

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012154811/04, 18.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.05.2010 EP 10163213.1

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2014 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.12.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2011/058033 (18.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/144653 (24.11.2011)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

САНДОЗ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

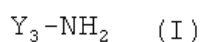
ОБЕРХУБЕР Михаэль (IT),
ЗАЛЬХЕНЕГГЕР Йорг (AT),
ДЕ-СУЗА Доминик (AT),
АЛЬБЕРТ Мартин (AT),
ВИЛЬХЕЛЬМ Торстен (AT),
ЛАНГНЕР Мартин (AT),
ШТУРМ Хубер (AT),
ШПИТЦЕНШТЕТТЕР Ханс-Петер (AT)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ ТРИАЗОЛОНОВ

(57) Формула изобретения

1. Способ получения хирального соединения, включающий

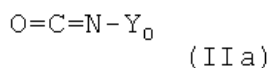
(1.1) использование соединения формулы (I)



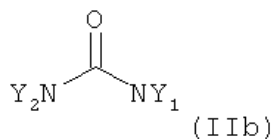
или его соли,

в которой Y_3 обозначает необязательно замещенный арильный остаток;

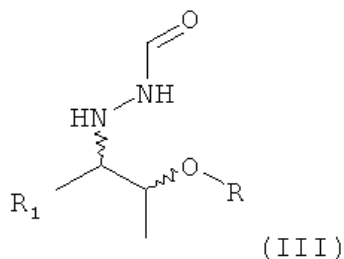
(1.2) использование соединения формулы (IIa)



или фосгена или производного фосгена формулы (IIb)

в которой Y_0 обозначает необязательно замещенный алкильный или арильный остаток, ив которой Y_1N - и Y_2N - обозначают одинаковые или разные необязательно замещенные азотсодержащие гетероциклические фрагменты, предпочтительно выбранные из группы, включающей имидазолил и бензимидазолил;

(1.3) использование соединения формулы (III)

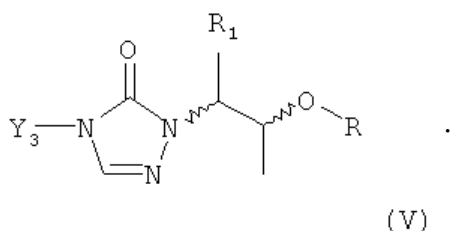
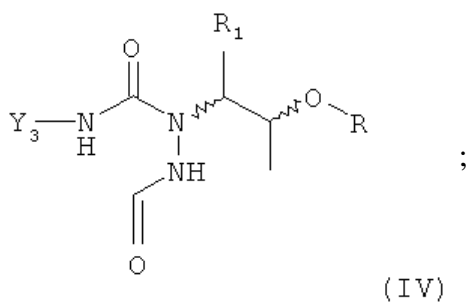


или его соли,

в которой R_1 обозначает алкильный остаток, предпочтительно содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и

в которой $-R$ обозначает $-H$ или подходящую защитную группу гидроксигруппы, предпочтительно выбранную из группы, включающей $-SiR_aR_bR_c$ и необязательно замещенные алкильные, арильные или алкиларильные остатки, где R_a , R_b и R_c являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей необязательно подходящим образом замещенные алкильные и арильные остатки;

(2) смешивание и введение в реакцию соединений формул (I), (IIa) и/или (IIb) и (III) в растворителе в любом порядке с получением реакционной смеси, содержащей хиральное соединение формулы (IV) и/или формулы (V)



2. Способ по п.1, в котором на стадии (2),

(2.1) соединения формул (I) и (IIa) и/или (IIb) смешивают и по меньшей мере частично вводят в реакцию в растворителе и получают реакционную смесь;

(2.2) соединение формулы (III) добавляют к реакционной смеси, полученной на стадии (2.1).

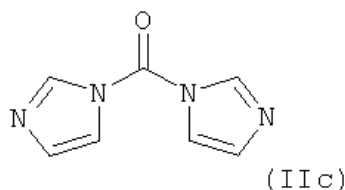
3. Способ по п.1 или 2, в котором реакцию на стадии (2) проводят при отсутствии соединения формулы $Cl-C(=O)-O-Ph$, предпочтительно при отсутствии сложного эфира галогенированной муравьиной кислоты.

4. Способ по п.1, в котором на стадии (2), растворителем является полярный апротонный растворитель или смесь двух или большего количества из них, предпочтительно выбранный из группы, включающей дихлорметан ДХМ, тетрагидрофуран (ТГФ), метилтетрагидрофуран (МетТГФ), ацетонитрил (АН), сложный эфир, предпочтительно бутилацетат (BuAc) или этилацетат (EtAc), диметилформамид (ДМФ) и смесь двух или большего количества из них, предпочтительно ДХМ или ТГФ.

5. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии (2) проводят при температуре в диапазоне от -20 до $+40^\circ C$.

6. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии (2) проводят в присутствии кислоты, предпочтительно в присутствии кислоты в превышающем стехиометрическое количество, и эта кислота по меньшей мере частично растворима в растворителе, используемом на стадии (2), кислотой предпочтительно является трифторуксусная кислота (ТФК).

7. Способ по п.1, в котором на стадии (1.2) получают соединение формулы (IIb), указанное соединение формулы (IIb) предпочтительно представляет собой карбонилдимидазол (КДИ) формулы (IIc)

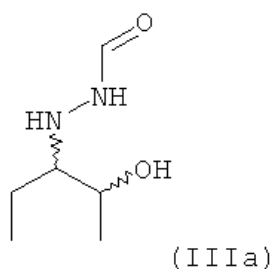


8. Способ по п.1, в котором в соединении формулы (III)

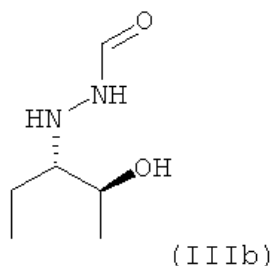
R_1 обозначает алкильный остаток, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно 1 или 2 атома углерода, наиболее предпочтительно 2 атома углерода, предпочтительно этил, и

в котором -R обозначает -H или защитную группу гидроксигруппы, выбранную из группы, включающей $-Si(CH_3)_3$ и бензил, -R предпочтительно обозначает -H.

