(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 014366 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента: **2010.10.29**

(21) Номер заявки: **200701979**

(22) Дата подачи: **2006.03.06**

(51) Int. Cl. ***C07D 211/60*** (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПИОИДНЫХ МОДУЛЯТОРОВ

(31) **60/661,784**
(32) **2005.03.14**
(33) **US**
(43) **2008.04.28**
(86) **PCT/US2006/008240**
(87) **WO 2006/098982 2006.09.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА, Н.В. (BE)

(72) Изобретатель:
Цай Чаочжун, Хе Вей (US)

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

(56) WO-A-2005090315
WO-A-03092688

(57) Настоящее изобретение относится к новым способам получения опиоидных модуляторов (агонистов и антагонистов) и промежуточных продуктов, используемых при их синтезе. Опиоидные модуляторы используют для лечения и профилактики боли и желудочно-кишечных расстройств.

014366 B1

B1 014366

Перекрестная ссылка на родственные заявки

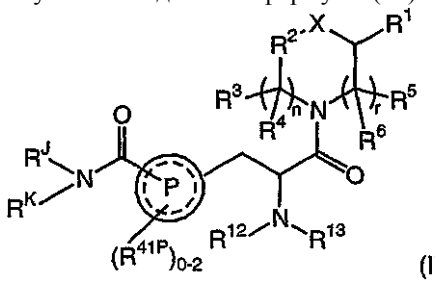
Данная заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США 60/661784, поданной 14 марта 2005 года, которая включается здесь ссылкой во всей своей полноте.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение нацелено на новый способ получения опиоидных модуляторов (агонистов и антагонистов) и промежуточных продуктов, используемых при их синтезе. Опиоидные модуляторы применимы для лечения и профилактики таких нарушений, как боль, висцеральная боль, включая послеоперационную боль, желудочно-кишечные расстройства, включая диарейные синдромы, нарушения перистальтики, включая послеоперационную непроходимость кишечника, запор, синдром раздраженного кишечника и воспалительную болезнь кишечника.

Уровень техники

Настоящее изобретение относится к получению новых модуляторов опиоидного рецептора и промежуточных продуктов, используемых для их синтеза. Более конкретно, настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения соединений формулы (III)



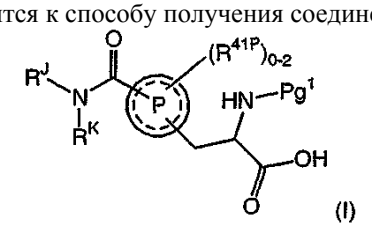
(III)

где все переменные являются такими, как определено далее, описанные в заявке на патент США № 10/400006, поданной 26 марта 2003 года и опубликованной в виде публикации патента США US-2004-0010014-A1 26 сентября 2004 года, которая настоящим включается ссылкой.

Известные способы получения описанных здесь соединений формулы (III) и соединений формулы (I) требуют использования диметилтирозина, который является дорогим и, таким образом, неподходящим для крупномасштабного синтеза. Таким образом, остается необходимость в способе получения соединений формулы (I) и соединений формулы (III), которые подходят для крупномасштабного синтеза.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



(I)

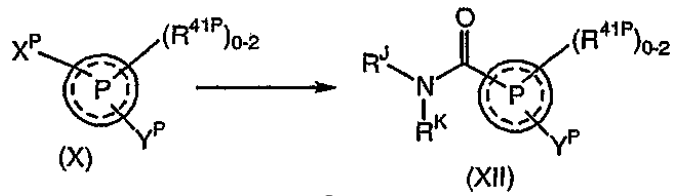
где  представляет собой C_{6-10}арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, индолила, изоиндолила, индолинила, бензофурила, бензотиенила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензоксазолила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила;

каждый R^{41P} независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси или фтора;

R^j и R^k, каждый независимо, выбраны из водорода или C_{1-4}алкила; альтернативно, R^j и R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти- или семичленный гетероцикл;

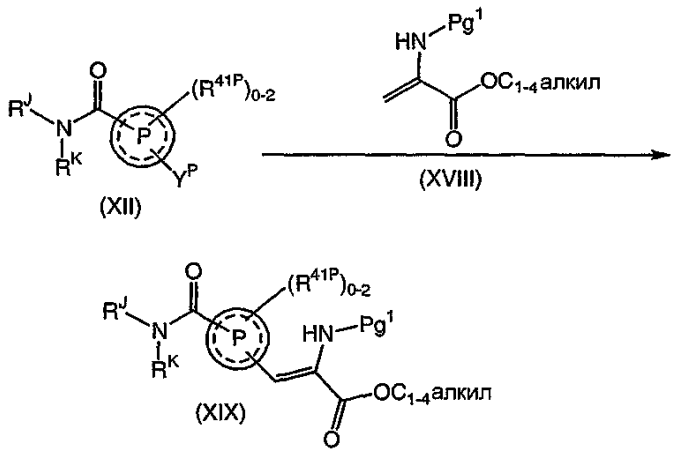
Pg^1 представляет собой азотзащитную группу;

включающий

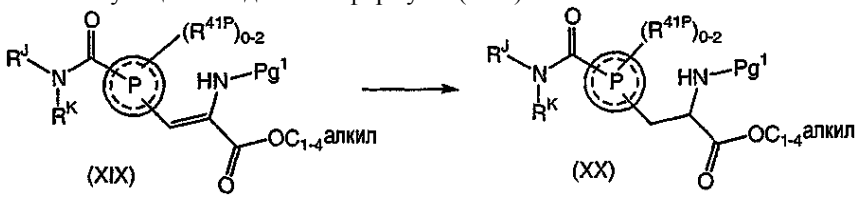


(X) (XII)

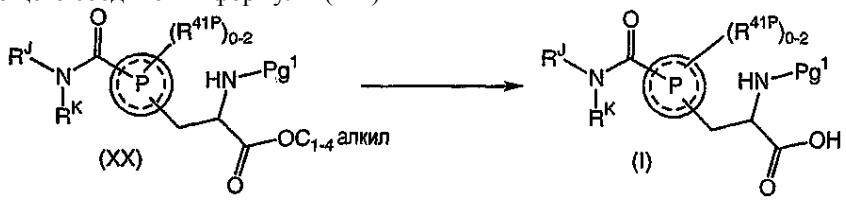
превращение соединения формулы (X), где X^P выбран из OH, CN, $-CO_2H$, -C(O)-Cl или $-C(O)-OC_{1-4}$алкила и где Y^P выбран из Br, Cl или I, с получением соответствующего соединения формулы (XII)



взаимодействие соединения формулы (XII) с подходяще замещенным соединением формулы (XVIII), в присутствии палладиевого катализатора, в присутствии органического или неорганического основания, в органическом растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура, с получением соответствующего соединения формулы (XIX)

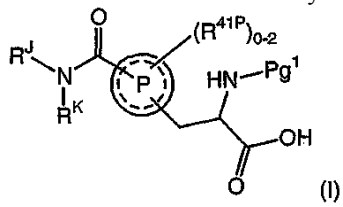


взаимодействие соединения формулы (XIX) с водородом или источником водорода, в присутствии катализатора, в растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура с получением соответствующего соединения формулы (XX)



взаимодействие соединения формулы (XX) с водным основанием, в органическом растворителе, с получением соответствующего соединения формулы (I).

Дополнительно настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



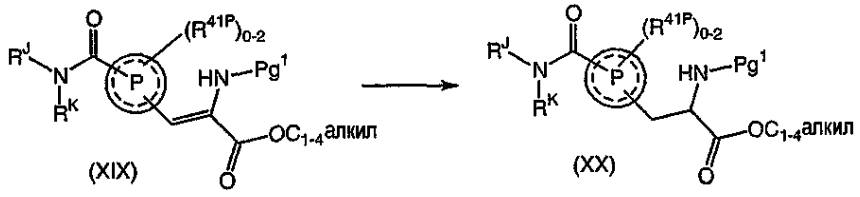
где  представляет собой C_{6-10}арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, индолила, изоиндолила, индолинила, бензофурила, бензотиенила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензоксазолила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила;

каждый R^{41P} независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси или фтора;

R^j и R^k, каждый независимо, выбраны из водорода или C_{1-4}алкила; альтернативно, R^j и R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти- или семичленный гетероцикл;

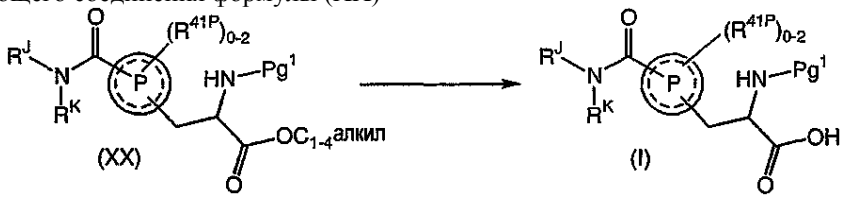
Pg^1 представляет собой азотзащитную группу;

включающий



взаимодействие соединения формулы (XIX) с водородом или источником водорода, в присутствии катализатора, в растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура с получени-

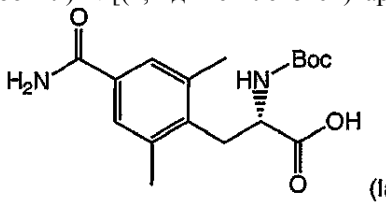
ем соответствующего соединения формулы (XX)



(XX) (I)

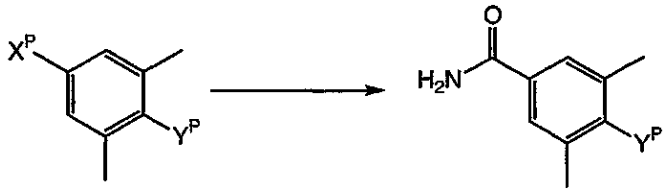
взаимодействие соединения формулы (XX) с водным основанием, в органическом растворителе, с получением соответствующего соединения формулы (I).

Дополнительно настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (Ia) (также известного как 4-(аминокарбонил)-N-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-2,6-диметил-L-фенилаланин)



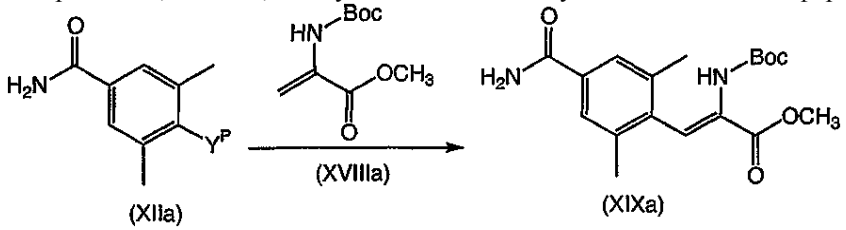
(Ia)

включающий



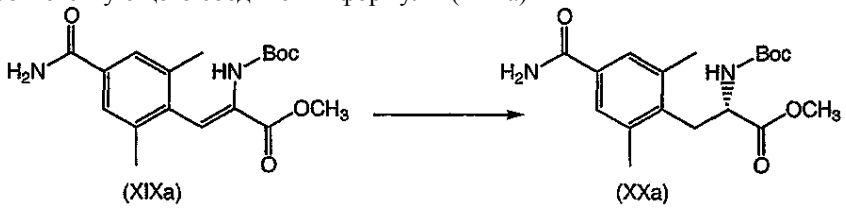
(Xa) (XIIa)

превращение соединения формулы (Xa), где X^P выбран из OH, CN, $-CO_2H$, -C(O)-Cl или $-C(O)-OC_{1-4}$алкила и где Y^P выбран из Br, Cl или I, с получением соответствующего соединения формулы (XIIa)



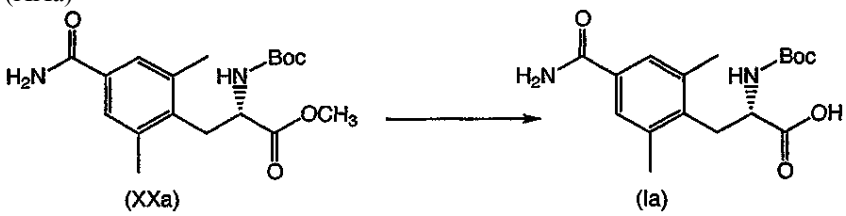
(XIIa) (XVIIIa) (XIXa)

взаимодействие соединения формулы (XIIa) с подходяще замещенным соединением формулы (XVIIIa), в присутствии палладиевого катализатора, в присутствии органического или неорганического основания, в органическом растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура с получением соответствующего соединения формулы (XIXa)



(XIXa) (XXa)

взаимодействие соединения формулы (XIXa) с газообразным водородом при давлении, достаточном для гидрирования, в присутствии подходящего хирального катализатора при температуре больше чем примерно комнатная температура, в органическом растворителе, с получением соответствующего соединения формулы (XXa)



(XXa) (Ia)

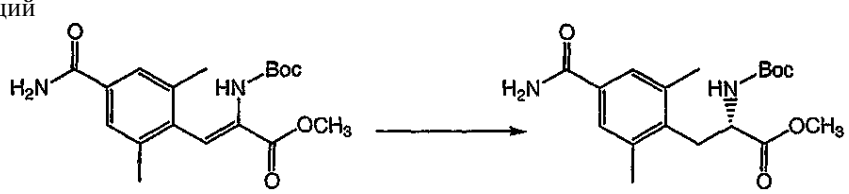
взаимодействие соединения формулы (XXa) с водным основанием, в органическом растворителе, с получением соответствующего соединения формулы (Ia).

Дополнительно настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (Ia)



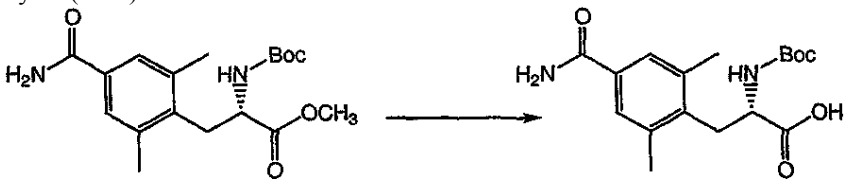
(Ia)

включающий



(XIXa) (XXa)

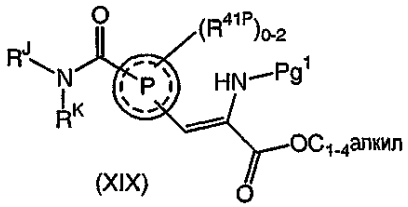
взаимодействие соединения формулы (XIXa) с газообразным водородом, при давлении, достаточном для гидрирования, в присутствии подходящего хирального катализатора при температуре больше чем примерно комнатная температура, в органическом растворителе, с получением соответствующего соединения формулы (XXa)



(XXa) (Ia)

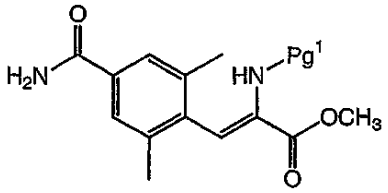
взаимодействие соединения формулы (XXa) с водным основанием, в органическом растворителе, с получением соответствующего соединения формулы (Ia).

