2-6} -алкинил, или катион, выбираемый из иона металла 1 группы, иона металла 2 группы, первичного аммониевого иона или вторичного аммониевого иона; и

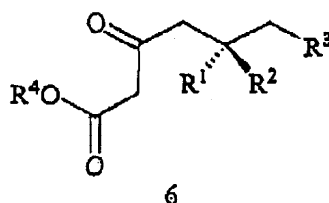
R^5 в формуле 2 и R^{19} в формуле 3, каждый, независимо означают атом водорода, карбокси, C_{1-7} -алканойл, C_{2-7} -алкеноил, C_{2-7} -алкиноил, C_{3-7} -циклоалканойл, C_{3-7} -циклоалкеноил, галоген- C_{1-7} -алканойл, галоген- C_{2-7} -алкеноил, галоген- C_{2-7} -алкиноил, C_{1-6} -алкоксикарбонил,

галоген-С₁₋₆-алкоксикарбонил, С₃₋₇-циклоалкоксикарбонил, арил-С₁₋₇-алканоил, арил-С₂₋₇-алкеноил, арил-С₂₋₇-алкиноил, арилоксикарбонил или арил-С₁₋₆-алкоксикарбонил, при условии, что R⁵ не означает атом водорода; и необязательно превращение соединения формулы 3 или его диастереомера в соединение формулы 1 или его диастереомер, или в фармацевтически приемлемый комплекс, соль, сольват или гидрат соединения формулы 1 или его диастереомера.

2. Способ по п.1, где хиральный катализатор включает хиральный лиганд, связанный с переходным металлом через один или более атомов фосфора.

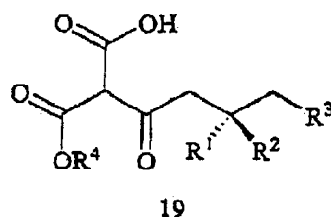
3. Способ по п.2, где хиральный лиганд представляет собой (*R,R,S,S*)-TANGPhos, (*R*)-BINAPINE, (*R*)-eTCFP или (*R*)-mTCFP, или их стереоизомеры.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы 6:



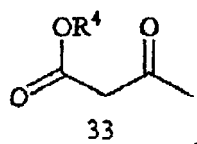
с источником аммиака с получением соединения формулы 4, где R¹, R² и R³ в формуле 6 имеют значения, определенные в случае формулы 1, и R⁴ имеет значение, определенное в случае формулы 2.

5. Способ по п.4, дополнительно включающий обработку соединения формулы 19:

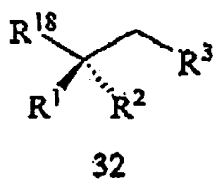


или его соли, кислотой, где R¹, R² и R³ имеют значения, определенные в случае формулы 1, и R⁴ имеет значение, определенное в случае формулы 2.

6. Способ по п.4, дополнительно включающий обработку соединения формулы 33:

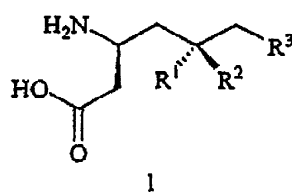


с основанием для получения дианиона;
взаимодействие дианиона с соединением формулы 32:



с получением промежуточного продукта; и
 обработку промежуточного продукта кислотой, где R^1 , R^2 и R^3 в формуле 32 имеют значения, определенные в случае формулы 1, R^4 в формуле 33 имеет значение, определенное в случае формулы 2, и R^{18} в формуле 32 означает удаляемую группу.

7. Способ получения соединения формулы 1:

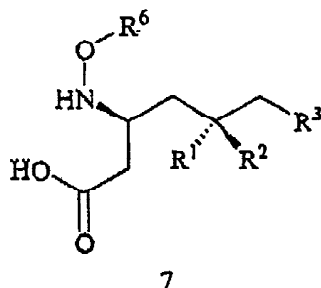


или его диастереомера или его фармацевтически приемлемого комплекса, соли, сольвата или гидрата, где

R^1 и R^2 , каждый, независимо означают атом водорода или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора, при условии, что когда R^1 означает атом водорода, R^2 не означает атом водорода; и

R^3 означает C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил, арил, арил- C_{1-3} -алкил или ариламино, где каждый алкил из R^3 необязательно замещен одним-пятью атомами фтора и каждый арил из R^3 необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбираемыми из хлора, фтора, амино, нитро, циано, C_{1-3} -алкиламино, C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора, и C_{1-3} -алкокси, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора; включающий