9. Способ по п.1, в котором соединение формулы (III) предпочтительно представляет собой кристаллическое соединение

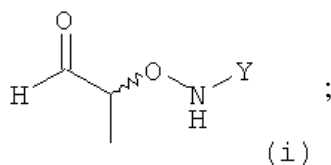


где предпочтительно не менее 95%, предпочтительно не менее 97%, более предпочтительно не менее 99% молекул указанного кристаллического соединения содержатся в виде



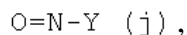
10. Способ по п.1, в котором на стадии (1.3) соединение формулы (III) получают способом, включающим

(a) получение хирального соединения формулы (i)



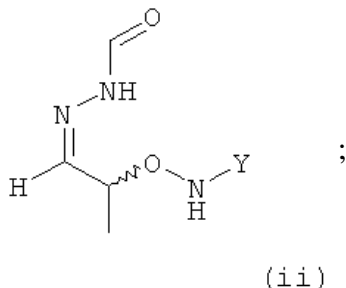
в которой Y обозначает необязательно замещенный арильный фрагмент, предпочтительно необязательно замещенный фенильный фрагмент, более предпочтительно незамещенный фенил, указанное получение на стадии (a) предпочтительно включает реакцию пропионового альдегида в растворителе с

соединением формулы (j)



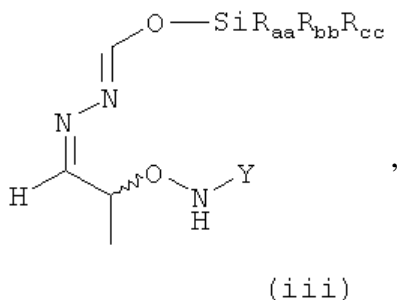
предпочтительно с нитрозобензолом, в присутствии каталитической системы предпочтительно содержащей по меньшей мере один органический катализатор, более предпочтительно пролин (Pro), более предпочтительно D-Pro, указанная каталитическая система необязательно дополнительно содержит промотор, предпочтительно производное мочевины, более предпочтительно 1-(2-диметиламиноэтил)-3-фенилмочевину;

(b) реакцию соединения формулы (i) с $H_2N-NH-CHO$ в растворителе, предпочтительно в дихлорметане (ДХМ), с получением соединения формулы (ii)



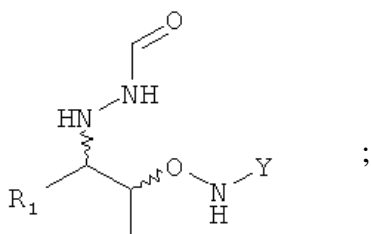
(c) выделение соединения формулы (ii) из реакционной смеси, полученной на стадии (b), с помощью жидкостной экстракции, где до стадии (c) предпочтительно проводят замену растворителя;

(d) необязательно реакцию соединения формулы (ii) в растворителе с силилирующим реагентом, содержащим остаток $-SiR_{aa}R_{bb}R_{cc}$, с получением соединения формулы (iii)



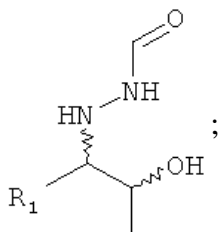
в которой остатки R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} могут быть одинаковыми или разными и предпочтительно представляют собой алкильные или арильные остатки, более предпочтительно алкильные остатки, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно 1 или 2 атома углерода;

(e) реакцию соединения формулы (ii) или реакцию соединения формулы (iii) с нуклеофильным соединением, содержащим нуклеофильный остаток R_1 , нуклеофильное соединение предпочтительно представляет собой соединение Гриньяра R_1MgX , в котором X предпочтительно выбран из группы, включающей Cl, Br и I, и в котором R_1 предпочтительно означает алкильный остаток, предпочтительно содержащий от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно 1 или 2 атома углерода, наиболее предпочтительно 2 атома углерода, в растворителе предпочтительно выбранном из группы, включающей толуол, тетрагидрофуран (ТГФ), МТБЭ и смесь ТГФ и МТБЭ, с получением соединения формулы (iv)



(iv)

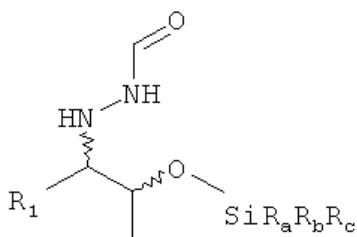
(f) восстановление соединения формулы (iv), предпочтительно путем гидрирования, с получением соединения формулы (III), в которой R=H



(g) необязательно кристаллизацию соединения формулы (III), в которой R=H;

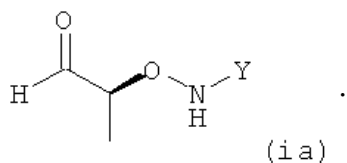
(h) необязательно перекристаллизацию соединения формулы (III), в которой R=H, в котором соединение формулы (III), в которой R=H, предпочтительно перекристаллизуют из изопропилацетата;

(i) необязательно реакцию необязательно закристаллизованного соединения формулы (III), в которой R=H, в растворителе с силилирующим реагентом, содержащим остаток -SiR_aR_bR_c, с получением соединения формулы (III), в которой R=SiR_aR_bR_c



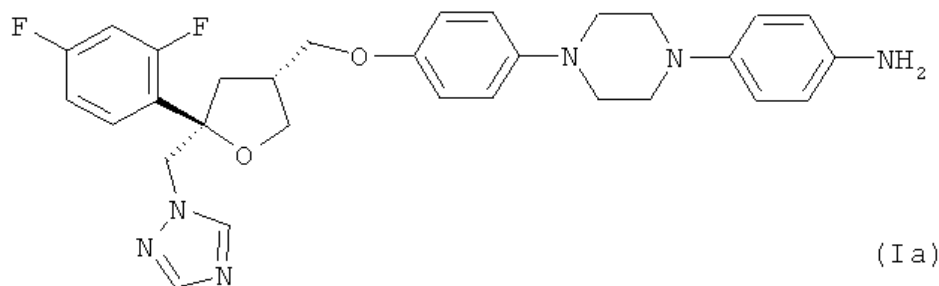
в которой остатки R_a, R_b и R_c могут быть одинаковыми или разными и предпочтительно представляют собой алкильные или арильные остатки.