Дополнительно настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (XIX)



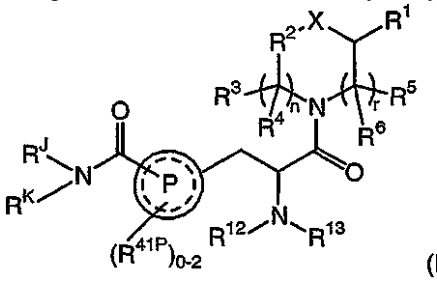
(XIX)

Дополнительно настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (XIXb)



(XIXb)

Дополнительно настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (III)



(III)

где  представляет собой C_{6-10}арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, индолила, изоиндолила, индолинила, бензофурила, бензотиенила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензоксазолила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила;

каждый R^{41P} независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси или фтора;

R^j и R^k, каждый независимо, выбраны из водорода или C_{1-4}алкила;

альтернативно, R^J и R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти- или семичленный гетероцикл;

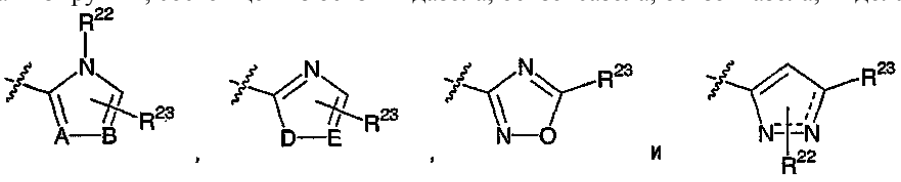
X выбран из группы, состоящей из O, S, N(R^{14}) и -($CR^{15}R^{16}$)$_m$-,

где m равно целому числу от 0 до 2, и

R^{14}, R^{15} и R^{16} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила и арила, при условии, что только один из R^{15} и R^{16} может являться C_{1-4}алкилом или арилом;

и общий размер основного кольца цикла, содержащего X, не будет превышать восьмичленное кольцо;

R^1 выбран из группы, состоящей из бензимидазола, бензоксазола, бензотиазола, индола, фенила



a-1 a-2 a-3 a-4

где A-B выбран из группы, состоящей из N-C, C-N, N-N и C-C;

D-E выбран из группы, состоящей из O-C, S-C и O-N;

R^{22} представляет собой заместитель, присоединенный к атому азота цикла, и выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила и арила;

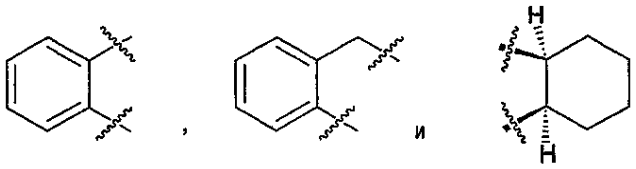
R^{23} представляет собой один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, амино, арила, ариламино, гетероариламино, гидрокси, арилокси, гетероарилокси, остатка аминокислоты, такого как -C(O)-NH-CH(-R^{40})-C(O)-NH_2, и C_{1-6}алкила (где указанный алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, гидроксикарбонила, C_{1-4}алкоксикарбонила, аминокарбонила, амино, арила, (C_{1-4})алкиламинокарбонила, ди(C_{1-4})алкиламинокарбонила, гетероариламино, гетероарилокси, арил(C_{1-4})алкокси и гетероарила);

R^{40} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкилкарбонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилкарбониламино, диC_{1-6}алкилкарбониламино, арил(C_{1-6})алкила, гетероарил(C_{1-6})алкила, арила и гетероарила;

где, когда R^1 представляет собой бензимидазол, указанный бензимидазол необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и арила, при условии, что, когда R^1 представляет собой бензимидазол, r, s и p равны 0, n равно 0 или 1, L представляет собой O и R^3, R^4, R^9, R^{12} и R^{13} - все представляют собой водород,

 не является (4-OH)фенилом или (4-OH-2,6-диMe)фенилом;

R^2 представляет собой двухвалентный радикал -CH_2-CH_2-, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и фенилметила, или выбран из группы двухвалентных радикалов формулы



b-1 b-2 b-3

где указанные радикалы -CH_2-CH_2-, b-1 и b-2 необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, нитро, амино, циано, трифторметила и арила; и

радикал b-3 является незамещенным;

R^3 и R^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, арила и гетероарила, при условии, что только один из R^3 и R^4 может являться C_{1-6}алкилом, арилом или гетероарилом;

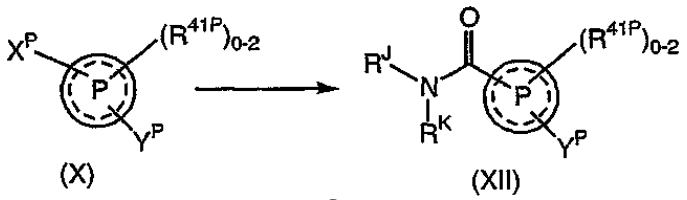
R^5 и R^6, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, арила и гетероарила, при условии, что только один из R^5 и R^6 может являться C_{1-6}алкилом, арилом или гетероарилом;

n и r равны целым числам от 0 до 2;

R^{12} и R^{13}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, формила, C_{1-6}алкилкарбонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилкарбониламино, диC_{1-6}алкилкарбониламино, арил(C_{1-6})алкила, гетероарил(C_{1-6})алкила, арила и гетероарила, где, когда R^{12} и R^{13} выбраны из C_{1-6}алкила, R^{12} и R^{13} могут быть необязательно объединены с ;

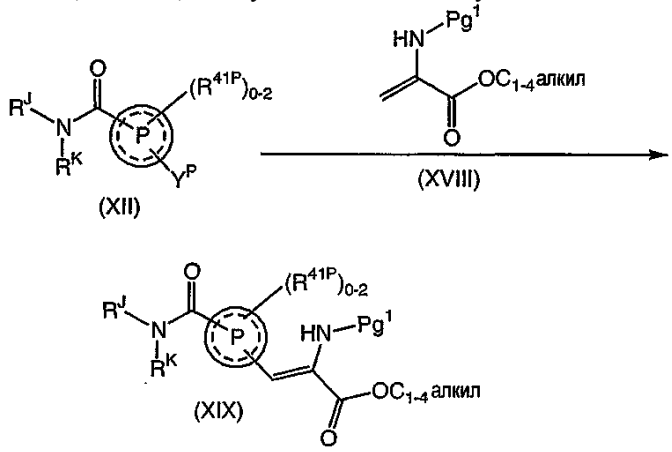
и его фармацевтически приемлемых энантиомеров, диастереомеров и солей;

включающий



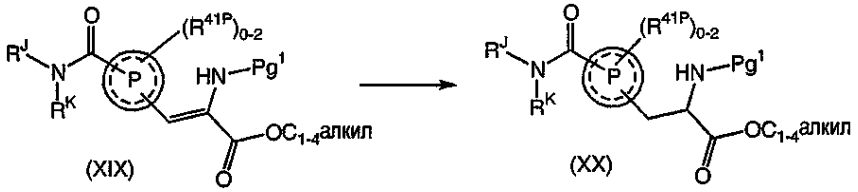
(X) (XII)

превращение соединения формулы (X), где X^P выбран из OH, CN, $-CO_2H$, -C(O)-Cl или $-C(O)-OC_{1-4}$алкила и где Y^P выбран из Br, Cl или I, с получением соответствующего соединения формулы (XII)



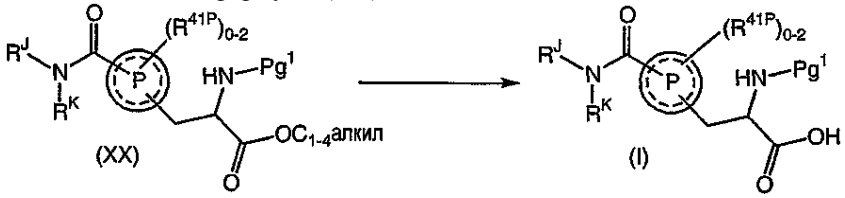
(XII) (XVIII) (XIX)

взаимодействие соединения формулы (XII) с подходяще замещенным соединением формулы (XVIII), где Pg^1 представляет собой азотзащитную группу, в присутствии палладиевого катализатора, в присутствии органического или неорганического основания, в органическом растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура с получением соответствующего соединения формулы (XIX)



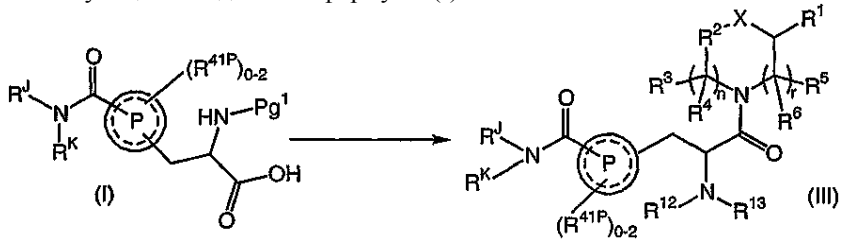
(XIX) (XX)

взаимодействие соединения формулы (XIX) с водородом или источником водорода, в присутствии катализатора, в растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура с получением соответствующего соединения формулы (XX)



(XX) (I)

взаимодействие соединения формулы (XX) с водным основанием, в органическом растворителе, с получением соответствующего соединения формулы (I)



(I) (III)

взаимодействие соединения формулы (I) с получением соответствующего соединения формулы (III).

Дополнительно настоящее изобретение относится к продукту, полученному по любому из способов, описанных в настоящем изобретении.

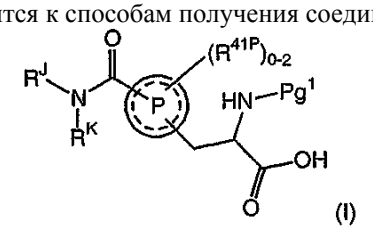
Иллюстрацией изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и продукт, полученный по описанному здесь способу. Иллюстрацией изобретения является фармацевтическая композиция, полученная смешением продукта, полученного по описанному здесь способу, и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрацией изобретения является способ

получения фармацевтической композиции, включающий смешение продукта, полученного по описанному здесь способу, и фармацевтически приемлемого носителя.

Иллюстрацией изобретения являются способы лечения или профилактики расстройства, опосредованного по меньшей мере одним опиоидным рецептором, предпочтительно δ или μ опиоидным рецептором, выбранного из группы, состоящей из боли и желудочно-кишечных расстройств, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества любого соединения или любой фармацевтической композиции, приготовленных, как описано выше.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (I)

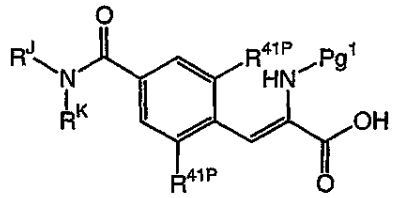


(I)

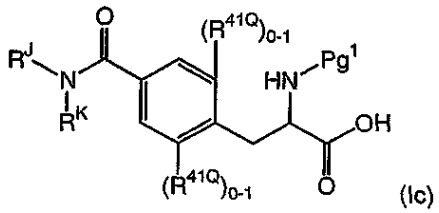
где Pg^1, , R^J, R^K и R^{41P} являются такими, как описано в настоящем изобретении. Соединения формулы (I) применимы при получении модуляторов опиоидных рецепторов - соединений формулы (II) и соединений формулы (III). Далее настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (Ia), определенного в настоящем описании, применимого в качестве промежуточного продукта при синтезе модуляторов опиоидных рецепторов.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединений, в которых  кольцо является незамещенным. В одном варианте осуществления настоящего изобретения  кольцо замещено одной R^{41P} группой, которая присоединена во 2- или 6-положении. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединений, в которых  кольцо замещено двумя R^{41P} группами, которые присоединены в 2- и 6-положениях.

Например, в способах, в которых  представляет собой фенил, соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



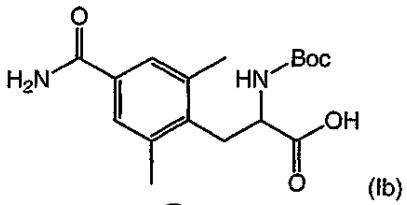
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (Ic)



(Ic)

где R^{41Q} выбран из метила, этила, метокси, этокси или фтора и где R^J, R^K и Pg^1 являются такими, как определено в настоящем описании.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (Ib)

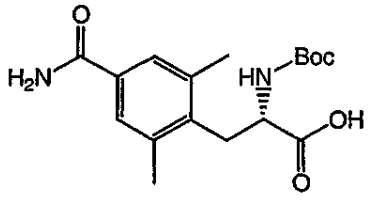


(Ib)

(т.е. соединения формулы (I), в котором  представляет собой фенил, R^J и R^K, каждый, пред-

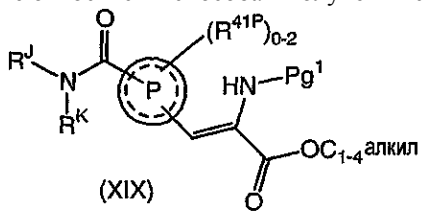
ставляют собой водород, фенильное кольцо дополнительно замещено двумя R^{41P} группами, каждая из которых представляет собой метил, и Pg^1 представляет собой Boc), также известного как 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовая кислота.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (Ia)



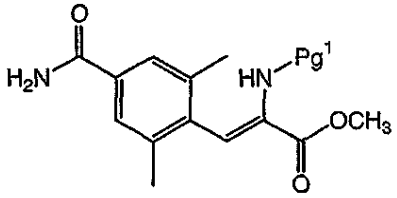
(Ia).

Далее настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (XIX)



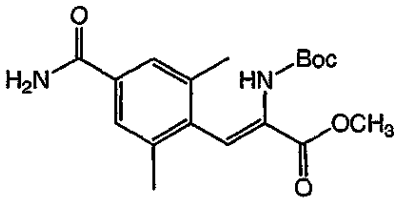
(XIX)

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (XIXb)



(XIXb)

Предпочтительно настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (XIXa)



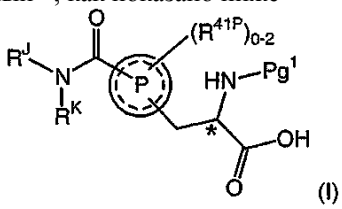
(XIXa)

Соединения формулы (XIX) применимы в качестве промежуточных продуктов, используемых при синтезе соединений формулы (III).

Варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений, где  представляет собой C_{6-10}арил. Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений, где  представляет собой фенил.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений, где R^{41P} выбран из C_{1-3}алкила, C_{1-6}алкокси или фтора. Варианты осуществления настоящего изобретения далее включают способы получения соединений, где R^{41P} выбран из C_{1-3}алкила или C_{1-6}алкокси. Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений, где R^{41P} выбран из метила, этила, метокси, этокси или фтора. Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений, где R^{41P} выбран из метила или метокси.

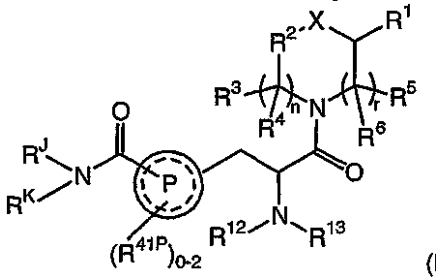
Варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (I), где стереоцентр, обозначенный *, как показано ниже



(I)

находится в S-конфигурации. В другом варианте осуществления предлагаются способы получения соединений формулы (I), где стереоцентр, обозначенный * в соединении формулы (I), находится в R-конфигурации.

Далее настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (III)



(III)

где , R^J, R^K, R^{41P}, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{12}, R^{13}, n и r являются такими, как определено в настоящем описании. Соединения по настоящему изобретению являются модуляторами опиоидного рецептора, применимыми при лечении расстройств, опосредуемых по меньшей мере одним опиоидным рецептором, включая, но не ограничиваясь этим, боль и желудочно-кишечные расстройства.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно X представляет собой $-(CR^{15}R^{16})_m-$.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно m равно целому числу от 1 до 2. Более предпочтительно m равно 1.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^{15} и R^{16}, каждый, представляют собой водород.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^1 представляет собой a-1.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно A-B представляет собой N-C.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^{22} представляет собой водород.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^{23} представляет собой фенил.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^2 выбран из группы, состоящей из $-CH_2CH_2-$ и b-1.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^3 представляет собой водород.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^4 представляет собой водород.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно n равно целому числу от 0 до 1. Более предпочтительно n равно 1.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно r равно 0.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода и метила. Более предпочтительно R^{12} представляет собой водород.

Далее варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (III), где предпочтительно R^{13} выбран из группы, состоящей из водорода и метила. Более предпочтительно R^{13} представляет собой водород.

Дальнейшие варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений, в которых заместители для одной или нескольких переменных, определенных в настоящем описании (т.е. , R^J, R^K, R^{41P}, Pg^1 и т.д.), независимо выбраны, чтобы представлять собой любой индивидуальный заместитель или любое подмножество заместителей, выбранных из полного списка, определенного в настоящем описании.

Двухвалентные заместители, нарисованные или названные здесь, прочитывают в основной структуре слева направо.

