



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

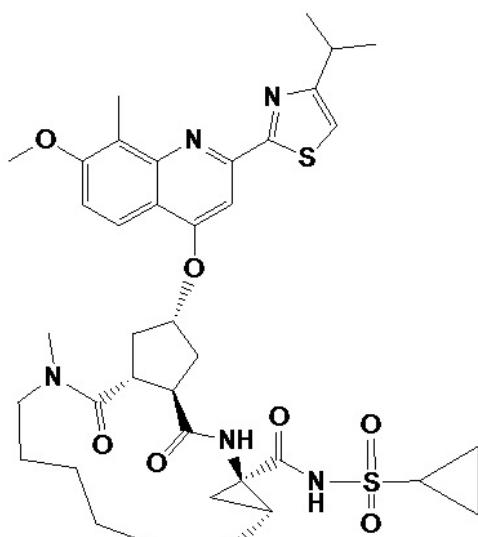
(21)(22) Заявка: 2016120007, 22.12.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.12.2008 ЕР 08172691.1(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2011130895 22.07.2011(43) Дата публикации заявки: 13.11.2018 Бюл. №
32Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
ОРТО-МАКНЕЙЛ-ЯНССЕН
ФАРМАСЮТИКАЛЗ, ИНК (US)(72) Автор(ы):
ХОРВАТ Андраш (BE),
ОРМИРОД Доминик Джон (BE),
ДЕПРЕ Доминик Поль Мишель (BE),
СЕРПАНТЬЕ Вероник (BE)(54) СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕАЗЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (I):

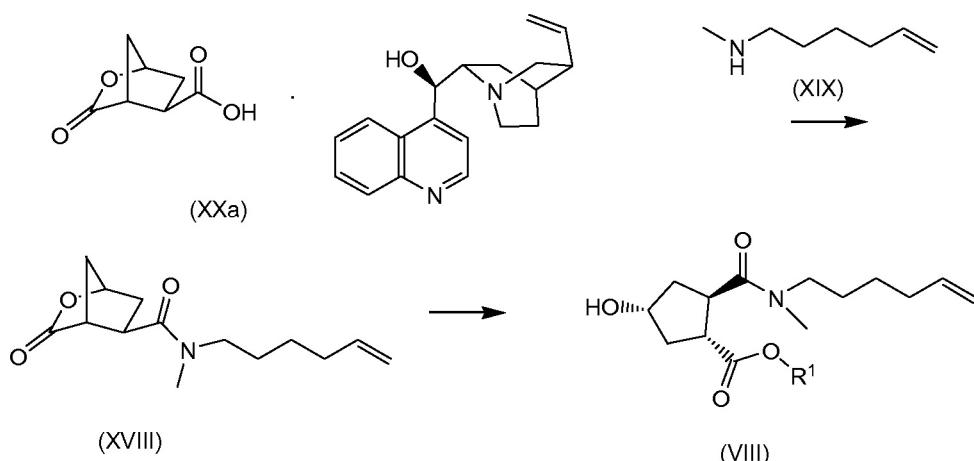


(I)

включающий в себя:

- получение соединения формулы (VIII) способом, в котором:
исходя из цинхонидиновой соли (XXa), осуществляют ее взаимодействие с N-метил-
гексенамином (NMHA) (XIX) в реакции амидообразования с получением амида

бициклического лактона (XVIII), в котором лактонную группу раскрывают с получением соединения формулы (VIII), как показано ниже на схеме, где R¹ представляет собой алкил C₁₋₄:



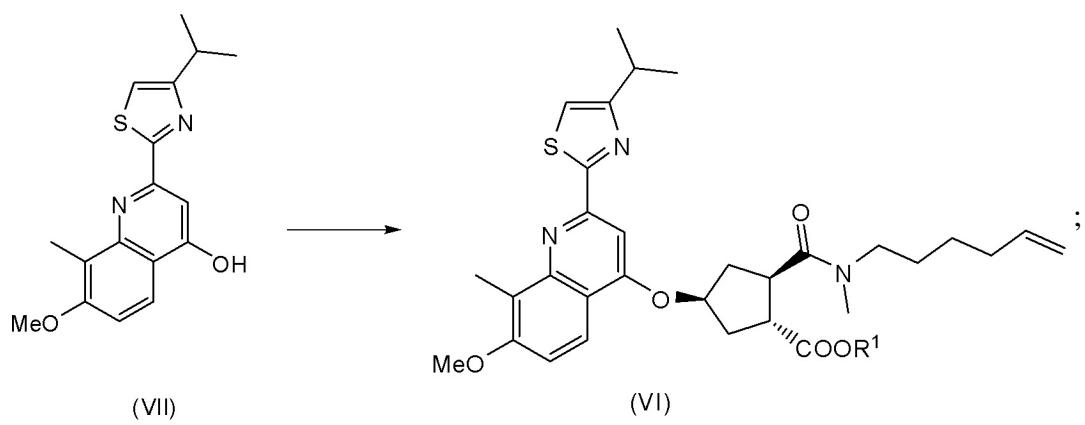
и

последующую переработку соединения формулы (VIII) в соединение формулы (I).

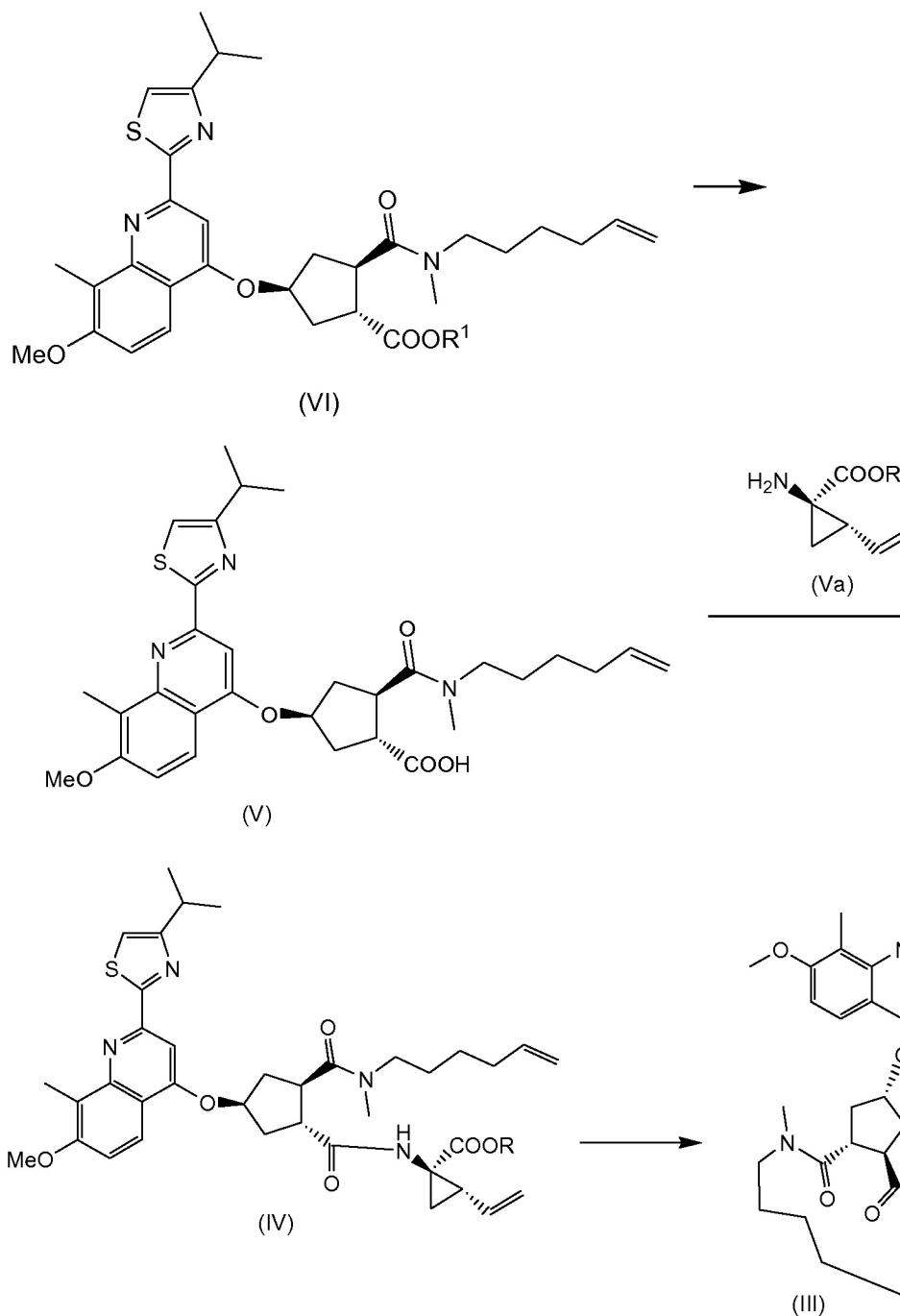
2. Способ по п.1, в котором R¹ является метилом.
3. Способ по п.1, в котором реакцию амидообразования проводят в присутствии связывающего амида реагента в инертном для реакции растворителе, необязательно в присутствии основания.
4. Способ по п.3, в котором растворитель содержит галогенированные углеводороды, простые эфиры, спирты, углеводородные растворители, диполярные аprotонные растворители или их смеси.
5. Способ по п.4, в котором галогенированные углеводороды представляют собой дихлорметан (DCM) или хлороформ, и/или простые эфиры представляют собой тетрагидрофуран (THF) или 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF), и/или спирты представляют собой метанол или этанол, и/или углеводородные растворители представляют собой толуол или ксилол, и/или диполярные аprotонные растворители представляют собой DMF, DMA, или ацетонитрил.
6. Способ по п.3, в котором связующее амида вещество содержит:

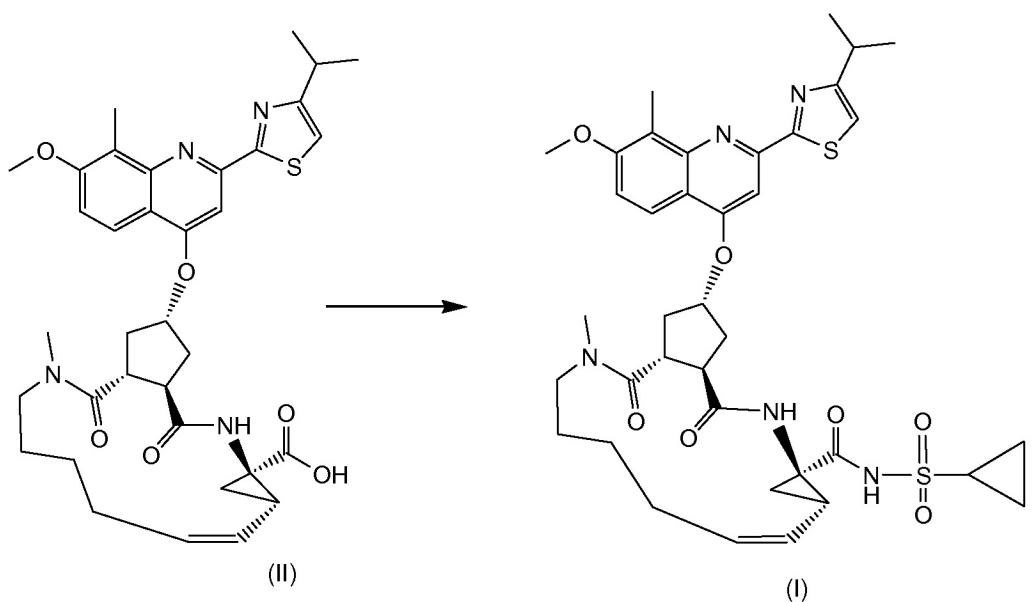
N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин (EEDQ), N-изопропокси-карбонил-2-изопропокси-1,2-дигидрохинолин (IIDQ), N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат (HATU), бензотриазол-1-ил-окси-тристирролидино-фосфонийгексафторфосфат, CDI, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид (EDCI) или его гидрохлорид, дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1,3-дизопропилкарбодиимид, или O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-уронийгексафторфосфат (HBTU).