11. Способ по п.10, в котором не менее 95%, более предпочтительно не менее 97%, более предпочтительно не менее 99% молекул хирального соединения формулы (i), полученного на стадии (a), содержатся в виде



(ia)

12. Способ по п.1, в котором соединение формулы (I) представляет собой

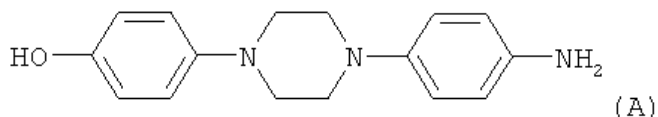


(Ia)

или его подходящую соль.

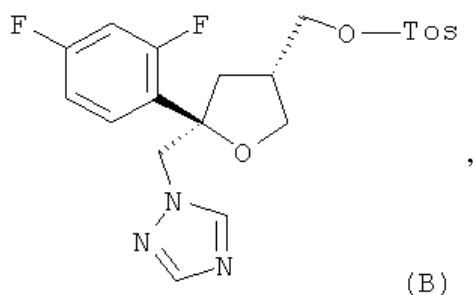
13. Способ по п.12, в котором на стадии (1.1) соединение формулы (I) получают способом, включающим

(aa) реакцию соединения формулы (A)



в подходящем растворителе, предпочтительно полярном протонном или полярном апротонном растворителе, более предпочтительно выбранном из группы, включающей диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамид (ДМФ), N-метилпирролидон (NMP), сульфолан, метанол, этанол, н-пропанол, и изопропанол,

и в присутствии подходящего основания предпочтительно подходящего неорганического основания, более предпочтительно карбоната, гидроксида и/или гидрокарбоната, более предпочтительно карбоната, гидроксида и/или гидрокарбоната щелочного металла и/или щелочноземельного металла, с соединением формулы (B)



где растворителем предпочтительно является этанол или ДМСО; и

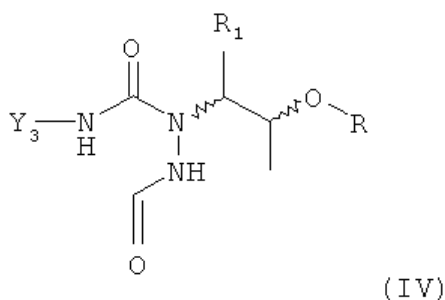
в котором основание предпочтительно выбрано из группы, включающей гидроксид натрия и карбонат калия.

14. Способ по п.13, в котором основанием является гидроксид натрия, который предпочтительно используется в виде водного раствора при концентрации основания, равной не менее 20 мас.%, предпочтительно не менее 45 мас.%.

15. Способ по п.13 или 14, дополнительно включающий

(bb) по меньшей мере однократную перекристаллизацию соединения формулы (I), предпочтительно из ацетонитрила и/или воды.

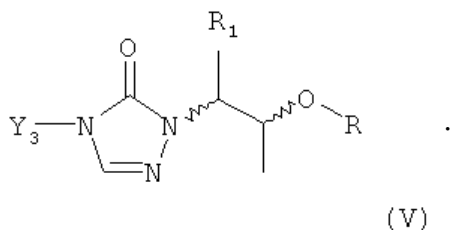
16. Способ по п.1, включающий выделение хирального соединения формулы (IV)



из реакционной смеси, полученной на стадии (2), указанное выделение предпочтительно проводят с помощью кристаллизации.

17. Способ по п.1, дополнительно включающий

(3) нагревание смеси, полученной на стадии (2), необязательно во время и/или после замены растворителя, или нагревание смеси, полученной смешиванием выделенного хирального соединения формулы (IV) с растворителем, до температуры в диапазоне от 40 до 150°C с получением соединения формулы (V)



18. Способ по п.17, в котором смесь, полученную на стадии (2), или смесь, полученную смешиванием выделенного хирального соединения формулы (IV) с растворителем, нагревают до температуры в диапазоне от 60 до 140°C, предпочтительно от 70 до 130°C.

19. Способ по п.17 или 18, в котором до нагревания смесь, полученную на стадии (2), необязательно после замены растворителя, или смесь, полученную смешиванием выделенного хирального соединения формулы (IV) с растворителем, смешивают с силилирующим реагентом, предпочтительно триметилсилилхлоридом (TMSCl), триметилсилилйодидом (TMSI) или бис-триметилсилилацетамидом (БСА) или с их комбинацией, предпочтительно TMSI и БСА.

20. Способ по п.17 или 18, в котором до нагревания смесь, полученную на стадии (2), необязательно после замены растворителя, или смесь, полученную смешиванием выделенного хирального соединения формулы (IV) с растворителем, смешивают с силилирующим реагентом, предпочтительно триметилсилилхлоридом (TMSCl), триметилсилилйодидом (TMSI) или бис-триметилсилилацетамидом (БСА) или с их комбинацией, предпочтительно TMSI и БСА, и в котором до смешивания с силилирующим реагентом имидазол смешивают в таком количестве, что отношение количества молей имидазола к количеству молей соединения формулы (IV) находится в диапазоне от 2:1 до 10:1, более предпочтительно от 4:1 до 9,5:1, еще более предпочтительно от 7:1 до 8:1, наиболее предпочтительно 7,5:1.

21. Способ по п.17 или 18, в котором смесь, полученная на стадии (2), содержит растворитель, выбранный из группы, включающей дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), метилтетрагидрофуран (МеТГФ), ацетонитрил (АН), сложный эфир, предпочтительно бутилацетат (BuAc) или этилацетат (EtAc), и диметилформамид (ДМФ) и смесь двух или большего количества из них, предпочтительно ДХМ или ТГФ, и до нагревания смеси, полученной на стадии (2), указанный растворитель заменяют на другой растворитель, подходящий для использования при температурах по п.17, указанный другой растворитель предпочтительно выбран из группы, включающей толуол, бензол, сложный эфир насыщенной карбоновой кислоты, предпочтительно изопропилацетат, диметилформамид (ДМФ), ацетонитрил (АН), метилтетрагидрофуран (Ме-ТГФ), метилизобутилкетон (МИБК), диоксан, гексаметилдисилазан (ГМДС) и смесь двух или большего количества из них, предпочтительно толуол или изопропилацетат.