Термины, используемые в описании изобретения, являются обычно используемыми и известны специалистам в данной области. Однако термины, которые могли иметь другие значения, определены ниже. Данные определения употребляют для терминов по мере того, как они используются на всем протяжении описания, если это не ограничивается иным образом в конкретных случаях, либо индивидуально, либо в виде части более крупной группы.

Если не указано иным образом, термин "алкил" относится к насыщенной прямой или разветвленной

цепи, состоящей исключительно из 1-8 атомов углерода, замещенных водородами, или из смеси замещенных водородом и замещенных фтором атомов углерода, где может содержаться 1-3 атома фтора на каждом атоме углерода, при условии, что общее число атомов фтора не превышает 3, а общее число атомов углерода не превышает 8; предпочтительно из 1-6 замещенных водородом атомов углерода или смеси замещенных водородов и замещенных фтором атомов углерода, где может содержаться 1-3 атома фтора на каждом атоме углерода, при условии, что общее число атомов фтора не превышает 3, а общее число атомов углерода не превышает 6; и наиболее предпочтительно из 1-4 замещенных водородом атомов углерода или смеси замещенных водородов и замещенных фтором атомов углерода, где может содержаться 1-3 атома фтора на каждом атоме углерода, при условии, что общее число атомов фтора не превышает 3, а общее число атомов углерода не превышает 4. Термин "алкокси" относится к -О-алкилу, где алкил такой, как определено выше. Термин "гидроксиалкил" относится к радикалам, в которых алкильная цепь оканчивается гидроксирадикалом формулы НО-алкил, где алкил такой, как определено выше. Алкильные цепи необязательно замещены внутри алкильной цепи или на концевом атоме углерода.

Термин "гетероцикл" относится к насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, имеющему пять или шесть членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, О или S, и которое необязательно содержит дополнительные N, О или S атомы; к насыщенному или частично ненасыщенному бициклическому кольцу, имеющему девять или десять членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, О или S, и которое необязательно содержит дополнительные N, О или S атомы. Примеры включают, но не ограничиваются этим, пирролинил, пирролидинил, 1,3-диоксоланил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил.

Термин "арил" относится к фенильной или нафтильной группе.

Термин "гетероарил" относится к ароматической моноциклической кольцевой системе, содержащей пять или шесть членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, О или S, и которая необязательно содержит дополнительные N, О или S атомы; к ароматическому бициклическому кольцу, имеющему девять или десять членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, О или S, и которое необязательно содержит дополнительные N, О или S атомы. Примеры включают, но не ограничиваются этим, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, индазолил, бензо[b]тиенил, хинолинил, изохинолинил или хиназолинил.

Когда термины "арил" и "гетероарил" используют по отдельности или в виде части замещающего члена (например, арилокси, гетероарилокси и т.д.), указанный арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси и нитро; кроме того, арил или гетероарил также может быть необязательно замещен одной фенильной группой (которая может быть необязательно замещена одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси и нитро), где заместители на арильной или гетероарильной группе не указаны иным образом.

Всякий раз, когда термины "алкил", "арил" или "гетероарил" или любой их префиксный корень оказываются в названии заместителя (например, гетероарил(C_{1-6})алкил), их следует интерпретировать как включающий ограничения, данные выше для "алкила", "арила" или "гетероарила". Указанные числа атомов углерода (например, C_{1-6}) следует независимо относить к количеству атомов углерода в алкильной или циклоалкильной части молекулы или к алкильной части более крупного заместителя, в котором алкил появляется как его префиксный корень.

Термин "галоген" будет включать йод, бром, хлор и фтор.

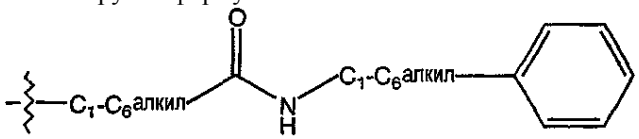
Когда соединения по данному изобретению имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут, соответственно, существовать в виде энантиомеров. Когда соединения обладают двумя или более хиральными центрами, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Необходимо понимать, что все такие их изомеры и смеси охватываются объемом настоящего изобретения. Более того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов, и подразумевается, что как таковые они включаются в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые соединения могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и также подразумевается, что такие сольваты охватываются объемом данного изобретения.

"Независимо" выбранный заместитель относится к группе заместителей, где заместители могут различаться. Поэтому указанные числа атомов углерода (например, C_{1-8}) следует независимо относить к количеству атомов углерода в алкильной или циклоалкильной части молекулы или в алкильной части более крупного заместителя, в котором алкил появляется в виде его префиксного корня.

Имеется в виду, что определение любого заместителя или переменной при конкретном расположении в молекуле является независимым от их определений в другом месте в данной молекуле. Понятно, что заместители и образцы замещения на соединениях по данному изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области, чтобы предоставить соединения, которые являются химически стойки-

ми и которые можно легко синтезировать методами, известными из уровня техники, также как методами, изложенными в настоящем описании.

Согласно стандартной номенклатуре, используемой на всем протяжении данного описания, сначала описывается концевая часть обозначаемой боковой цепи, после чего следует соседняя функциональность по направлению к точке присоединения. Таким образом, например, заместитель "фенилC_{1-6}алкиламинокарбонилC_{1-6}алкил" относится к группе формулы



Сокращения, использованные в описании, в частности в схемах и примерах, представляют собой следующее:

Ac	=	Ацетильная группа (-C(O)-CH_3)
Ac_2O	=	Уксусный ангидрид
Cbz или CBZ	=	Бензилоксикарбонил-
Cpd	=	Соединение
DBU	=	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	=	Дихлорметан
DIPEA или DIEA	=	Диизопропилэтиламин
DMF	=	N,N-Диметилформамид
DPPE	=	1,2-Бис(дифенилфосфино)этан
DPPF	=	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
DPPP	=	1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан
EDCl или EDC	=	1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид
Et_2O	=	Диэтиловый эфир
EtOAc	=	Этилацетат
Fmoc	=	9-Флуоренилметоксикарбонил-
HOAc	=	Уксусная кислота
HOBT	=	1-Гидроксибензотриазол
Me	=	Метил
MeOH	=	Метанол
MeO	=	Метокси
MTBE	=	Метил-трет-бутиловый эфир
$NaBH(OAc)_3$	=	Триацетоксиборгидрид натрия
Pd-C	=	Катализатор палладий на угле
$Pd_2(OAc)_2$	=	Ацетат палладия (II)
$Pd_2(dba)_3$	=	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
$Pd(PPh_3)_4$	=	Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
Ph	=	Фенил
$P(Ph)_3$	=	Трифенилфосфин
PyBop	=	Гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфония
PyBrop	=	Гексафторфосфат бромтри(пирролидино)фосфония
[Rh(cod)(R,R-DIPAMP)]$^+BF_4^-$	=	(R,R)-(-)-бис[(о-метоксифенил)(фенил)фосфино]этан(1,5-циклооктадиен)родий (I) тетрафторборат
rt или RT	=	Комнатная температура
t-BOC или Boc	=	Трет-Бутоксикарбонил
TEA	=	Триэтиламин
Tf	=	Трифторметилсульфонил (-SO_2-CF_3)
TFA	=	Трифторуксусная кислота
THF	=	Тетрагидрофуран
Tyr	=	Тирозин

Используемый здесь термин "боль" будет включать центрально-опосредованную боль, периферически-опосредованную боль, боль, связанную с повреждением структурных или мягких тканей, боль, связанную с воспалением, боль, связанную с прогрессирующей болезнью, невропатическую боль, острую боль и хроническую боль. Кроме того, термин "хроническая боль" будет включать невропатические болевые состояния, диабетическую периферическую невропатию, постгерпетическую невралгию, тригеминальную невралгию, постинсультные болевые синдромы, кластерную головную боль или мигрень.

Используемый здесь термин "желудочно-кишечное расстройство" будет включать диарейные синдромы, нарушения перистальтики, такие как синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи, синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора, перемежающийся синдром раздраженного кишечника, послеоперационную непроходимость кишечника, запор и воспалительное заболевание кишечника. Кроме того, термин "воспалительное заболевание кишечника" будет включать язвенный колит и болезнь Крона.

Используемый здесь термин "субъект" относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который являлся объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Используемый здесь термин "терапевтически эффективное количество" означает, что количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в тканевой системе животного или человека, которой добиваются исследователь, ветеринар, лечащий врач или другой врач-консультант, которая включает облегчение симптомов лечимого заболевания или расстройства.

Подразумевается, что используемый здесь термин "композиция" охватывает продукт, содержащий заданные ингредиенты в заданных количествах, а также любой продукт, который является результатом, прямо или косвенно, комбинации заданных ингредиентов в заданных количествах.

Чтобы обеспечить более сжатое описание, некоторые количественные выражения, данные здесь, не квалифицируются термином "примерно". Понятно, что независимо от того, используется ли термин "примерно" недвусмысленно или нет, подразумевается, что каждое количество, данное здесь, относится к действительному данному значению, а также, как имеется в виду, относится к приближению к такому данному значению, которое было бы обоснованно предположено, исходя из опыта специалиста в данной области, включая приближения вследствие экспериментальных условий и/или условий измерения для такого данного значения.

Используемый здесь, если не указано иным образом, термин "апротонный растворитель" будет обозначать любой растворитель, который не дает протон. Подходящие примеры включают, но не ограничиваются этим, ДМФА, диоксан, ТГФ, ацетонитрил, пиридин, дихлорэтан, дихлорметан, МТБЭ, толуол и аналогичные.

Специалист в данной области поймет, что, когда реакционную стадию настоящего изобретения можно осуществить в различных растворителях или системах растворителей, указанную реакционную стадию также можно осуществить в смеси подходящих растворителей или систем растворителей.

Когда способы получения соединений по данному изобретению дают смесь стереоизомеров, данные изомеры можно разделить обычными методами, такими как препаративная хроматография. Соединения можно получить в рацемической форме, или индивидуальные энантиомеры можно получить энантиоспецифическим синтезом или разделением. Соединения, например, можно разделить на их энантиомеры стандартными методами, таким как образование диастереомерных пар солеобразованием с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-d-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-l-винная кислота с последующей фракционированной кристаллизацией и регенерацией свободного основания. Соединения также можно разделить образованием диастереомерных сложных эфиров или амидов, после чего следует хроматографическое разделение и удаление хирального вспомогательного средства. Альтернативно, соединения можно разделить, используя хиральную ВЭЖХ колонку.

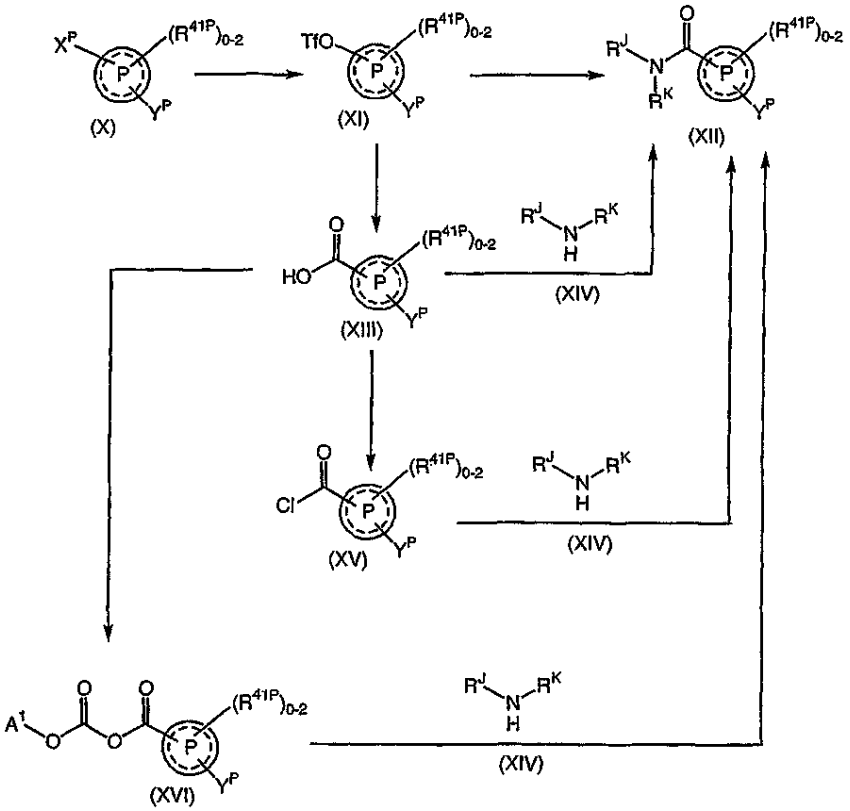
В течение любого способа получения соединений по настоящему изобретению может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой рассматриваемой молекуле. Этого можно добиться посредством традиционных защитных групп, таких как группы, описанные в Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 и T.W. Green & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Защитные группы можно удалить на удобной последующей стадии, используя методы, известные из уровня техники.

Используемый здесь, если не указано иным образом, термин "защитная группа для азота" будет обозначать группу, которую можно присоединить к атому азота для защиты указанного атома азота от участия в реакции и которую можно легко удалить последующей реакцией. Подходящие защитные группы для азота включают, но не ограничиваются этим, карбаматы - группы формулы -C(O)O-R, где R представляет собой, например, метил, этил, трет-бутил, бензил, фенилэтил, CH_2=CH-CH_2- и аналогичное; амиды - группы формулы -C(O)-R', где R' представляет собой, например, метил, фенил, трифторметил и аналогичное; производные N-сульфонила - группы формулы -SO_2-R", где R" представляет собой, например, толил, фенил, трифторметил, 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-ил, 2,3,6-триметил-4-метоксибензол и аналогичное. Другие подходящие защитные группы для азота можно найти в текстах, таких как T.W. Green & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

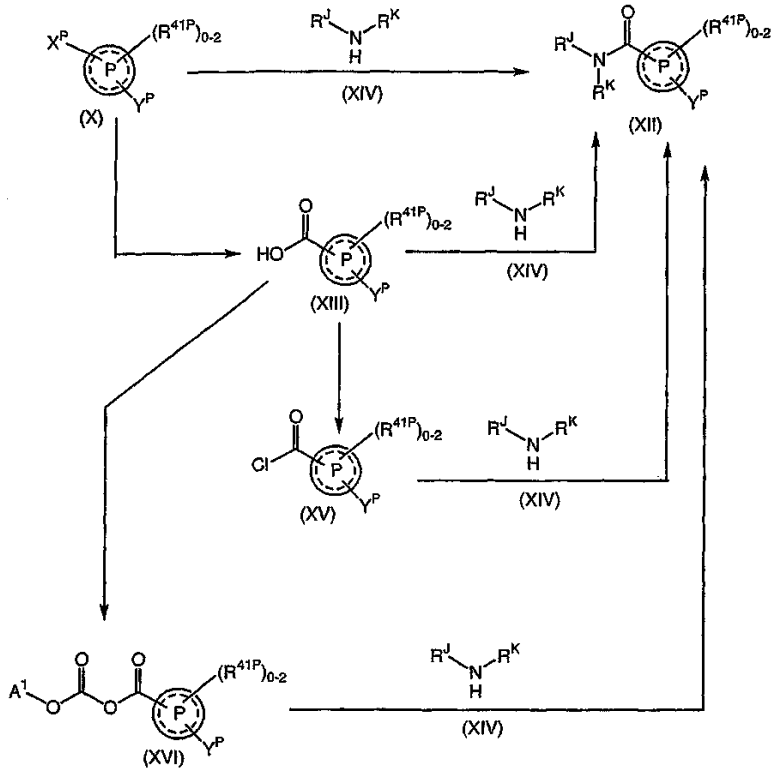
Для использования в медицине соли соединений по данному изобретению относятся к нетоксичным фармацевтически приемлемым солям.

Настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (I), как в общих чертах показано на схеме 1 ниже.