восстановление amino остатка соединения формулы 7:

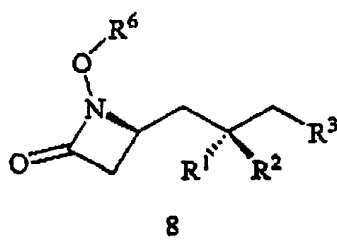


или его диастереомера или его соли с получением соединения формулы 1,

где R^1 , R^2 и R^3 в формуле 7 имеют значения, определенные в случае формулы 1, и R^6 означает C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил или арил- C_{1-3} -алкил; и

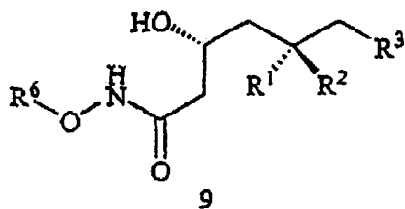
необязательно превращение соединения формулы 1 или его диастереомера в его фармацевтически приемлемый комплекс, соль, сольват или гидрат.

8. Способ по п.7, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы 8:



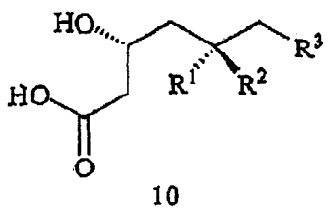
или его диастереомера с кислотой или основанием, с получением соединения формулы 7 или его диастереомера или его соли, где R¹, R² и R³ в формуле 8 имеют значения, определенные в случае формулы 1, и R⁶ имеет значение, определенное в случае формулы 7.

9. Способ по п.8, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы 9:

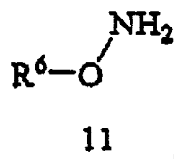


или его диастереомера, в условиях циклизации, с получением соединения формулы 8 или его диастереомера, где R¹, R² и R³ в формуле 9 имеют значения, определенные в случае формулы 1, и R⁶ имеет значение, определенное в случае формулы 7.

10. Способ по п.9, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы 10:

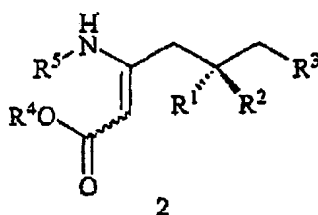


или его диастереомера с соединением формулы 11:

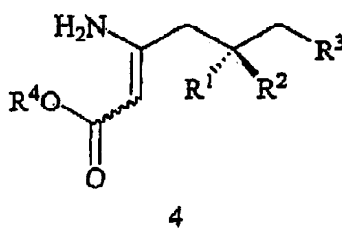


с получением соединения формулы 9 или его диастереомера, где R^1 , R^2 и R^3 в формуле 10 имеют значения, определенные в случае формулы 1, и R^6 в формуле 11 имеет значение, определенное в случае формулы 7.

11. Соединение формулы 2:



или формулы 4:



или комплекс, соль, сольват, гидрат, противоположный энантиомер, диастереомер или геометрический изомер соединения формулы 2 или формулы 4, где

R^1 и R^2 , каждый, независимо означают атом водорода или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора, при условии, что когда R^1 означает атом водорода, R^2 не означает атом водорода; и

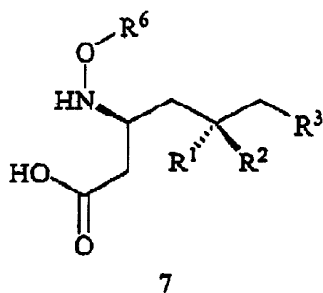
R^3 означает C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил, арил, арил- C_{1-3} -алкил или ариламино, где каждый алкил из R^3 необязательно замещен одним-пятью атомами фтора и каждый арил из R^3 необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбираемыми из хлора, фтора, амина, нитро, циано, C_{1-3} -алкиламино, C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора, и C_{1-3} -алкокси, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора;

R^4 означает атом водорода, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{3-7} -циклоалкенил, галоген- C_{1-7} -алкил, галоген- C_{2-7} -алкенил, галоген- C_{2-7} -алкинил, арил- C_{1-6} -алкил, арил- C_{2-6} -алкенил или арил- C_{2-6} -алкинил, или катион, выбираемый из иона металла 1 группы, иона металла 2 группы, первичного аммониевого иона или вторичного аммониевого иона; и