22. Способ по п.17, дополнительно включающий

(4) экстракцию соединения формулы (V), предпочтительно с использованием в качестве экстрагирующего реагента водного раствора подходящей кислоты, более предпочтительно водного раствора неорганической кислоты и еще более предпочтительно водного раствора хлористоводородной кислоты.

23. Способ по п.22, дополнительно включающий

(5) кристаллизацию соединения формулы (V) в растворителе,
(6) необязательное выделение закристаллизованного соединения из растворителя.

24. Способ по п.1, дополнительно включающий

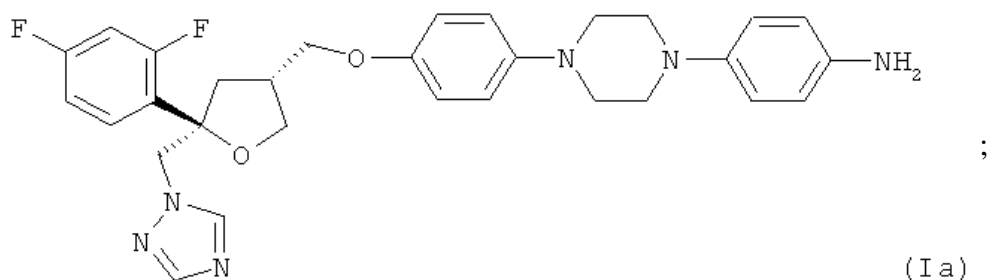
(5) кристаллизацию соединения формулы (V) в растворителе,
(6) необязательное выделение закристаллизованного соединения из растворителя.

25. Способ по п.23 или 24, в котором кристаллизацию на стадии (5) проводят в

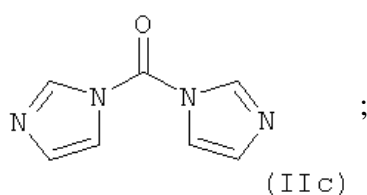
растворителе, который выбран из группы, включающей спирты, предпочтительно метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, простые эфиры, предпочтительно ТГФ, кетоны, предпочтительно ацетон, ацетонитрил и смесь двух или большего количества из них, наиболее предпочтительно смесь с водой, наиболее предпочтительно, если растворителем является метанол в смеси с водой или ацетон в смеси с водой.

26. Способ по п.1 получения позаконазола, включающий

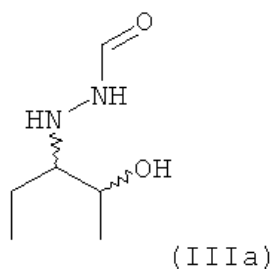
(1.1) использование соединения формулы (Ia)



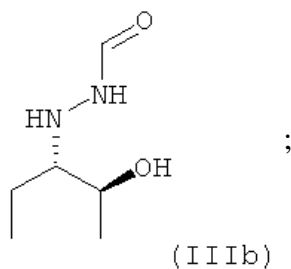
(1.2) использование соединения формулы (IIc)



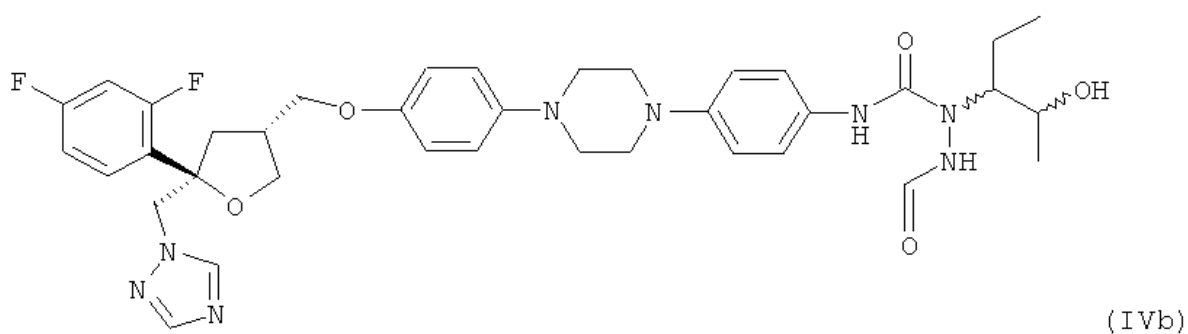
(1.3) использование соединения формулы (IIIa)



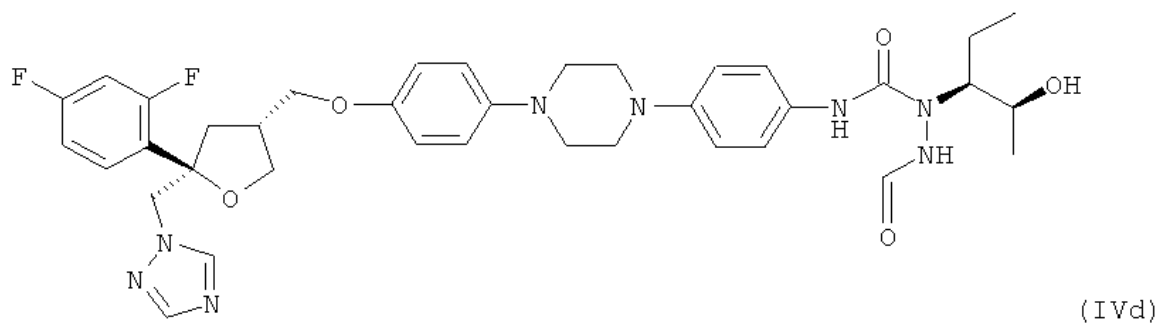
где не менее 99% молекул указанного соединения содержатся в виде соединения формулы (IIIb)