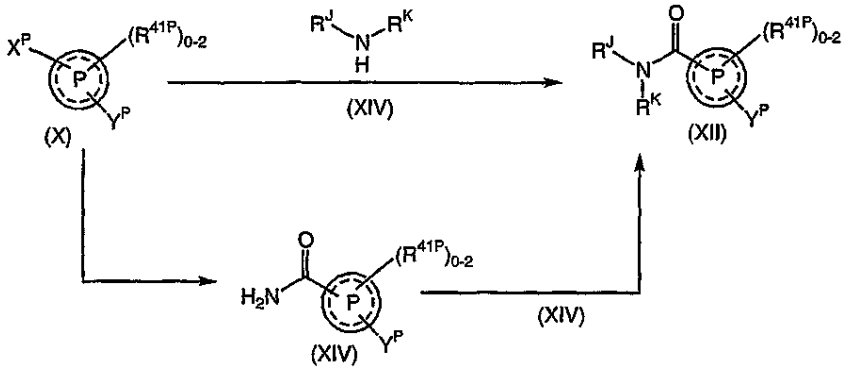
Стадия 1. Получение соединений формулы (XII), где X представляет собой -OH, а Y выбран из Br или Cl



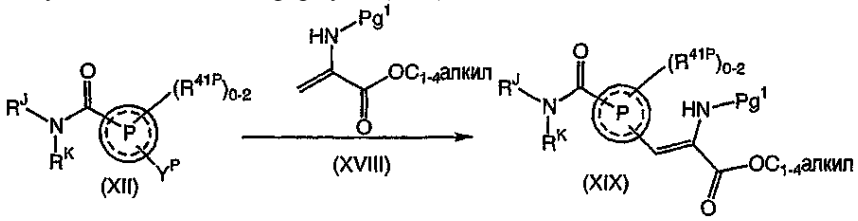
или получение соединений формулы (XII), где X представляет собой -OC(O)-C_{1-4}алкил, а Y выбран из Br, Cl или I



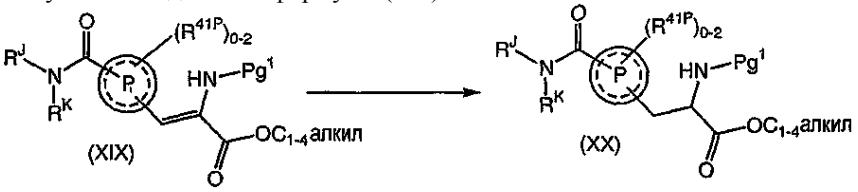
или получение соединений формулы (XII), где X представляет собой -CN, а Y выбран из Br, Cl или I



Стадия 2. Получение соединения формулы (XIX)



Стадия 3. Получение соединений формулы (XX)



Стадия 4. Получение соединения формулы (I)

Схема 1



Стадия 1, в которой X представляет собой OH, а Y выбран из Br или Cl.

Соответственно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (X), в котором X^P представляет собой OH и в котором Y^P представляет собой Br или Cl, предпочтительно Y^P представляет собой Br, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с трифторметансульфонирующим агентом, таким как ангидрид трифторметансульфоновой кислоты, N-фенилтрифторметансульфонимид и аналогичный, в присутствии органического или неорганического основания, такого как пиридин, TEA, DIPEA, K_3PO_4, K_2CO_3 и аналогичное, необязательно в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XI).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XI) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272) и соответствующе замещенным амином, с соединением формулы NR^JR^K (соединением формулы (XIV)) или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с подходящим лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, диоксан и аналогичный, предпочтительно ДМФА, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°C, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XI) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан,

ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIII).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIII) с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или с количеством соединения формулы (XIV) или источником аммиака, достаточным, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающим примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XI) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIII).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIII) с подходящим источником хлора, таким как тионилхлорид, PCl_3, PCl_5, оксалилхлорид, оксалилхлорид в ДМФА и аналогичный, в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ и аналогичный, предпочтительно при температуре больше чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 35 до 60°C, получая соответствующее соединение формулы (XV).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XV) с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как хлорид аммония, NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно с хлоридом аммония, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или с количеством соединения формулы (XIV) или источника аммиака, достаточным, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающим примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIII) с C_{1-4}алкилхлорформиатом, предпочтительно метилхлорформиатом, в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, предпочтительно при температуре меньшей, чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 0°C, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XVI), где A^1 представляет собой соответствующий C_{1-4}алкил, предпочтительно метил.

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XVI) с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно NH_4OH, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с подходящим лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Специалист в данной области далее поймет, что можно осуществить взаимодействие соединения формулы (XI) согласно известным методам, получая соответствующее соединение формулы (X), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил или CN.

Стадия 1, где X представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил и где Y^P представляет собой Br, Cl или I.

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (X), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил, а Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, при температуре, превышающей комнатную температуру, предпочтительно примерно при температуре флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (X), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил, а Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газо-

образный аммиак и аналогичный, в присутствии активирующего агента, такого как триметилалюминий, триизопропилалюминий и аналогичный, в апротонном органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, толуол, ДХМ и аналогичный, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 0°С до температуры флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, подходяще замещенное соединение формулы (X), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил, а Y^P выбран из Br, Cl или I, известное соединение или соединение, полученное известными методами, подвергают гидролизу согласно известным методам, например, осуществляя взаимодействие с основанием, таким как NaOH, LiOH, KOH и аналогичное, или осуществляя взаимодействие с кислотой, такой как HCl, H_2SO_4 и аналогичная, предпочтительно осуществляют взаимодействие соединения формулы (X) с кислотой при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°С, более предпочтительно при температуре примерно 100°С, получая соответствующее соединение формулы (XIII).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIII) с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или в присутствии количества соединения формулы (XIV) или источника аммиака, достаточного, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающего примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (X), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил, а Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°С, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°С, получая соответствующее соединение формулы (XIII).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIII) с подходящим источником хлора, таким как тионилхлорид, PCl_3, PCl_5, оксалилхлорид, оксалилхлорид в ДМФА и аналогичный, в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ и аналогичный, предпочтительно при температуре больше чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 35 до 60°С, получая соответствующее соединение формулы (XV).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XV) с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как хлорид аммония, NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно хлоридом аммония, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или в присутствии количества соединения формулы (XIV) или источника аммиака, достаточного, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающего примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (X), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил, а Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°С, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°С, получая соответствующее соединение формулы (XIII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIII) с C_{1-4}алкилхлорформиатом, предпочтительно метилхлорформиатом, в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, предпочтительно при температуре меньшей, чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре примерно 0°С, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XVI), где A^1 представляет собой соответствующий C_{1-4}алкил, предпочтительно метил.

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XVI) с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно NH_4OH, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с подходящим лигандом,

таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Стадия 1, где X представляет собой -CN и где Y^P представляет собой Br, Cl или I.

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (X), где X^P представляет собой CN и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами (например, как описано в Parris C.L., Org. Syn. Coll. (1973), 5, p. 73; Lin S., Synthesis (April, 1978) p. 330; Murahashi S., Takeshi Naota T. and Eiichiro Saito E., JACS (1986) 108 (24), p. 7846), получая соответствующее соединение формулы (XII).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (X), где X^P представляет собой CN и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с кислотой, такой как концентрированная серная кислота и аналогичная, при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XVI).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (X), где X^P представляет собой CN и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с неорганическим основанием, таким как NaOH, KOH и аналогичное, при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XVI).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XVI) согласно известным методам, например алкилируя в присутствии основания, получая соответствующее соединение формулы (XII).

Стадия 2.

Осуществляют взаимодействие соединения формулы (XII) с подходяще замещенным соединением формулы (XVII), в котором Pg^1 представляет подходящую азотзащитную группу, такую как Boc, Cbz, Fmoc, ацетил и аналогичная, предпочтительно Pg^1 представляет Boc, известным соединением или соединением, полученным известными методами,, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$ и аналогичный, предпочтительно $Pd_2(dba)_3$, и предпочтительно в присутствии фосфорного лиганда, такого как P(о-толуол)$_3$, $P(Ph)_3$, P(трет-бутил)$_3$, DPPE и аналогичный, предпочтительно P(трет-бутила)$_3$ или P(о-толуола)$_3$, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, в присутствии органического или неорганического основания, такого как дициклогексилметиламин, Na_2CO_3, K_2CO_3, TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, предпочтительно TEA, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан и аналогичный, при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°C, получая соответствующее соединение формулы (XIX).

Стадия 3.

Соединение формулы (XIX) гидрируют известными методами, например осуществляя взаимодействие с водородом или источником водорода (таким как циклогексадиен и аналогичный), в присутствии катализатора, такого как оксид платины, палладий на угле, никель, $ClRh(PPh_3)_3$, $RuCl_2$ и аналогичный, предпочтительно палладия на угле, в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ТГФ, этилацетат и аналогичный, предпочтительно в метаноле, при температуре больше чем комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°C, получая соответствующее соединение формулы (XX).

Специалист в данной области поймет, что необязательно можно осуществить взаимодействие соединения формулы (XIX) в присутствии хирального катализатора, получая соответствующее соединение формулы (XX), в котором один стереоизомер присутствует в энантиомерном избытке.

Стадия 4.

Осуществляют взаимодействие соединения формулы (XX) с водным основанием, таким как NaOH, LiOH, KOH и аналогичное, в органическом растворителе, таком как метанол, ТГФ, этанол и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (I).

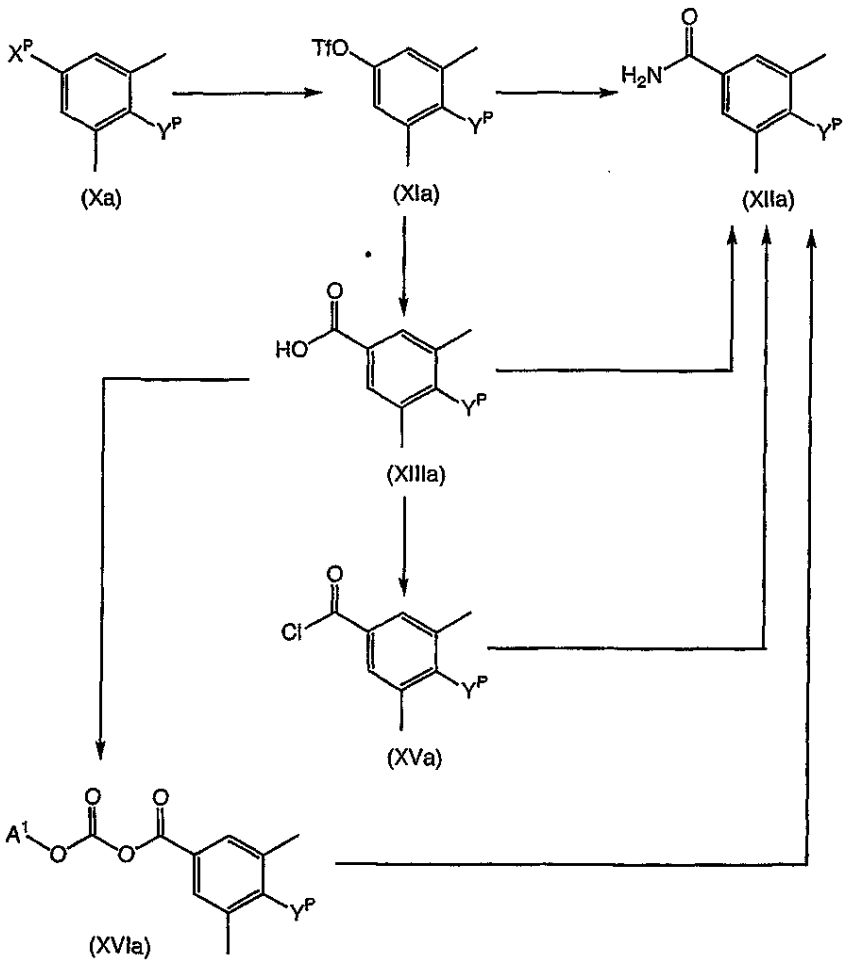
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (Ic).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (Ib), соединения формулы (I), в котором  представляет собой фенил, R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, фенильное кольцо дополнительно замещено двумя R^{41P} группами, каждая из которых представляет собой метил, и Pg^1 представляет собой Boc, также известного как 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовая кислота, как описано в схеме 1 выше.

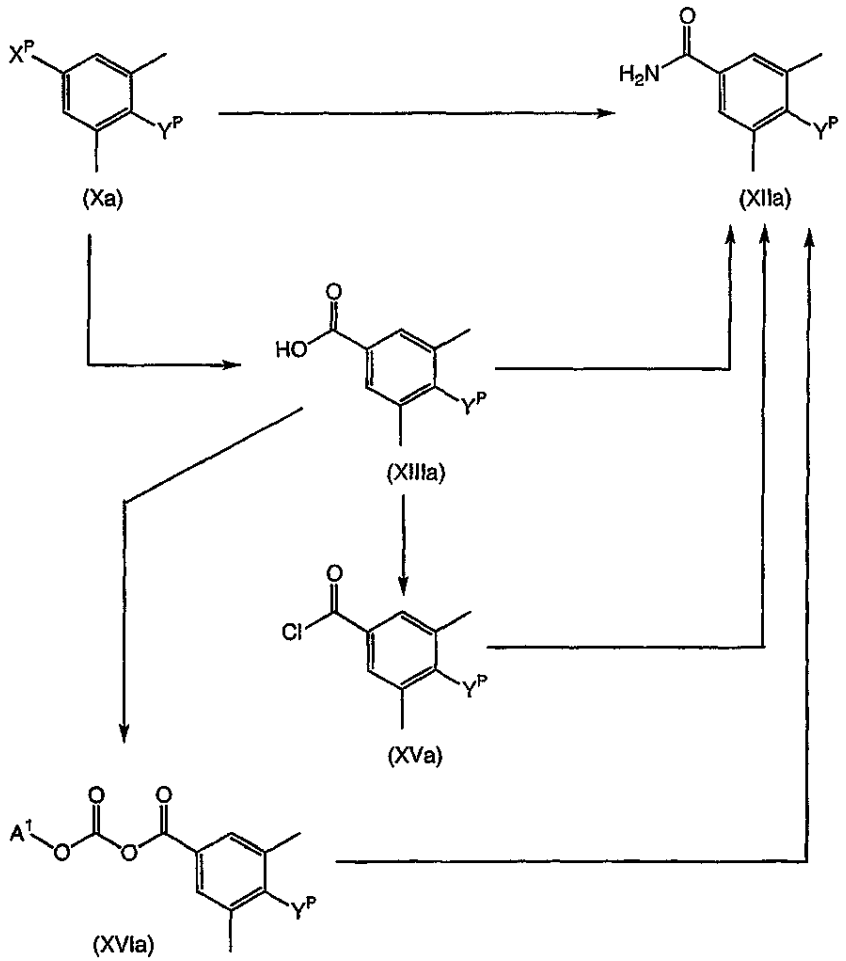
Далее настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (Ia), как в общих чертах показано в схеме 2 ниже.

Стадия 1a. Получение соединения формулы (XIIa), в котором X представляет собой -OH а Y выбран

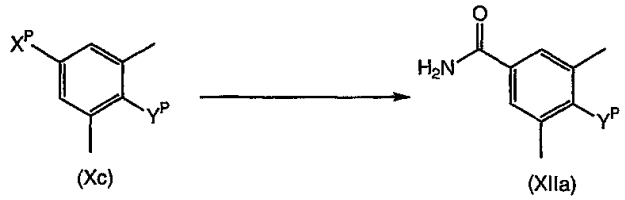
из Br или Cl



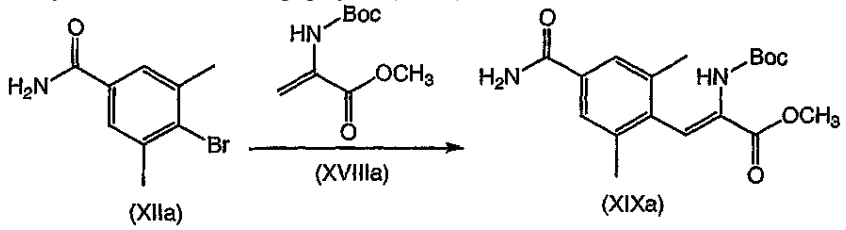
или получение соединения формулы (XIIa), в котором X представляет собой -OC(O)-C_{1-4}алкил, а Y выбран из Br, Cl или I



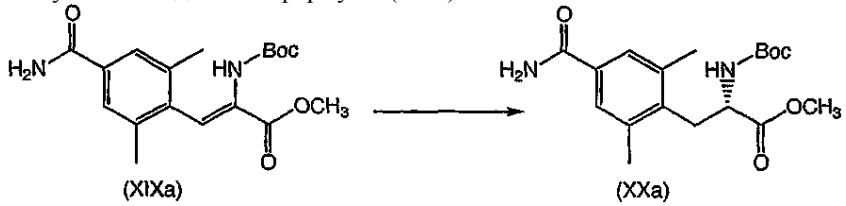
или получение соединения формулы (XIIa), в котором X представляет собой -CN, а Y выбран из Br, Cl или I



Стадия 2а. Получение соединения формулы (XIXa)

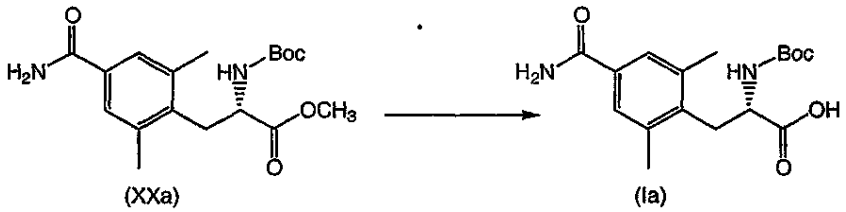


Стадия 3а. Получение соединения формулы (XXa)



Стадия 4а. Получение соединения формулы (Ia)

Схема 2



Стадия 1a, где X представляет собой -OH, а Y выбран из Br или Cl.