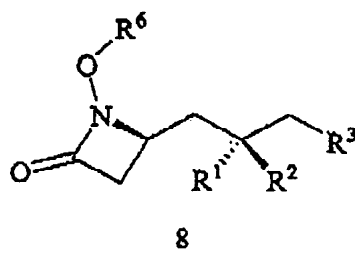
R^5 в формуле 2 означает карбокси, C_{1-7} -алканойл, C_{2-7} -алкеноил, C_{2-7} -алкинойл, C_{3-7} -циклоалканойл, C_{3-7} -циклоалкеноил, галоген- C_{1-7} -алканойл, галоген- C_{2-7} -алкеноил,

галоген-С₂₋₇-алкиноил, С₁₋₆-алкоксикарбонил,
галоген-С₁₋₆-алкоксикарбонил, С₃₋₇-циклоалкоксикарбонил, арил-С₁₋₇-алканоил,
арил-С₂₋₇-алкеноил, арил-С₂₋₇-алкиноил, арилоксикарбонил или арил-С₁₋₆-алкоксикарбонил.

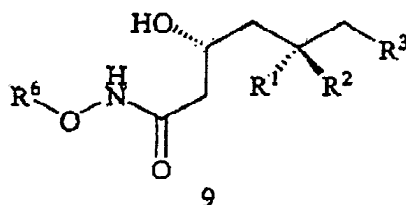
12. Соединение формулы 7:



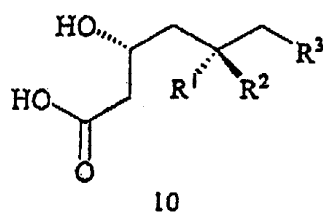
формулы 8:



формулы 9:



или формулы 10:



или комплекс, соль, сольват, гидрат, противоположный энантиомер или диастереомер соединения формулы 7, формулы 8, формулы 9 или формулы 10, где

R¹ и R², каждый, независимо означают атом водорода или С₁₋₃-алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора, при условии, что когда R¹ означает атом водорода, R² не означает атом водорода;

R³ означает С₁₋₆-алкил, С₃₋₆-циклоалкил, С₃₋₆-циклоалкил-С₁₋₆-алкил, арил, арил-С₁₋₃-алкил или ариламино, где каждый алкил из R³ необязательно замещен одним-пятью атомами фтора и каждый арил из R³ необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбираемыми из хлора, фтора, amino, нитро,

циано, C₁₋₃-алкиламино, C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора, и C₁₋₃-алкокси, необязательно замещенного одним-тремя атомами фтора; и

R⁶ в формуле 7, формуле 8 и формуле 9 означает C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил или арил-C₁₋₃-алкил.

13. Соединение, выбираемое из

этилового эфира (*R,Z*)-3-амино-5-метилгепт-2-еновой кислоты;
этилового эфира (*R,Z*)-3-амино-5-метилокт-2-еновой кислоты;
этилового эфира (*R,Z*)-3-амино-5-метилнон-2-еновой кислоты;
этилового эфира (*R,Z*)-3-ацетиламино-5-метилгепт-2-еновой кислоты;
этилового эфира (*R,Z*)-3-ацетиламино-5-метилокт-2-еновой кислоты;
этилового эфира (*R,Z*)-3-ацетиламино-5-метилнон-2-еновой кислоты;
(3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилгептановой кислоты;
(3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилоктановой кислоты;
(3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилнонановой кислоты;
бензилоксиамида (3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилгептановой кислоты;
бензилоксиамида (3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилоктановой кислоты;
бензилоксиамида (3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилнонановой кислоты;
(2*R*,4*S*)-1-бензилокси-4-(2-метилбутил)азетидин-2-она;
(2*R*,4*S*)-1-бензилокси-4-(2-метилпентил)азетидин-2-она;
(2*R*,4*S*)-1-бензилокси-4-(2-метилгексил)азетидин-2-она;
(3*S*,5*R*)-3-бензилоксиамино-5-метилгептановой кислоты;
(3*S*,5*R*)-3-бензилоксиамино-5-метилоктановой кислоты;
(3*S*,5*R*)-3-бензилоксиамино-5-метилнонановой кислоты; и

их комплексов, солей, сольватов, гидратов, противоположных энантиомеров, диастереомеров, геометрических изомеров и их смесей.