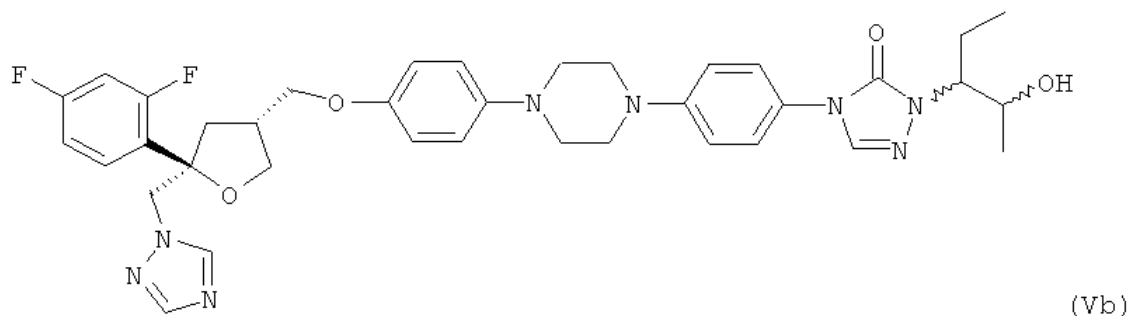
(2) смешивание и введение в реакцию соединений формул (Ia), (IIc) и (IIIa) в растворителе в любом порядке с получением реакционной смеси, содержащей хиральное соединение формулы (IVb)



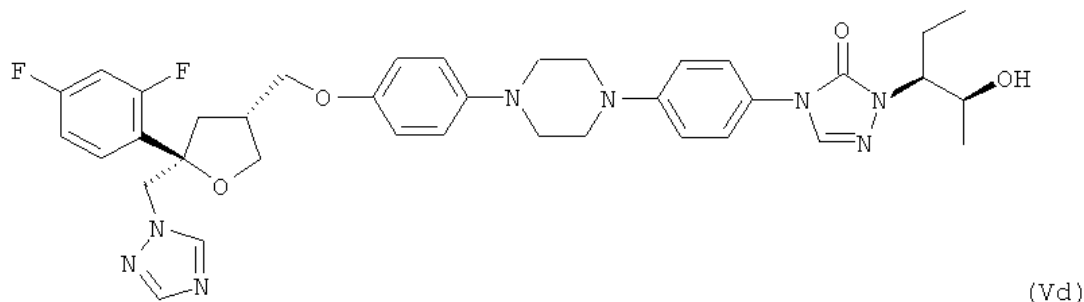
где не менее 99% молекул указанного соединения содержатся в виде соединения формулы (IVd)



и/или формулы (Vb)



где не менее 99% молекул указанного соединения содержатся в виде соединения формулы (Vd)



где на стадии (2),

(2.1) соединения формул (Ia) и (IIc) смешивают и по меньшей мере частично вводят в реакцию в растворителе и получают реакционную смесь;

(2.2) и соединение формулы (IIIa) добавляют к реакционной смеси, полученной на стадии (2.1);

(3) нагревание смеси, полученной на стадии (2), необязательно во время и/или после замены растворителя, или нагревание смеси, полученной смешиванием выделенного хирального соединения формулы (IVb) с растворителем, до температуры в диапазоне от 40 до 150°C с получением соединения формулы (Vb);

(4) экстракцию соединения формулы (Vb) с использованием водного раствора хлористоводородной кислоты в качестве экстрагирующего реагента;

(5) кристаллизацию соединения формулы (Vb) в растворителе;

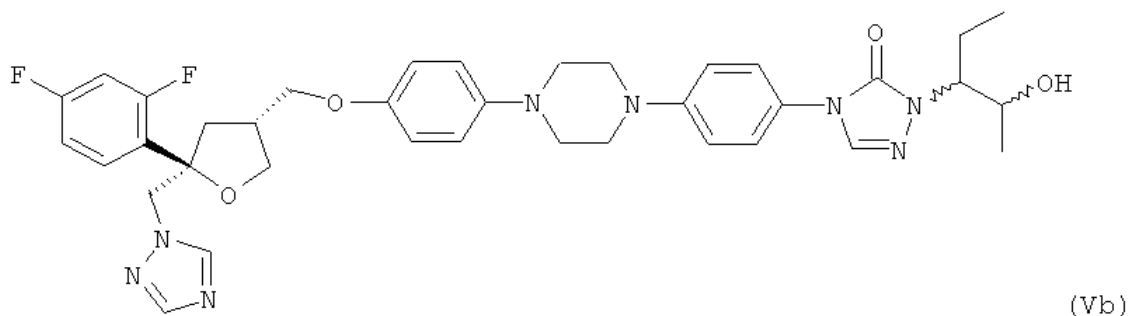
(6) необязательное выделение закристаллизованного соединения формулы (Vb) из растворителя.

27. Способ по п.23 или 24,

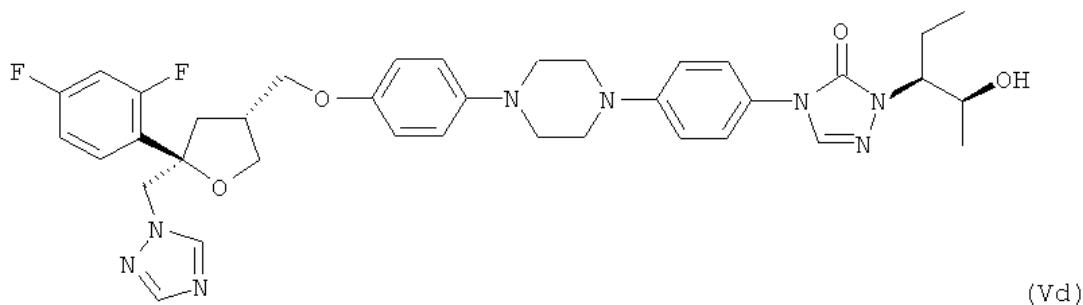
- в котором закристаллизованное соединение, полученное на стадии (5) или (6), не направляют на последующую стадию хроматографической очистки, предпочтительно не направляют на любую последующую стадию очистки, или

- в котором закристаллизованное соединение, полученное на стадии (5) или (6),

предпочтительно соединение формулы (Vb)