Соответственно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (Xa), в котором X^P представляет собой OH и в котором Y^P представляет собой Br или Cl, предпочтительно Y^P представляет собой Br, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с трифторметансульфонирующим агентом, таким как ангидрид трифторметансульфоновой кислоты, N-фенилтрифторметансульфонимид и аналогичный, в присутствии органического или неорганического основания, такого как пиридин, TEA, DIPEA, K_3PO_4, K_2CO_3 и аналогичное, предпочтительно пиридина, необязательно в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIa) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272) и с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, диоксан и аналогичный, предпочтительно ДМФА, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIa) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIIIa) с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или в присутствии количества источника аммиака, достаточного, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающего примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIa) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O, в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIIIa) с подходящим источником хлора, таким как тионилхлорид, PCl_3, PCl_5, оксалилхлорид, оксалилхлорид в ДМФА и аналогичный, в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ и аналогичный, предпочтительно при температуре больше чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 35 до 60°C, получая соответствующее соединение формулы (XVa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XVa) с подходящим источником аммиака, таким как хлорид аммония, NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно хлоридом аммония, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или в присутствии количества источника аммиака, достаточного, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающего примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIa) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при тем-

пературе в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIIIa) с C_{1-4}алкилхлорформиатом, предпочтительно метилхлорформиатом, в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, предпочтительно при температуре меньше, чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре примерно 0°C, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XVIa), где A^1 представляет собой соответствующий C_{1-4}алкил, предпочтительно метил.

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XVIa) с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно NH_4OH, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Специалист в данной области далее поймет, что можно осуществить взаимодействие соединения формулы (XIa) согласно известным методам, получая соответствующее соединение формулы (Xa), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил или CN.

Стадия 1a, где X представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил и где Y^P представляет собой Br, Cl или I.

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (Xa), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил, а Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, при температуре, превышающей комнатную температуру, предпочтительно примерно при температуре флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (Xa), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, в присутствии активирующего агента, такого как триметилалюминий, триизопропилалюминий и аналогичный, в апротонном органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, толуол, ДХМ и аналогичный, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 0°C до температуры флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Альтернативно, известными методами осуществляют гидролиз подходяще замещенного соединения формулы (Xa), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, например взаимодействием с основанием, таким как NaOH, LiOH, KOH и аналогичное, или взаимодействием с кислотой, такой как HCl, H_2SO_4 и аналогичная, предпочтительно осуществляют взаимодействие соединения формулы (Xa) с кислотой при температуре, превышающей примерно комнатную температуру, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°C, предпочтительно при температуре примерно 100°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIIIa) с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или в присутствии количества источника аммиака, достаточного, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающего примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (Xa), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIIIa) с подходящим источником хлора, таким как тионилхлорид, PCl_3, PCl_5, оксалилхлорид, оксалилхлорид в ДМФА и аналогичный, в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ и аналогичный, предпочтительно при температуре больше чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 35 до 60°C, получая соответствующее соединение формулы (XVa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XVa) с подходящим источником аммиака, таким как хлорид аммония, NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно хлоридом аммония, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA,

DIPEA, пиридин и аналогичное, или в присутствии количества источника аммиака, достаточного, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающего примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (Xa), где X^P представляет собой -C(O)-OC_{1-4}алкил и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3, Na_2CO_3 и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан, ТГФ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIIIa) с C_{1-4}алкилхлорформиатом, предпочтительно метилхлорформиатом, в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, предпочтительно при температуре меньше чем примерно комнатная температура, более предпочтительно при температуре примерно 0°C, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XVIa), где A^1 представляет собой соответствующий C_{1-4}алкил, предпочтительно метил.

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XVIa) с подходящим источником аммиака, таким как NH_4OH, HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно NH_4OH, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Стадия 1a, где X представляет собой -CN и где Y^P представляет собой Br, Cl или I.

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (Xa), где X^P представляет собой CN и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с кислотой, такой как концентрированная серная кислота и аналогичная, при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно примерно при температуре флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XVIa).

Альтернативно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (Xa), где X^P представляет собой CN и где Y^P выбран из Br, Cl или I, известного соединения или соединения, полученного известными методами, с неорганическим основанием, таким как NaOH, KOH и аналогичное, при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно примерно при температуре флегмообразования, получая соответствующее соединение формулы (XVIa).

Предпочтительно осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (Xa), известного соединения или соединения, полученного известными методами, с трифторметансульфонирующим агентом, таким как ангидрид трифторметансульфоновой кислоты, N-фенилтрифторметансульфонимид и аналогичный, в присутствии органического или неорганического основания, такого как пиридин, TEA, DIPEA, K_3PO_4, K_2CO_3 и аналогичное, предпочтительно пиридина, необязательно в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIa) с оксидом углерода или источником оксида углерода, таким как Ac_2O в сочетании с HCOONa (см., например, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), p. 4269-4272) и с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIa) с оксидом углерода и HMDS в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с подходящим лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, предпочтительно в присутствии $PdCl_2$ в сочетании с DPPP, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 160°C, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°C, более предпочтительно при температуре примерно 100°C в органическом растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, диоксан и аналогичный, предпочтительно в ДМФА, получая соответствующее соединение формулы (XIIa).

Стадия 2a.

Осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIIa) с подходяще замещенным соединением формулы (XVIIIa), известным соединением или соединением, полученным известными методами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$ и аналогичный, предпочтительно $Pd_2(dba)_3$, и предпочтительно в присутствии фосфорного лиганда, такого как P(о-толуол)$_3$, $P(Ph)_3$, P(трет-бутил)$_3$, DPPE и аналогичный, предпочтительно P(о-толуола)$_3$, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичного, в присутствии органического или неорганического основания, такого как дициклогексилметиламин, Na_2CO_3, K_2CO_3, TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное,

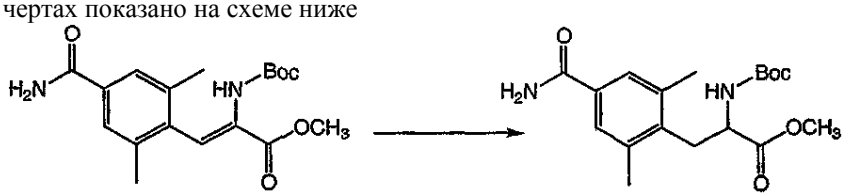
предпочтительно ТЕА, в органическом растворителе, таком как ДМФА, диоксан и аналогичный, предпочтительно в ДМФА, при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°С, предпочтительно примерно при 120°С, получая соответствующее соединение формулы (XIXa).

Стадия 3а.

Осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIXa) с газообразным водородом при давлении, достаточном для гидрирования, предпочтительно при давлении, превышающем примерно 500 фунт/кв. дюйм, более предпочтительно при давлении, превышающем примерно 800 фунт/кв. дюйм, еще более предпочтительно при давлении примерно 1000 фунт/кв. дюйм, в присутствии подходящего хирального катализатора, такого как $[Rh(cod)(R,R\text{-DIPAMP})]^+BF_4^-$, $[Rh(cod)(R,R\text{-DIPAMP})]^+SO_2CF_3$- и аналогичный, когда хиральный катализатор предпочтительно присутствует в количестве, превышающем примерно 0,01 экв., более предпочтительно в количестве примерно 0,04 экв., при температуре больше чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 100°С, более предпочтительно при температуре примерно 60°С, в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ТГФ, этилацетат и аналогичный, предпочтительно в метаноле, предпочтительно не под вакуумом, получая соответствующее соединение формулы (XXa), в котором S-энантиомер присутствует в энантиомерном избытке, превышающем примерно 80%, предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем примерно 90%, более предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем примерно 95%, более предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем примерно 98%, наиболее предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем примерно 99%.

Специалист в данной области поймет, что если хиральный катализатор чувствителен к кислороду, то реакционный сосуд для гидрирования продувают инертным газом, таким как аргон, азот и аналогичный, до загрузки в сосуд реагентов катализатора, чувствительных к кислороду, и газообразного водорода.

Специалист в данной области поймет, что необязательно можно осуществить взаимодействие соединения формулы (XIXa) с получением соответствующего рацемического соединения формулы (XXb), как в основных чертах показано на схеме ниже



гидрированием соединения формулы (XIXa) известными методами, например взаимодействием с водородом или источником водорода (таким как циклогексадиен и аналогичный), в присутствии катализатора, такого как оксид платины, палладий на угле, никель, $ClRh(PPh_3)_3$, $RuCl_2$ и аналогичный, предпочтительно палладия на угле, в растворителе, таком как метанол, этанол, ТГФ, этилацетат и аналогичный, в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ТГФ, этилацетат и аналогичный, предпочтительно в метаноле, при температуре больше чем комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от 60 до 120°С.

Предпочтительно для получения соединения формулы (Ib) осуществляют взаимодействие соединения формулы (XIXa) с газообразным водородом при давлении, достаточном для гидрирования, предпочтительно при давлении больше, чем примерно 40 фунт./кв. дюйм, более предпочтительно при давлении примерно 51 фунт./кв. дюйм, в растворителе, таком как метанол, этанол, ТГФ и аналогичный, предпочтительно в метаноле, предпочтительно примерно при комнатной температуре, получая соответствующее соединение формулы (XXb).

Затем осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXb) в соответствии со способом, описанным в стадии 4а ниже, получая соответствующее соединение формулы (Ib).

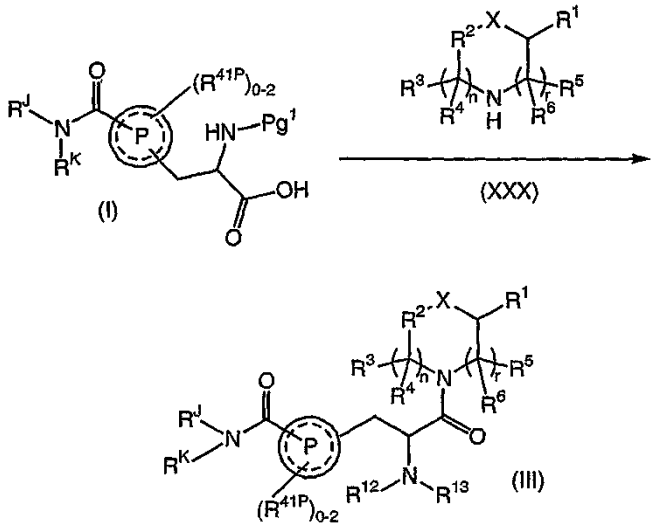
Стадия 4а.

Осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXa) с водным основанием, таким как NaOH, LiOH, KOH и аналогичное, предпочтительно с LiOH, в органическом растворителе, таком как метанол, ТГФ, этанол и аналогичный, предпочтительно в ТГФ, получая соответствующее соединение формулы (Ia).

Далее настоящее соединение относится к способам получения соединений формулы (III).

Далее можно осуществить взаимодействие соединений формулы (I), полученных согласно любому из способов, раскрытых в настоящем описании, согласно известным способам, например, как описано в заявке на патент США № 10/400006, поданной 26 марта 2003 года и опубликованной как публикация патента США US-2004-0010014-A1 26 сентября 2004 года, получая соответствующие соединения формулы (III), как показано на схеме 3 ниже.

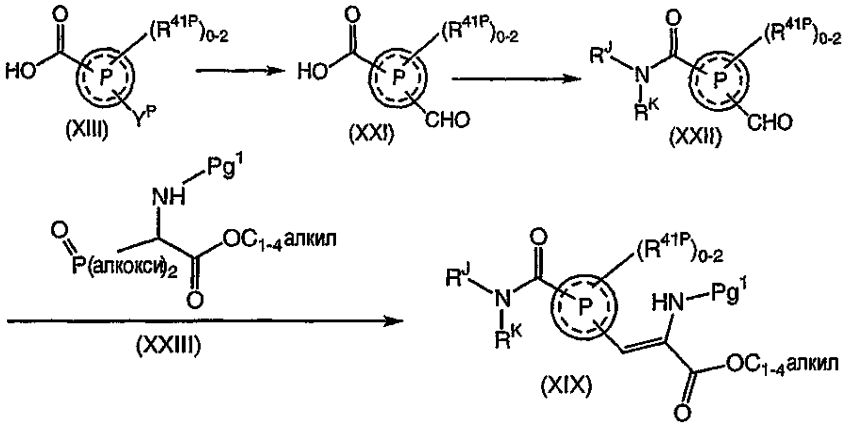
Схема 3



Соответственно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (I) с подходяще замещенным соединением формулы (XXX), известным соединением или соединением, полученным известными методами (например, согласно схеме A-G в заявке на патент США № 10/400006, поданной 26 марта 2003 года и опубликованной как публикация патента США US-2004-0010014-A1, 26 сентября 2004), при стандартных условиях пептидного присоединения, например в присутствии связующего агента, такого как EDC, PyBop и аналогичный, также в присутствии связующей добавки, такой как HOBT и аналогичной, получая соответствующее соединение формулы (III).

Далее настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (XIX). Более конкретно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (XIX), приведенному на схеме 4.

Схема 4



Соответственно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (XIII), где Y^P выбран из Br или Cl, с формилирующим агентом, таким как ДМФА, HC(O)-N(CH_3)(OCH_3) и аналогичный, в присутствии основания, такого как н-бутил литий, NaH и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан и аналогичный, при температуре меньше, чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от -130 до 0°C, более предпочтительно примерно при -100°C, получая соответствующее соединение формулы (XXI).

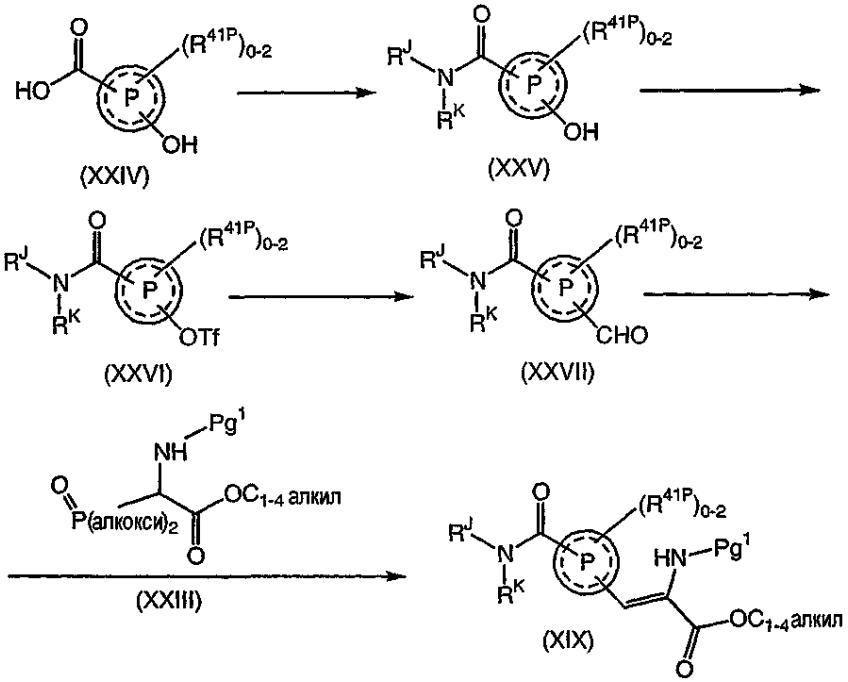
Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXI) с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или с количеством соединения формулы (XIV) или источника аммиака, достаточным, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающим примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XXII).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXII) с подходяще выбранным соединением формулы (XXIII), известным соединением или соединением, полученным известными методами, в присутствии основания, такого как DBU, трет-бутоксид калия, NaH и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан и аналогичный, предпочтительно примерно при комнатной темпера-

туре, получая соответствующее соединение формулы (XIX).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (XIX), приведенному на схеме 5.