7. Способ по п.6, в котором связующее амида вещество используют в присутствии катализатора.
8. Способ по п.7, в котором катализатор является 1-гидроксибензотриазолом (HOBT) или 4-диметиламинопиридином (DMAP).
9. Способ по п.3, в котором в качестве основания используют третичный амин.
10. Способ по п.9, в котором третичный амин представляет собой триэтиламин, N-метилморфолин, N,N-дизопропилэтиламин.
11. Способ по любому из пп.1-10, где переработка соединения формулы (VIII) в соединение формулы (I) осуществляется путем:
 - (i) взаимодействия соединения формулы (VIII) с соединением формулы (VII) с получением соединения формулы (VI):

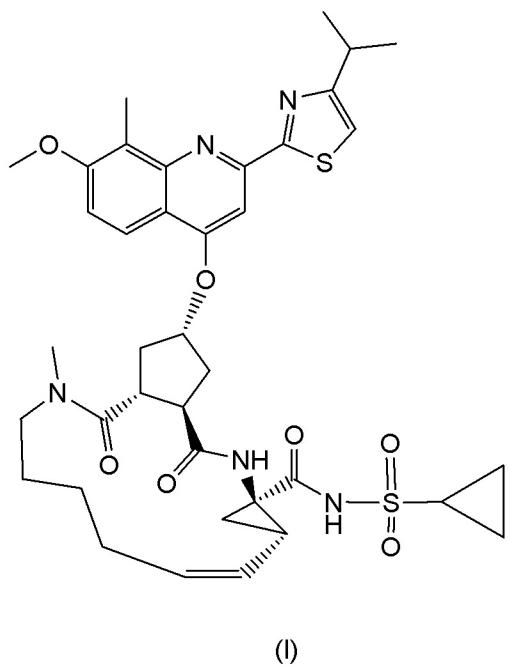


(ii) превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (I) в соответствии со следующей схемой:



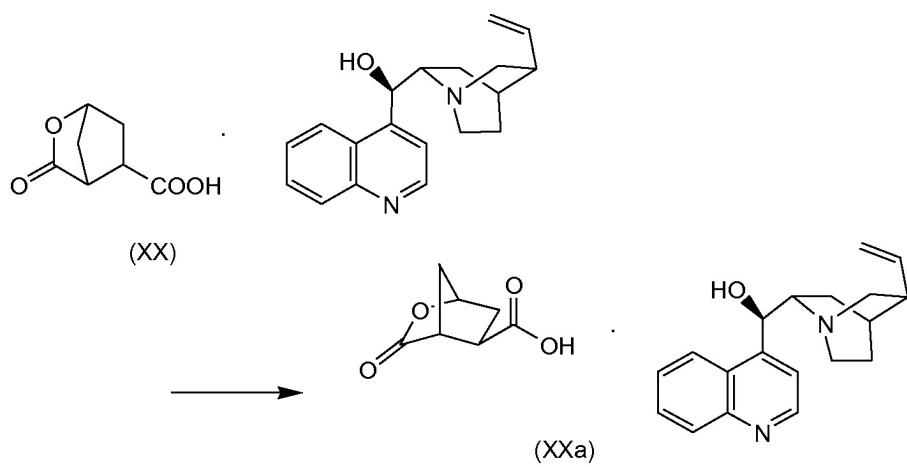


12. Способ получения соединения формулы (I):

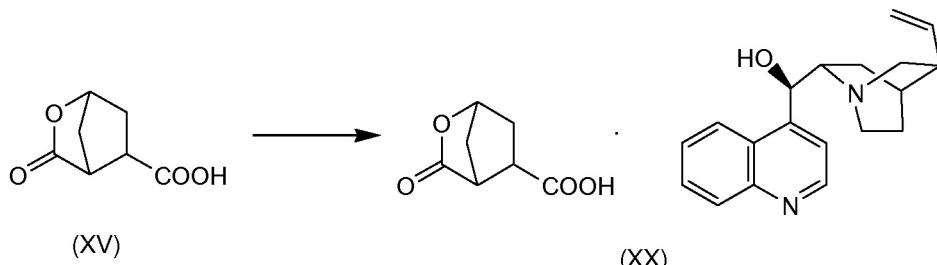


включающий в себя получение соединения формулы (XXa), с последующим его превращением в соединение формулы (I),

причем соединение формулы (ХХа) получают способом, в котором осуществляют кристаллизацию указанную цинхонидиновой соли (ХХа) из рацемической соли (ХХ):



13. Способ по п.12, в котором рацемическую соль (XX) получают реакцией бициклической лактонкарбоновой кислоты (XV) с цинхонидином:



14. Способ по п.13, в котором суспензию цинхонидина добавляют к раствору (XV) при температуре от около 50°C до около 70°C и затем дают смеси остыть с кристаллизацией при этом целевого продукта (XXa).