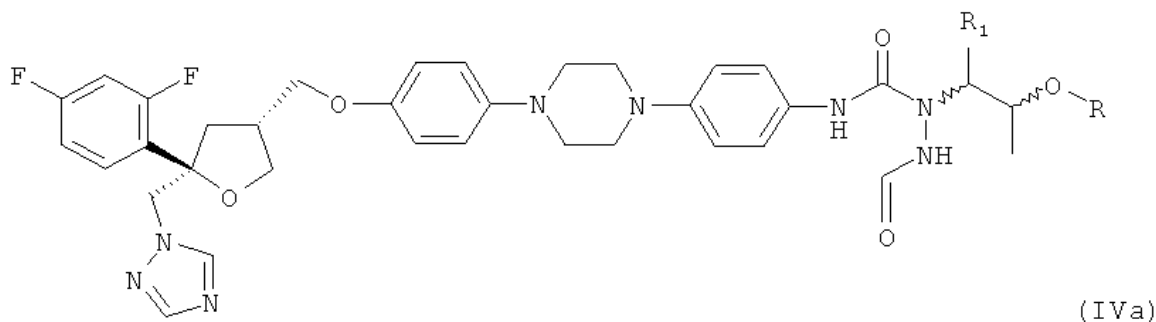
где предпочтительно не менее 95%, более предпочтительно не менее 97%, более предпочтительно не менее 99% молекул указанного кристаллического соединения находятся в виде изомера формулы (Vd)



перекристаллизовывают, предпочтительно из смеси ацетона и воды или из метанола, и затем перемешивают в смеси воды и метанола, предпочтительно в присутствии затравочных кристаллов, указанные затравочные кристаллы содержат кристаллическое соединение формулы (Vd) в полиморфной форме IV.

28. Хиральное соединение, которое можно получить или получают способом по любому из пп.1-27, предпочтительно по п.16 или по любому из пп.24-27.

29. Необязательно кристаллическое хиральное соединение формулы (IVa)

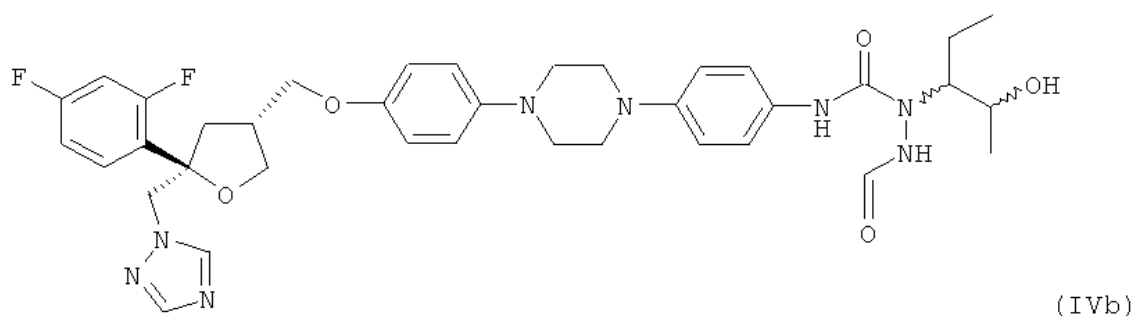


или его соль,

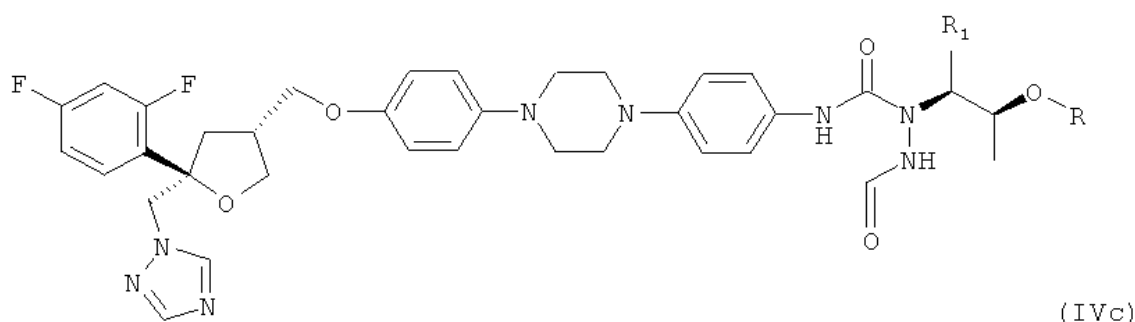
в которой R_1 обозначает алкильный остаток, предпочтительно содержащий от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно 1 или 2 атома углерода, наиболее предпочтительно 2 атома углерода, R_1 предпочтительно обозначает этил, и

в которой -R обозначает -H или подходящую защитную группу гидроксигруппы, предпочтительно выбранную из группы, включающей $-SiR_aR_bR_c$ и необязательно замещенные алкильные, арильные или алкиларильные остатки, где R_a , R_b и R_c являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей необязательно подходящим образом замещенные алкильные и арильные остатки, где -R предпочтительно обозначает -H или защитную группу гидроксигруппы, выбранную из группы, включающей $-Si(CH_3)_3$ и бензил, -R предпочтительно обозначает -H и где

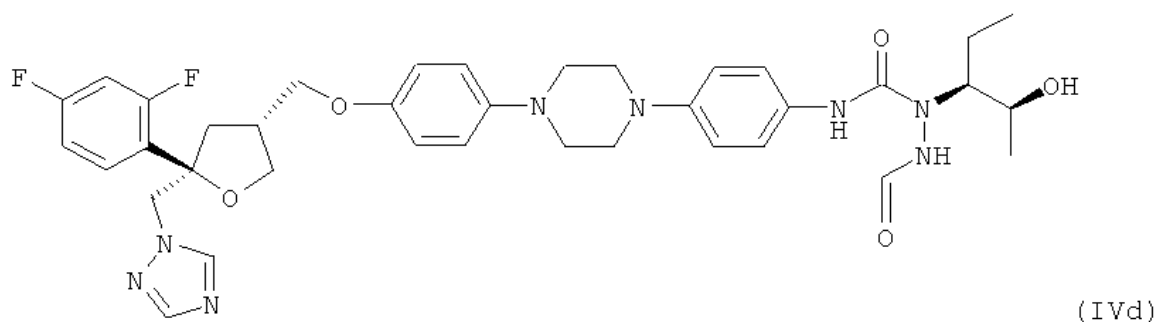
указанное соединение наиболее предпочтительно представляет собой соединение формулы (IVb)