Схема 5



Соответственно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (XXIV), известного соединения или соединения, полученного известными методами, с подходяще замещенным соединением формулы (XIV), известным соединением или соединением, полученным известными методами, или, когда R^J и R^K, каждый, представляют собой водород, с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно с HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или с количеством соединения формулы (XIV) или источника аммиака, достаточным, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающим примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соединение формулы (XXV).

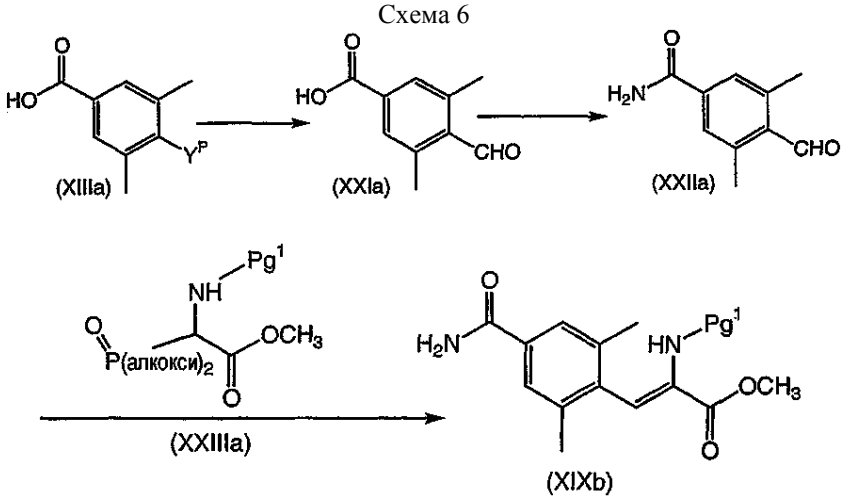
Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXV) с трифторметансульфонирующим агентом, таким как ангидрид трифторметансульфоновой кислоты, N-фенилтрифторметансульфонимид и аналогичный, в присутствии органического или неорганического основания, такого как пиридин, TEA, DIPEA, K_3PO_4, K_2CO_3 и аналогичное, необязательно в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XXVI).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXVI) с оксидом углерода в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с подходящим лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, в присутствии $(алкил)_3SiH$, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, диоксан и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XXVII).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXVII) с подходяще выбранным соединением формулы (XXIII), известным соединением или соединением, полученным известными методами, в присутствии основания, такого как DBU, трет-бутоксид калия, NaH и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан и аналогичный, предпочтительно примерно при комнатной температуре, получая соответствующее соединение формулы (XIX).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (XIX). Более конкретно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (XIXa), приведенному на схеме 6.

Схема 6

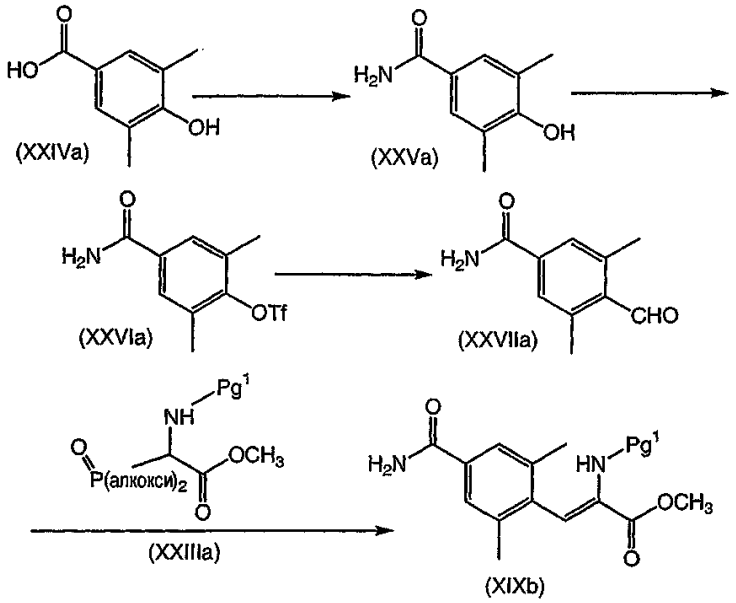


Соответственно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (XIIIa), где Y^P выбран из Br или Cl, с формилирующим агентом, таким как ДМФА, $HC(O)-N(CH_3)(OCH_3)$ и аналогичный, в присутствии основания, такого как н-бутил литий, NaH и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан и аналогичный, при температуре меньше, чем примерно комнатная температура, предпочтительно при температуре в диапазоне примерно от -130 до 0°C, более предпочтительно примерно при -100°C, получая соответствующее соединение формулы (XXIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXIa) с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно с HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или с количеством источником аммиака, достаточным, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающим примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XXIIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXIIa) с подходяще выбранным соединением формулы (XXIIIa), в котором Pg^1 представляет подходящую азотзащитную группу, такую как Boc, Cbz и аналогичную, известным соединением или соединением, полученным известными методами, в присутствии основания, такого как DBU, трет-бутоксид калия, NaH и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан и аналогичный, предпочтительно примерно при комнатной температуре, получая соответствующее соединение формулы (XIXb). В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (XIXa), приведенному на схеме 7.

Схема 7



Соответственно, осуществляют взаимодействие подходяще замещенного соединения формулы (XXIVa), известного соединения или соединения, полученного известными методами, с подходящим источником аммиака, таким как HMDS, газообразный аммиак и аналогичный, предпочтительно с HMDS, в присутствии связующего агента, такого как EDCl, HOBT, PyBop, PyBrop и аналогичный, предпочтительно в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, или в

присутствии количества источника аммиака, достаточного, чтобы действовать в качестве основания, предпочтительно превышающего примерно 2 экв., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан, ДМФА и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XXVa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXVa) с трифторметансульфонирующим агентом, таким как ангидрид трифторметансульфоновой кислоты, N-фенилтрифторметансульфонимид и аналогичный, в присутствии органического или неорганического основания, такого как пиридин, TEA, DIPEA, K_3PO_4, K_2CO_3 и аналогичное, необязательно в органическом растворителе, таком как ДХМ, хлороформ, ТГФ и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XXVIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXVIa) с оксидом углерода в присутствии палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ и аналогичный, в сочетании с подходящим лигандом, таким как DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ и аналогичный, или в присутствии комплекса палладий:лиганд, такого как $Pd(PPh_3)_4$ и аналогичный, в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин и аналогичное, в присутствии $(алкил)_3SiH$, в органическом растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, диоксан и аналогичный, получая соответствующее соединение формулы (XXVIIa).

Далее осуществляют взаимодействие соединения формулы (XXVIIa) с подходяще выбранным соединением формулы (XXIIIa), в котором Pg^1 представляет подходящую азотзащитную группу, такую как Boc, Cbz и аналогичную, известным соединением или соединением, полученным известными методами, в присутствии основания, такого как DBU, трет-бутоксид калия, NaH и аналогичное, в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан и аналогичный, предпочтительно примерно при комнатной температуре, получая соответствующее соединение формулы (XIXb).

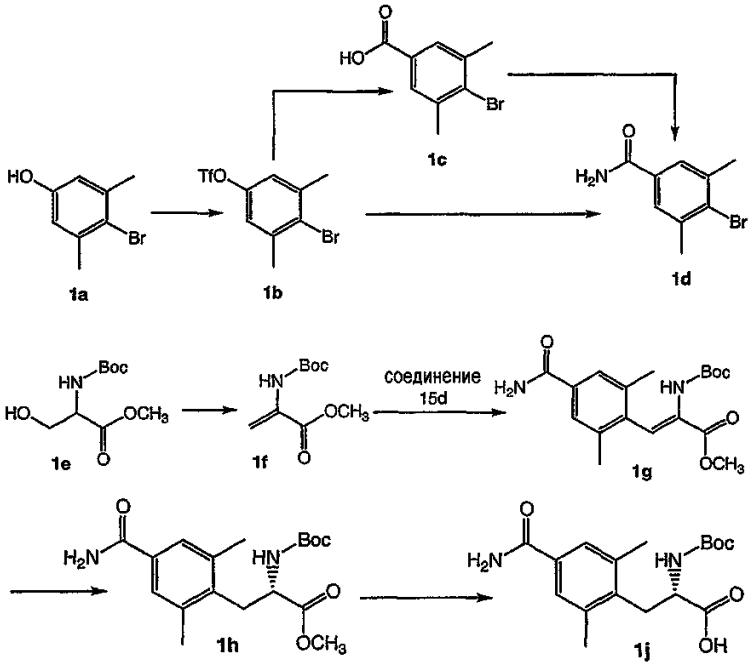
Настоящее изобретение далее включает фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, полученных по любому из способов, описанных здесь, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента одно или несколько соединений, полученных по описанному здесь изобретению, можно получить, тщательно перемешивая соединение или соединения с фармацевтическим носителем согласно обычным фармацевтическим методикам составления рецептур. Носитель может принимать разнообразные формы в зависимости от желаемого маршрута введения (например, орального, парентерального). Так, для жидких оральных рецептур, таких как суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматические вещества, консерванты, стабилизаторы, красители и аналогичное, для твердых оральных рецептур, таких как порошки, капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, скользящие вещества, связующие вещества, вещества, способствующие распадаемости лекарственной формы, и аналогичное. Твердые оральные препараты также можно покрыть веществами, такими как сахара, или кишечнорастворимым покрытием с тем, чтобы модулировать основной участок поглощения. Для парентерального введения носитель обычно будет состоять из стерильной воды, а для увеличения растворимости или сохранности можно добавить другие ингредиенты. Суспензии или растворы для инъекций также можно приготовить, используя водные носители вместе с соответствующими добавками.

Оптимальные дозы, которые следует вводить, могут быть легко определены специалистами в данной области, и они будут различаться в зависимости от конкретного используемого соединения, режима введения, эффективности препарата, режима введения и течения болезни. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, которого лечат, включая возраст пациента, массу, диету и время введения, будут приводить к необходимости корректировки дозировок.

Следующие ниже примеры изложены для содействия пониманию изобретения, и они не имеют намерения ограничивать изобретение, и их не следует рассматривать в качестве каким-либо образом ограничивающих изобретение, изложенное в формуле изобретения, которая следует после этого.

В примерах, которые следуют, некоторые продукты синтеза перечисляются в виде выделенного остатка. Специалист в данной области поймет, что термин "остаток" не ограничивает физическое состояние, в котором продукт был выделен, и может включать, например, твердое вещество, масло, пену, смолу, сироп и аналогичное.

Пример 1. (S)-2-трет-Бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовая кислота.



Стадия A. 4-Бром-3,5-диметилфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-3,5-диметилфенола (3,05 г, 15,2 ммоль) в пиридине (8 мл) по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (5,0 г, 17,7 ммоль). После завершения добавления полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили, добавляя воду, и затем экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты последовательно промывали водой, 2 N HCl (2 раза), насыщенным солевым раствором и затем сушили над $MgSO_4$. Фильтрование и выпаривание до сухого состояния дало соединение 1b в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2,45 (6H, с), 7,00 (2H, с).

Стадия B. 4-Бром-3,5-диметилбензойная кислота.

В раствор соединения 1b (6,57 г, 19,7 ммоль) в ДМФА (65 мл) добавляли K_2CO_3 (13,1 г, 94,7 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,44 г, 1,97 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (2,29 г, 4,14 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали газообразным CO в течение 10 мин и нагревали до 60°C в течение 7,5 ч с баллоном $CO_{(газ)}$. Охлажденную смесь распределяли между водным $NaHCO_3$ и этилацетатом и фильтровали. Водную фазу отделяли, подкисляли водным 6 N HCl, экстрагировали этилацетатом и затем сушили над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование фильтрата дали неочищенное соединение 1c в виде коричневого остатка, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C, метод A. 4-Бром-3,5-диметилбензамид.

В суспензию соединения 1c в ДХМ (40 мл) добавляли $SOCl_2$ (3,1 мл, 42 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После удаления растворителя испарением остаток растворяли в ДХМ (40 мл) и затем добавляли гидроксид аммония (28% NH_3 в воде, 2,8 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч и концентрировали. Остаток разбавляли H_2O, экстрагировали этилацетатом и органическую часть сушили над Na_2SO_4. После фильтрования и выпаривания остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат), получая соединение 1d в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN): δ 2,45 (6H, с), 5,94 (1H, ушир.с), 6,71 (1H, ушир.с), 7,57 (2H, с).

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 228,0 (100%) (M+1).

Стадия C, метод B. 4-Бром-3,5-диметилбензамид.

Смесь соединения lb (3,33 г, 10 ммоль), $PdCl_2$ (0,053 г, 0,3 ммоль), гексаметилдисилазана (HMDS, 8,4 мл, 40 ммоль) и DPPP (0,12 г, 0,3 ммоль) барботировали газообразным CO в течение 5 мин и затем перемешивали в CO баллоне при 80°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, разбавляли 2 N H_2SO_4 (200 мл) и затем экстрагировали этилацетатом. Экстракт этилацетата промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором и затем сушили над Na_2SO_4. Фильтрование и выпаривание полученного в результате фильтрата дали остаток, который очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат), получая соединение 1d в виде белого твердого вещества.

Стадия D. Метиловый эфир 2-трет-бутоксикарбониламиноакриловой кислоты.

К суспензии метилового эфира N-Boc-серина (соединение 1e, 2,19 г, 10 ммоль) и EDCl (2,01 г,

10,5 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли CuCl (1,04 г, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После удаления растворителя остаток разбавляли этилацетатом, последовательно промывали водой, насыщенным солевым раствором и затем сушили над $MgSO_4$. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат:гексан ~1:4), получая соединение 1f в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,49 (9H, с), 3,83 (3H, с), 5,73 (1H, д, J=1,5 Гц), 6,16 (1H, с), 7,02 (1H, с).

Стадия E. Метиловый эфир (Z)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)акриловой кислоты.

Колбу, в которую загрузили соединение 1d (0,46 г, 2,0 ммоль), соединение 1f (0,80 г, 4,0 ммоль), три-о-толилфосфин (0,098 г, 0,32 ммоль) и ДМФА (8 мл), продували $N_{2(газ)}$ 3 раза. После добавления трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,074 г, 0,08 ммоль) и ТЕА (0,31 мл, 2,2 моль) реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 24 ч. В этот момент реакционную смесь погасили, добавляя воду, и затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 1 N HCl, насыщенным водным $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Смесь концентрировали до остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от смеси этилацетат:гексан ~1:1 до этилацетата), получая соединение 1g в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,36 (9H, с), 2,26 (6H, с), 3,83 (3H, с), 7,10 (1H, с), 7,56 (2H, с);

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 17,6, 25,7, 50,2, 78,7, 124,9, 126,4, 128,3, 131,2, 135,2, 135,5, 152,8, 164,3, 169,6;

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 349,1 (38%) (M+1).

Стадия F. Метиловый эфир (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовой кислоты.

В реактор, загруженный раствором соединения 1g (0,56 г, 1,6 ммоль) в дегазированном MeOH (80 мл), добавляли $[Rh(cod)(R,R\text{-}DIPAMP)]^+BF_4^-$ под потоком аргона. Реактор герметизировали и наполняли H_2, перемешивали при 60°C и 1000 фунт/кв. дюйм H_2 в течение 14 дней. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат:гексан ~1:1), получая соединение 1h в виде белого твердого вещества.