15. Способ по п.13, в котором (XV) растворяют в растворителе, выбранном из сложных эфиров, а растворители для суспензии цинхонидина представляют собой ацетонитрил.

16. Способ по п.15, в котором растворитель, выбранный из сложных эфиров, представляет собой этилацетат.

17. Способ по п.14 или 15, в котором солеобразование проводят при температуре от около 50 до около 70°C, в частности, около 60°C, и смеси дают остывь почти до комнатной температуры, например, до температуры от около 20 до около 25°C.

18. Способ по п.17, в котором солеобразование проводят при температуре около 60°C, и смеси дают остывть до комнатной температуры в интервале температуры от около 20 до около 25°C.

19. Способ по п.14 или 15, в котором соль подвергают дальнейшей очистке перекристаллизацией из подходящего растворителя или смеси растворителей или повторным суспендированием в растворителе или смеси растворителей.

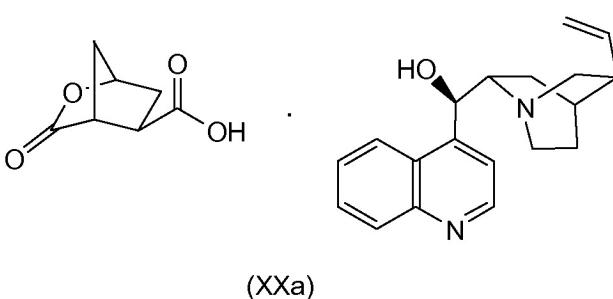
20. Способ по п.19, в котором растворителем для перекристаллизации служит алканол C_{1-4} , или растворителем или смесью растворителей для повторного суспенсирования служит смесь этанола и воды.

21. Способ по п.20, в котором алканол C_{1-4} представляет собой изопропанол, и/или растворитель или смесь растворителей для повторного суспенсирования представляет собой смесь этанола и воды в соотношении воды к этанолу 5/95 масс. %

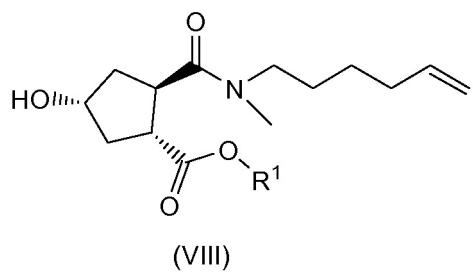
22. Способ по любому из пп.12-16, где соединение формулы (ХХа) вначале превращают в соединение формулы (VII) способом, указанным в любом из пп 1-11

23. Способ по п.22, где последующее превращение соединения формулы (VIII) в соединение формулы (I) осуществляют в соответствии со способом по п.11.

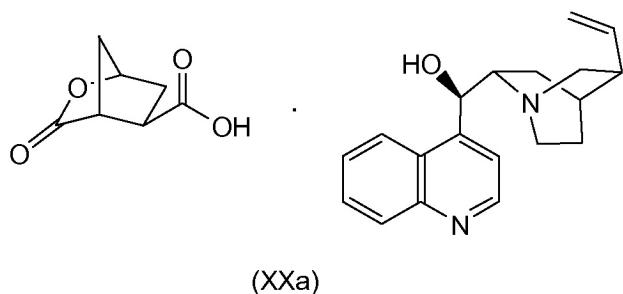
24. Применение пинхониевой соли (XXa):



в качестве промежуточного соединения при получении промежуточного соединения (VIII):



25. Применение цинхонидиновой соли (XXa):



в качестве промежуточного соединения при получении соединения (I):