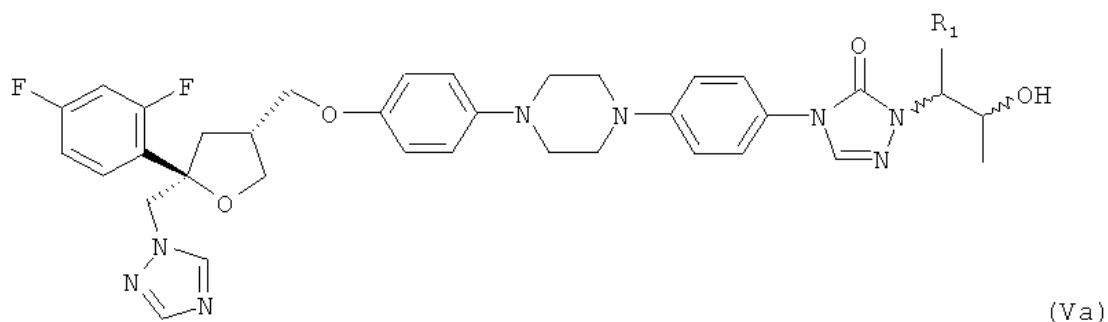
30. Соединение по п.29, в котором не менее 95%, более предпочтительно не менее 97%, более предпочтительно не менее 99% молекул указанного соединения содержатся в виде соединения формулы (IVc)



наиболее предпочтительно в виде соединения формулы (IVd)

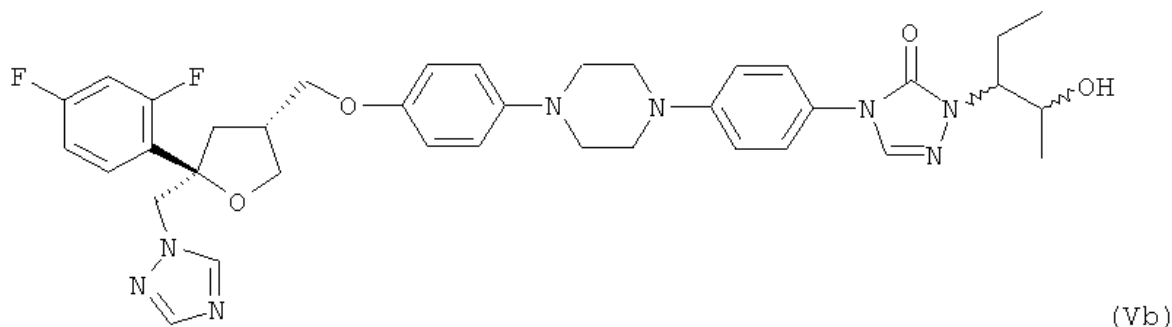


31. Композиция, содержащая предпочтительно кристаллическое хиральное соединение формулы (Va)

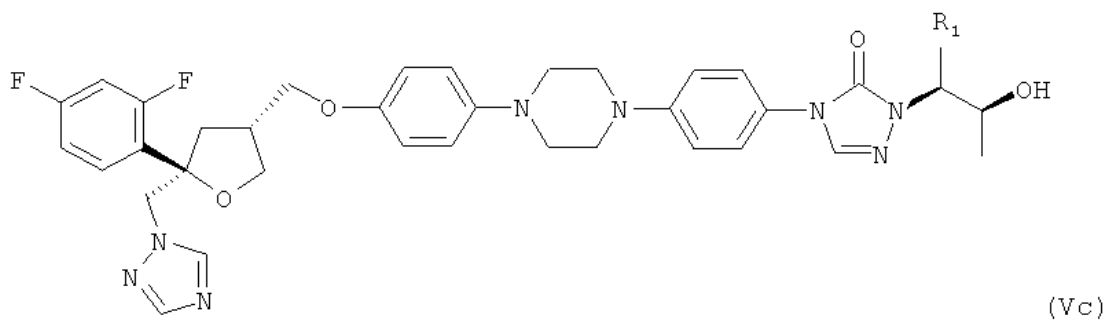


или его соль, в которой R₁ обозначает алкильный остаток, предпочтительно содержащий от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно 1 или 2 атома углерода, наиболее предпочтительно 2 атома углерода,

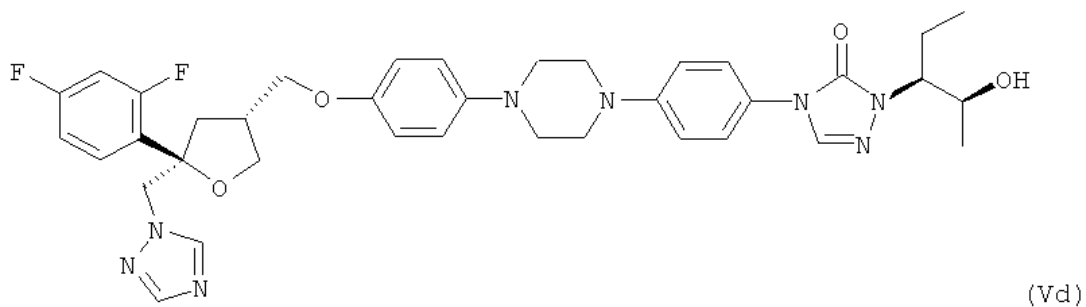
указанная композиция предпочтительно содержит соединение формулы (Vb)



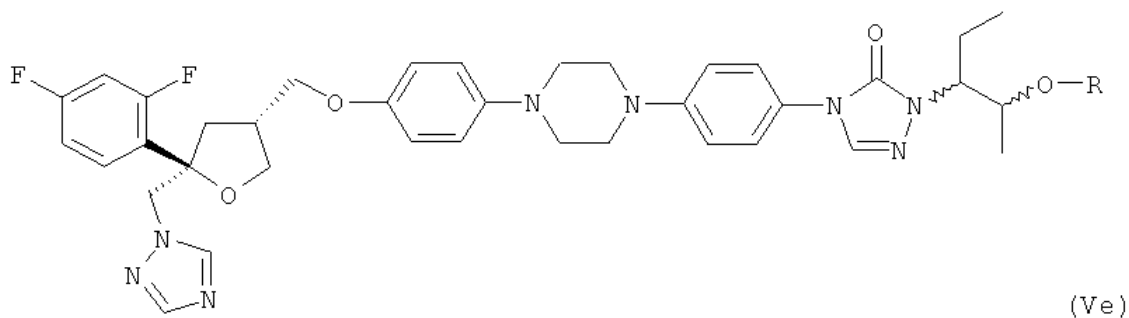
где предпочтительно не менее 95%, более предпочтительно не менее 97%, более предпочтительно не менее 99% молекул указанного предпочтительно кристаллического соединения содержатся в виде изомера формулы (Vc)