ее: >99%;

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,36 (9H, с), 2,39 (6H, с), 3,11 (2H, J=7,2 Гц), 3,65 (3H, с), 4,53-4,56 (1H, м), 5,12 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,65 (1H, ушир.с), 6,09 (1H, ушир.с), 7,46 (2H, с);

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 250,9 (100) $(M\text{-}Boc)^+$.

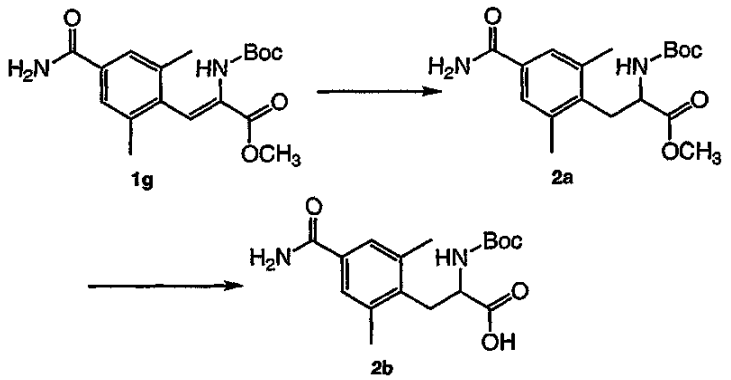
Стадия G. (S)-2-трет-Бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовая кислота.

В охлажденный на ледяной бане раствор соединения 1h (0,22 г, 0,63 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) добавляли водный раствор LiOH (1 N, 3,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и водную фазу нейтрализовали охлажденной водной 1 N HCl при 0°C и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 в течение ночи. Фильтрование и выпаривание фильтрата до сухого состояния дали соединение 1j в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,30 (9H, с), 2,32 (6H, с), 2,95(1H, дд, J=8,8, 13,9 Гц), 3,10 (1H, дд, J=6,2, 14,0 Гц), 4,02-4,12 (1H, м), 7,18-7,23 (2H, м), 7,48 (2H, с), 7,80 (1H, с);

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 236,9 (6) $(M\text{-}Boc)^+$.

Пример 2. Рацемическая 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовая кислота.



Стадия A. Рацемический метиловый эфир 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовой кислоты.

В реактор, загруженный раствором соединения 1g (0,68 г, 1,95 ммоль) в MeOH (80 мл), добавляли 10% Pd-C (0,5 г). Реактор присоединяли к гидрогенизатору и встряхивали при давлении H_2 51 фунт/кв. дюйм в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали до сухого со-

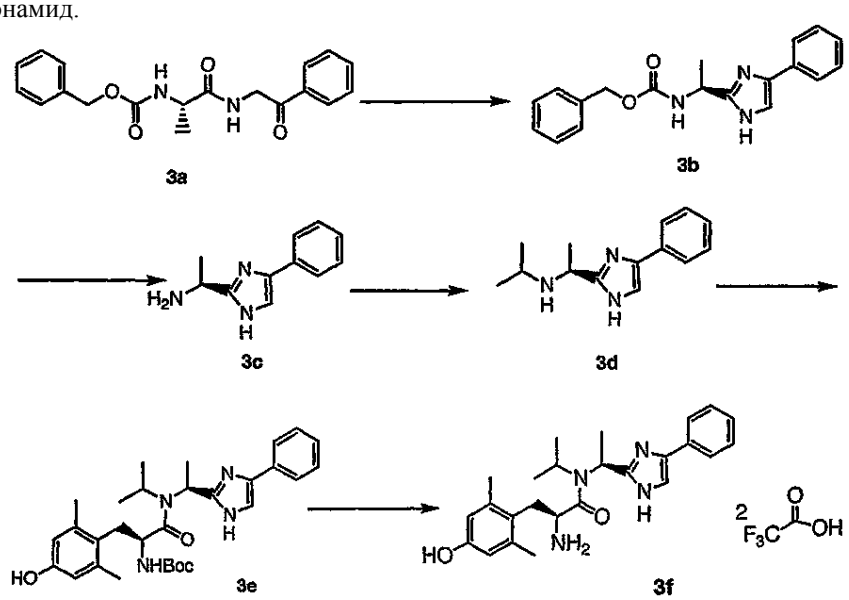
стояния, получая соединение 2a в виде белого твердого вещества.

Спектр ^{1}H ЯМР был идентичен спектру метилового эфира (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовой кислоты, соединения 1h.

Стадия B. Рацемическая 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовая кислота.

Следуя процедуре, описанной в примере 1, стадия G (получение (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовой кислоты), получали соединение 2b - рацемическую 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовую кислоту.

Пример 3. 2-Амино-3-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-N-изопропил-N-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]пропионамид.



Стадия A. Бензиловый эфир [1-(2-оксо-2-фенилэтилкарбамоил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору имеющегося в продаже N-α-CBZ-L-аланина (2,11 г, 9,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли 2-аминоацетофенон гидрохлорид (1,62 г, 9,5 ммоль). Полученный в результате раствор охлаждали до 0°C и под атмосферой аргона добавляли N-метилморфолин (1,15 г, 11 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (2,55 г, 18,9 ммоль) и 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (2,35 г, 12,3 ммоль) в указанном порядке. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$; отделенную органическую фазу промывали 2 N лимонной кислотой, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ в течение ночи. После фильтрования и концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат:гексан ~1:1), получая указанное в заголовке соединение, бензиловый эфир [1-(2-оксо-2-фенилэтилкарбамоил)этил]карбаминовой кислоты.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,46 (3H, д), 4,39 (1H, м), 4,75 (2H, д), 5,13 (2H, д), 5,40 (1H, м), 7,03 (1H, м), 7,36 (5H, м), 7,50 (2H, м), 7,63 (1H, м), 7,97 (2H, м).

МС ($ЭР^+$): 341,1 (100%).

Стадия B. Бензиловый эфир [1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]карбаминовой кислоты.

К суспензии бензилового эфира [1-(2-оксо-2-фенилэтилкарбамоил)этил]карбаминовой кислоты (2,60 г, 7,64 ммоль) в ксилоле (60 мл) добавляли NH_4OAc (10,3 г, 134 ммоль) и HOAc (5 мл). Полученную в результате смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный солевой раствор и смесь разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 в течение ночи. После фильтрования и концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат:гексан ~1:1), получая указанное в заголовке соединение.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,65 (3H, д), 5,06 (1H, м), 5,14 (2H, кв.), 5,94 (1H, д), 7,32 (10H, м), 7,59 (2H, д);

МС ($ЭР^+$): 322,2 (100%).

Стадия C. 1-(4-Фенил-1H-имидазол-2-ил)этиламин.

К раствору бензилового эфира [1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]карбаминовой кислоты (1,5 г, 4,67 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли 10% палладий на угле (0,16 г). Смесь встряхивали в аппарате для гидрирования при комнатной температуре в атмосфере водорода (10 фунт/кв. дюйм) в течение 8 ч. Фильтрование с последующим выпариванием до сухого состояния при пониженном давлении дали неочищенный продукт 1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этиламин.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,53 (3H, д), 4,33 (1H, кв.), 7,23 (3H, м), 7,37 (2H, м), 7,67 (2H, м);

МС ($ЭР^+$): 188,1 (38%).

Стадия D. Изопропил-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]амин.

1-(4-Фенил-1H-имидазол-2-ил)этиламин (0,20 г, 1,07 ммоль) и ацетон (0,062 г, 1,07 ммоль) смешивали в 1,2-дихлорэтане (4 мл), после чего следовало добавление $NaBH(OAc)_3$ (0,34 г, 1,61 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4. Фильтрование с последующим выпариванием до сухого состояния при пониженном давлении дали неочищенный изопропил-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]амин, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,10 (3H, д), 1,18 (3H, д), 1,57 (3H, д), 2,86 (1H, м), 4,32 (1H, м), 7,24 (2H, м), 7,36 (2H, м), 7,69 (2H, м);

МС ($ЭР^+$): 230,2 (100%).

Стадия E. трет-Бутиловый эфир (2-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-1-{изопропил-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]карбамоил}этил)карбаминовой кислоты.

К раствору 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)пропионовой кислоты (0,18 г, 0,6 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли изопропил-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]амин (0,11 г, 0,5 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,22 г, 1,6 ммоль) и 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (0,12 г, 0,6 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали под атмосферой аргона при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты последовательно промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, 1 N HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором. Затем органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат), получая продукт трет-бутиловый эфир (2-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-1-{изопропил-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]карбамоил}этил)карбаминовой кислоты.

МС ($ЭР^+$): 521,5 (100%).

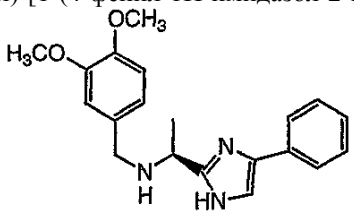
Стадия F. 2-Амино-3-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-N-изопропил-N-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]пропионамид.

Раствор трет-бутилового эфира (2-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-1-{изопропил-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]карбамоил}этил)карбаминовой кислоты (0,13 г, 0,25 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителей остатки очищали препаративной ЖХ и лиофизировали, получая ТФУ соль указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 0,48 (3H, д), 1,17 (3H, д), 1,76 (3H, д), 2,28 (6H, с), 3,19 (2H, м), 3,74 (1H, м), 4,70 (1H, м), 4,82 (1H, кв.), 6,56 (2H, с), 7,45 (4H, м), 7,74 (2H, м).

МС ($ЭР^+$): 421,2 (100%).

Пример 4. (3,4-Диметоксибензил)-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]амин.

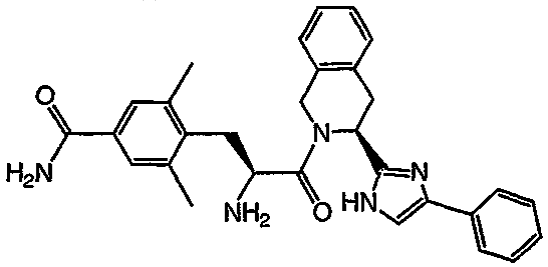


Раствор 1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этиламина (0,061 г, 0,33 ммоль) из примера 3 и 0,55 г (0,33 ммоль) 3,4-диметоксибензальдегида в 5 мл безводного метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем охлаждали примерно до 0-10°C на ледяной бане в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно обрабатывали 0,019 г (0,49 ммоль) боргидрида натрия одной порцией и выдерживали примерно при 0-10°C в течение 21 ч. По каплям добавляли холодный 2 М водный раствор HCl (30 капель), смесь перемешивали в течение 5 мин и затем частично концентрировали под вакуумом без нагревания. Материал остатка отбирали в этилацетат, получая суспензию, которую обрабатывали 5 мл холодного 3 М водного NaOH, и энергично перемешивали до прозрачного состояния. Фазы разделяли и водный слой три раза экстрагировали дополнительно этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая (3,4-диметоксибензил)-[1-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)этил]амин в виде светло-желтого маслянистого вещества (ВЭЖХ: 87% @ 254 нм и 66% @ 214 нм).

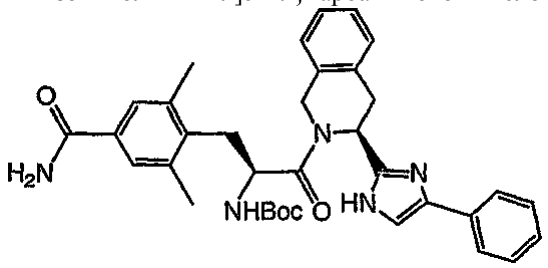
МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 338,1 (100) (M+1).

Данный образец был достаточного качества, чтобы использовать его в следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 5. S,S изомер 4-{2-амино-3-оксо-3-[3-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]пропил}-3,5-диметилбензамида.

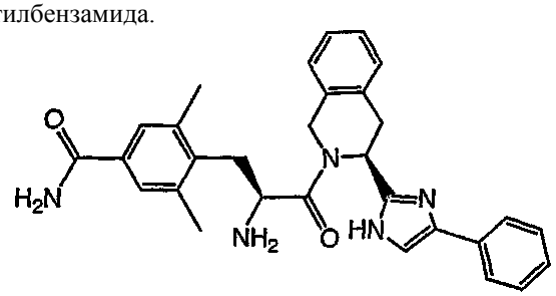


Стадия А. трет-Бутиловый эфир {1-(4-карбамоил-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[3-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этил}карбаминовой кислоты.



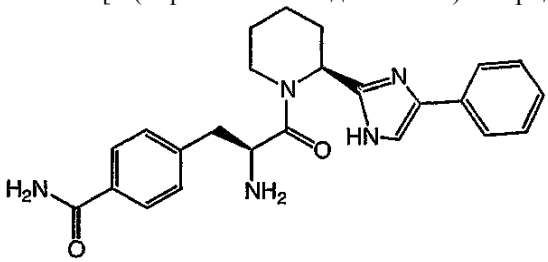
К смеси 220 мг (0,8 ммоль) 3-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 269 мг (0,8 ммоль) 2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовой кислоты, 216 мг (1,6 ммоль) гидроксибензотриазол гидрата и 184 мг (0,96 ммоль) 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид гидрохлорида добавляли 3 мл диметилформамида. Полученную в результате смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая трет-бутиловый эфир {1-(4-карбамоил-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[3-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этил}карбаминовой кислоты.

Стадия В. S,S изомер 4-{2-амино-3-оксо-3-[3-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]пропил}-3,5-диметилбензамида.

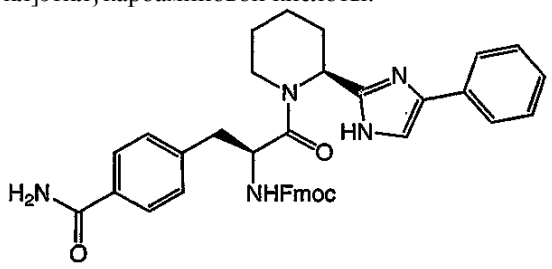


К 0,8 ммоль трет-бутилового эфира {1-(4-карбамоил-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[3-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этил}карбаминовой кислоты, охлажденного на ледяной бане, под атмосферой аргона добавляли 3 мл трифторуксусной кислоты. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и очищали на препаративной ЖХ системе Gilson, получая S,S изомер 4-{2-амино-3-оксо-3-[3-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]пропил}-3,5-диметилбензамида в виде смеси диастереомеров.

Пример 6. 4-{2-Амино-3-оксо-3-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]пропил}бензамид.

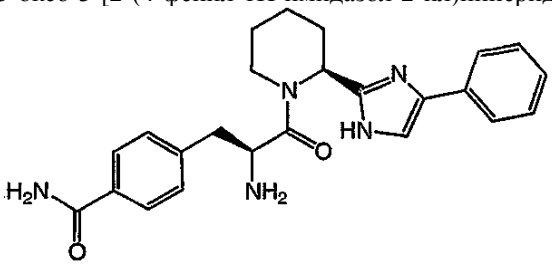


Стадия А. 9Н-Флуорен-9-илметиловый эфир {1-(4-карбамоилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]этил}карбаминовой кислоты.



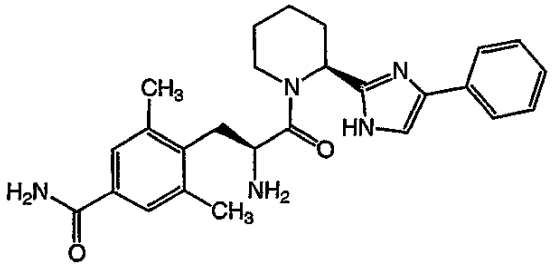
К смеси 138 мг (0,5 ммоль) 2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиридина, 215 мг (0,5 ммоль) 3-(4-карбамоилфенил)-2-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбониламино)пропионовой кислоты, 135 мг (1,0 ммоль) гидроксибензотриазол гидрата, 115 мг (0,6 ммоль) 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид гидрохлорида добавляли 2 мл диметилформамида. Затем полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре под атмосферой аргона в течение ночи. Затем полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, получая 9Н-флуорен-9-илметиловый эфир {1-(4-карбамоилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]этил}карбаминовой кислоты.