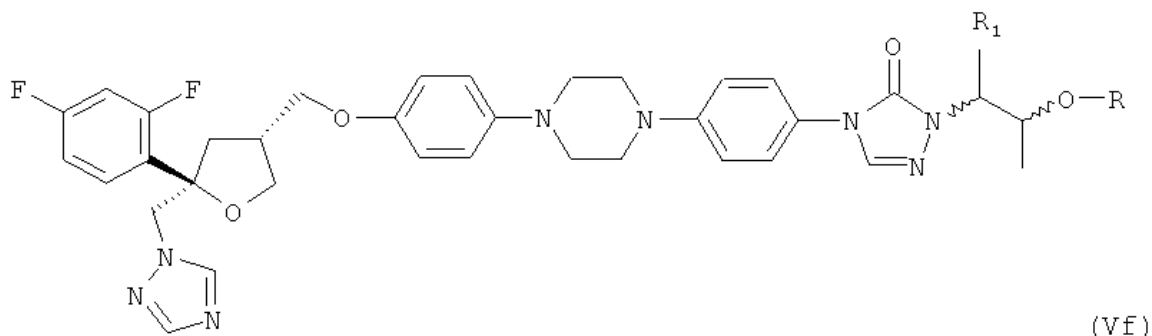
предпочтительно в виде изомера формулы (Vd)



указанная композиция содержит не более 70 мас.част./млн, предпочтительно не более 50 мас.част./млн, более предпочтительно не более 30 мас.част./млн, еще более предпочтительно не более 10 мас.част./млн, указанная композиция предпочтительно не содержит соединение формулы (Ve)



предпочтительно соединение формулы (Vf)



в которой -R обозначает $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, -R предпочтительно выбран из группы, включающей $-\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ и необязательно замещенные алкильные, арильные или алкиларильные остатки, где R_a , R_b и R_c являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей необязательно подходящим образом замещенные алкильные и арильные остатки, -R более предпочтительно обозначает защитную группу гидроксигруппы.

32. Композиция по п.31, которую можно получить или получают способом по любому из п.п.23-27.

33. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения грибковых инфекций, содержащая фунгицидно эффективное количество композиции по п.31 или 32 и фармацевтически приемлемую добавку.

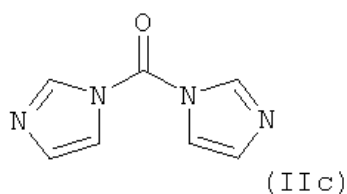
34. Композиция по п.31 или 32, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства.

35. Композиция по п.31 или 32, предназначенная для применения в способе лечения или предупреждения грибковых инфекций у млекопитающих, которые нуждаются в таком лечении или предупреждении таких инфекций.

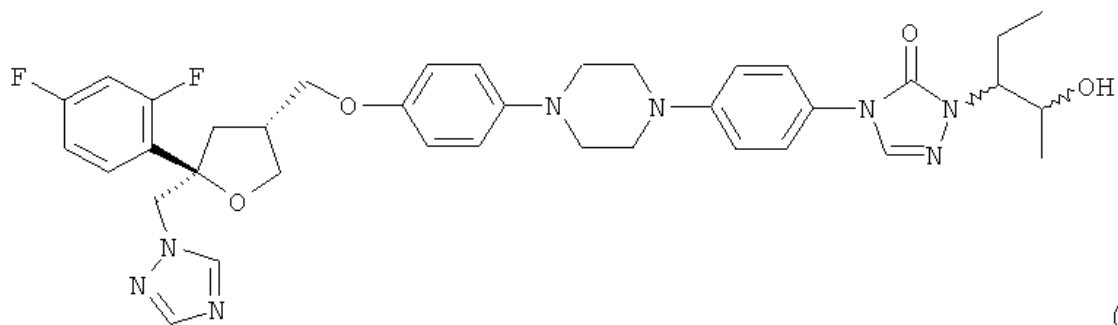
36. Применение композиции по п.31 или 32 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения грибковых инфекций у млекопитающих, которые нуждаются в таком лечении или предупреждении таких инфекций.

37. Способ лечения или предупреждения грибковых инфекций у млекопитающих, которые нуждаются в таком лечении или предупреждении таких инфекций, указанный способ включает введение такому млекопитающему фунгицидно эффективного количества композиции или фармацевтической композиции по любому из п.п.31-33.

38. Применение соединения формулы (IIc)

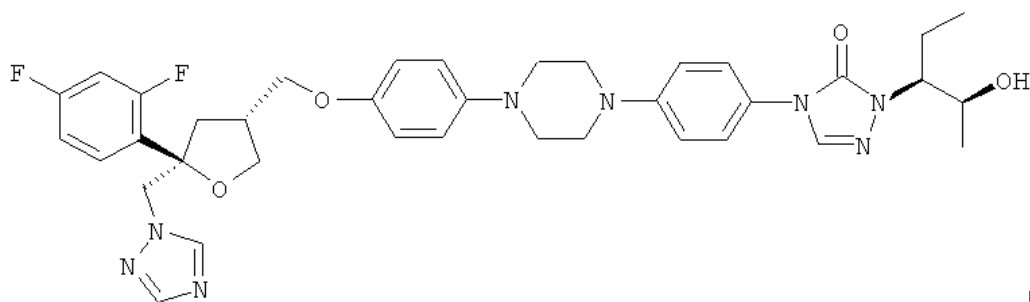


для получения фунгицидного средства, предпочтительно для получения предпочтительно кристаллического хирального соединения формулы (Vb)



(Vb)

наиболее предпочтительно для получения предпочтительно кристаллического соединения формулы (Vd)



(Vd)

RU 2012154811 A

RU 2012154811 A