Стадия В. 4-{2-Амино-3-оксо-3-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]пропил}бензамид.

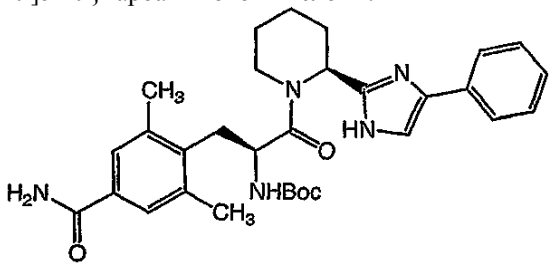


К раствору продукта из стадии А (предполагая, что его количество составляет 0,5 ммоль, основываясь на предшествующей стадии) в 4 мл хлороформа добавляли 1 мл пиперидина. Затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре под атмосферой аргона. Затем смесь концентрировали и остаток очищали на препаративной ЖХ системе Gilson, получая 4-{2-амино-3-оксо-3-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]пропил}бензамид в виде смеси диастереомеров.

Пример 7. 4-{2-Амино-3-оксо-3-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]пропил}-3,5-диметилбензамид.



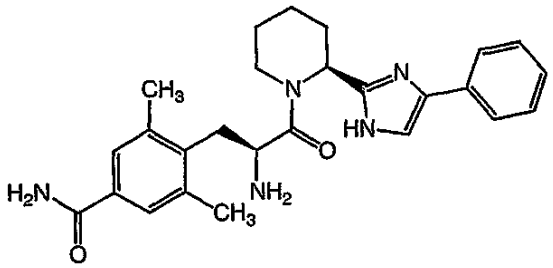
Стадия А. трет-Бутиловый эфир {1-(4-карбамоил-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]этил}карбаминовой кислоты.



2-трет-Бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовую кислоту (0,42 г, 1,25 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), после чего добавляли 1-гидроксибензотриазол (0,34 г, 1,75 ммоль) и затем полученный в результате раствор охлаждали до 0°С. Затем к полученной в результате смеси добавляли 2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин (0,31 г, 1,75 ммоль), после чего добавляли (4-диметиламинобутил)этилкарбодиимид (0,34 г, 1,75 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь объединяли с 2 N лимонной кислотой и множество раз промывали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пони-

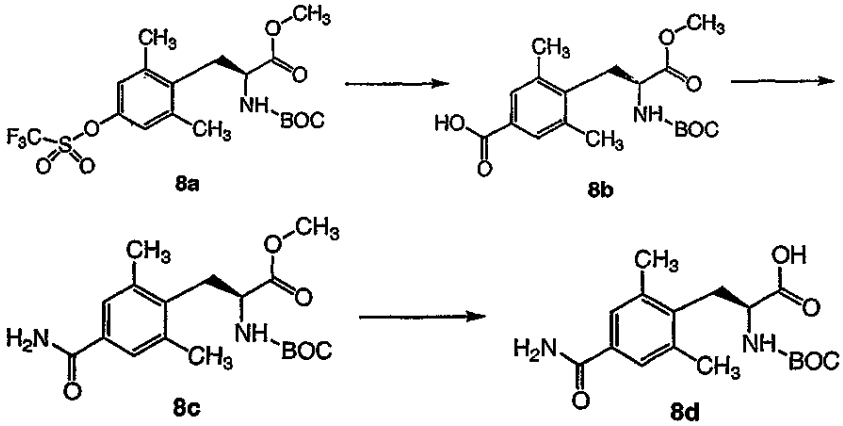
женном давлении, получая трет-бутиловый эфир {1-(4-карбамоил-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]этил}карбаминовой кислоты.

Стадия B. 4-{2-Амино-3-оксо-3-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]пропил}-3,5-диметилбензамид.



К трет-бутиловому эфиру {1-(4-карбамоил-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]этил}карбаминовой кислоты (0,60 г, 1,10 ммоль) при 0°С добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Затем полученный в результате раствор нагревали до комнатной температуры и после 30 мин избыток трифторуксусной кислоты удаляли под потоком азота. Затем полученное в результате вещество очищали препаративной ВЭЖХ системой Gilson, получая 4-{2-амино-3-оксо-3-[2-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]пропил}-3,5-диметилбензамид.

Пример 8. Метиловый эфир (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(2,6-диметил-4-трифторметансульфонилфенил)пропионовой кислоты.



Стадия A. Метиловый эфир (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(2,6-диметил-4-трифторметансульфонилфенил)пропионовой кислоты.

К охлажденному раствору Boc-L-(2,6-diMe)Tyr-OMe (7,0 г, 21,6 ммоль; источники: Chiramer или RSP AminoAcidAnalogues) и N-фенилтрифторметансульфонимида (7,9 г, 22,0 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли триэтиламин (3,25 мл, 23,3 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 0°С в течение 1 ч и медленно нагревали до комнатной температуры. После завершения реакционную смесь гасили, добавляя воду. Отделенную органическую фазу промывали 1 N водным раствором NaOH, водой и сушили над Na_2SO_4 в течение ночи. После фильтрования и выпаривания остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат-гексан: 3:7), получая желаемый продукт в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,36 (9H, с), 2,39 (6H, с), 3,06 (2H, д, J=7,7 Гц), 3,64 (3H, с), 4,51-4,59 (1H, м), 5,12 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,92 (2H, с).

МС (ЭР$^+$) (относительная интенсивность): 355,8 (100) (M-Boc)$^+$.

Стадия B. (S)-4-(2-трет-Бутоксикарбониламино-2-метоксикарбонилэтил)-3,5-диметилбензойная кислота.

Через суспензию метилового эфира (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(2,6-диметил-4-трифторметансульфонилфенил)пропионовой кислоты (9,68 г, 21,3 ммоль), K_2CO_3 (14,1 г, 0,102 моль), $Pd(OAc)_2$ (0,48 г, 2,13 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (2,56 г, 4,47 ммоль) в ДМФА (48 мл) барботировали газообразный CO в течение 15 мин. Смесь нагревали до 60°С в течение 8 ч с баллоном CO. Холодную смесь распределяли между $NaHCO_3$ и этилацетатом и фильтровали. Отделяли водный слой, подкисляли 10% водным раствором лимонной кислоты, экстрагировали этилацетатом и, наконец, сушили над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование фильтрата дали остаток. Остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан, получая желаемый продукт.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,36 (9H, с), 2,42 (6H, с), 3,14 (2H, J=7,4 Гц), 3,65 (3H, с), 4,57-4,59 (1H, м), 5,14 (1H,д, J=8,6 Гц), 7,75 (2H, с).

МС (ЭР$^+$) (относительная интенсивность): 251,9 (100) (M-Boc)$^+$.

Стадия C. Метиловый эфир (S)-2-трет-Бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфе-

нил)пропионовой кислоты.

В перемешиваемый раствор (S)-4-(2-трет-бутоксикарбониламино-2-метоксикарбонилэтил)-3,5-диметилбензойной кислоты (3,00 г, 8,54 ммоль), PyBOP (6,68 г, 12,8 ммоль) и HOBt (1,74 г, 12,8 ммоль) в ДМФА (36 мл) добавляли DIPEA (5,96 мл, 34,2 ммоль) и NH_4Cl (0,92 г, 17,1 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, а затем распределяли между водным раствором NH_4Cl и этилацетатом. Отделенную органическую фазу последовательно промывали 2 N водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 в течение ночи. После фильтрования и концентрирования остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат), получая продукт.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1,36 (9H, с), 2,39 (6H, с), 3,11 (2H, J=7,2 Гц), 3,65 (3H, с), 4,53-4,56 (1H, м), 5,12 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,65 (1H, ушир.с), 6,09 (1H, ушир.с), 7,46 (2H, с).

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 250,9 (100) $(M\text{-Boc})^+$.

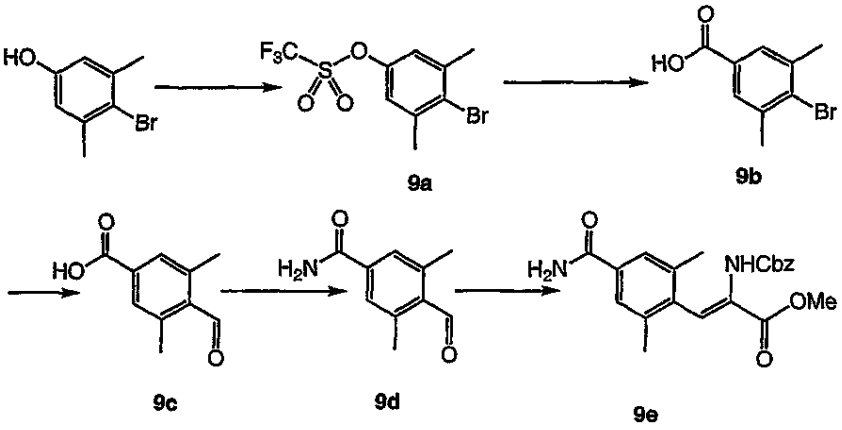
Стадия D. (S)-2-трет-Бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовая кислота.

В охлажденный на ледяной бане раствор метилового эфира из стадии C (2,99 г, 8,54 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли водный раствор LiOH (1 N, 50 мл) и перемешивали при 0°C. После израсходования исходных веществ органические растворители удаляли и водную фазу нейтрализовали охлажденным 1 N HCl при 0°C, экстрагировали этилацетатом и сушили над Na_2SO_4 в течение ночи. Фильтрование и выпаривание до сухого состояния дали указанное в заголовке соединение (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)пропионовую кислоту.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 1,30 (9H, с), 2,32 (6H, с), 2,95 (1H, дд, J=8,8, 13,9 Гц), 3,10 (1H, дд, J=6,2, 14,0 Гц), 4,02-4,12 (1H, м), 7,18-7,23 (2H, м), 7,48 (2H, с), 7,80 (1H, с).

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 236,9 (6) $(M\text{-Boc})^+$.

Пример 9. Метиловый эфир (Z)-2-бензилоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)акриловой кислоты.



Стадия A. 4-Бром-3,5-диметилфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-3,5-диметилфенола (3,05 г, 15,2 ммоль) в пиридине (8 мл) по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (5,0 г, 17,7 ммоль). После завершения добавления полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили, добавляя воду, затем экстрагировали этилацетатом. Экстракты этилацетата промывали водой, 2 N HCl (2 раза), насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Фильтрование и выпаривание до сухого состояния дали продукт (9a) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2,45 (6H, с), 7,00 (2H, с).

Стадия B. 4-Бром-3,5-диметилбензойная кислота.

К раствору 4-бром-3,5-диметилфенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (6,57 г, 19,7 ммоль) в ДМФА (65 мл) добавляли K_2CO_3 (13,1 г, 94,7 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,44 г, 1,97 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (2,29 г, 4,14 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали газообразным CO в течение 10 мин и нагревали до 60°C в течение 7,5 ч с баллоном CO. Охлажденную смесь распределяли между водным $NaHCO_3$ и этилацетатом и фильтровали. Слой водной фазы отделяли, подкисляли водным 6 N HCl, экстрагировали этилацетатом и затем сушили над Na_2SO_4. Фильтрование и концентрирование фильтрата дали неочищенный продукт (9b) в виде коричневого остатка, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C. 4-Формил-3,5-диметилбензойная кислота.

Раствор 4-бром-3,5-диметилбензойной кислоты (0,92 г, 4 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -100°C на бане N_2(I)-диэтиловый эфир и медленно добавляли н-бутиллитий (1,6 M в гексане, 5 мл, 8 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до -78°C и по каплям добавляли ДМФА (0,74 мл, 8 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч и

нагревали до -20°C, после чего добавляли 2 N водную HCl (30 мл). Отделяли органическую фазу и водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат-гексан ~1:1), получая 4-формил-3,5-диметилбензойную кислоту (9c).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2,65 (6H, c), 7,82 (2H, c), 10,67 (1H, c).

Стадия D. 4-Формил-3,5-диметилбензамид.

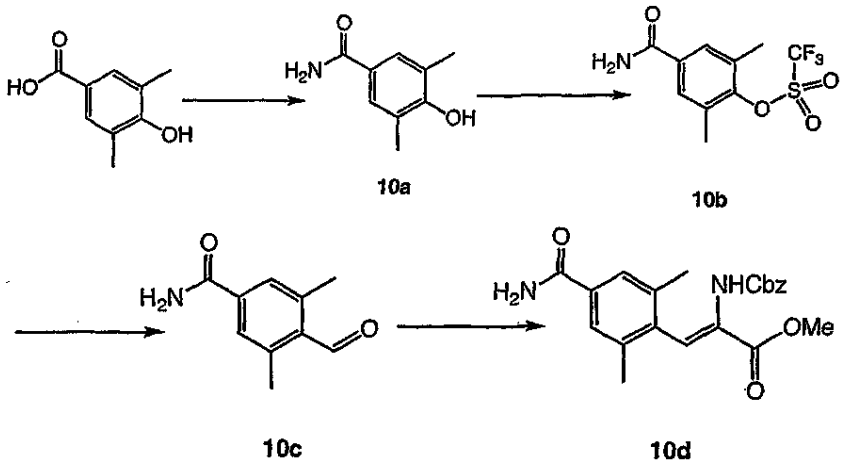
К раствору 4-формил-3,5-диметилбензойной кислоты (0,15 г, 0,85 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли PyBOP (1,0 г, 1,92 ммоль), HOBt (0,26 г, 1,92 ммоль), DIPEA (0,89 мл, 5,12 ммоль) и NH_4Cl (0,14 г, 2,56 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и гасили, добавляя насыщенный солевой раствор, затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 2 N водной HCl, насыщенным $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором и затем сушили над $MgSO_4$. Удаляли растворитель, получая неочищенный продукт (9d), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия E. Метиловый эфир (Z)-2-бензилоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)акриловой кислоты.

В раствор триметилового эфира N-(бензилоксикарбонил)-a-фосфиноглицина (0,46 г, 1,4 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DBU (0,21 мл, 1,4 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин по каплям добавляли раствор приготовленного выше 4-формил-3,5-диметилбензамида в ДХМ (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 ч и растворитель удаляли на роторном испарителе. Остаток растворяли в этилацетате и промывали 1 N водной HCl, насыщенным солевым раствором и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат-гексан ~1:1), получая метиловый эфир (Z)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)акриловой кислоты (9e) в виде белого твердого вещества.

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 383,4 (10%) (M+1).

Пример 10. Метиловый эфир (Z)-2-бензилоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)акриловой кислоты.



Стадия A. 4-Гидрокси-3,5-диметилбензамид.

Используя процедуру, описанную в примере 9, стадия D, получают 4-гидрокси-3,5-диметилбензамид (10a) в виде желтоватого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2,82 (6H, c), 5,51 (1H, ушир.c), 5,90 (1H, ушир.c), 7,48 (2H, c);

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 166,2 (8%) (M+1).

Стадия B. 4-Карбамоил-2,6-диметилфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

В раствор 4-гидрокси-3,5-диметилбензамида (3,72 г, 22,5 ммоль) и N-фенилтрифторметансульфонимида (9,4 г, 25 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли TEA (3,48 мл, 25 ммоль) при комнатной температуре, затем полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После гашения реакционной смеси водой отделенную органическую фазу промывали 1 N NaOH, водой и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: этилацетат-гексан ~1:1), получая 4-карбамоил-2,6-диметилфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (10b) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2,42 (6H, c), 6,28 (2H, ушир.c), 7,57 (2H, c);

МС ($ЭР^+$) (относительная интенсивность): 298,1 (63%) (M+1).

Стадия C. 4-Формил-3,5-диметилбензамид.

Через раствор 4-карбамоил-2,6-диметилфенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (1,49 г, 5 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,037 г, 0,15 ммоль), DPPP (0,062 г, 0,15 ммоль) и TEA (1,74 мл, 12,5 ммоль) в ДМФА (25 мл) барботировали CO (газ) в течение 10 мин, затем добавляли триэтилсилан (1,6 мл,

10 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 75°C с баллоном газа CO в течение 6,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили, добавляя воду, затем экстрагировали этилацетатом. Экстракты этилацетата промывали водой, насыщенным солевым раствором и затем сушили над $MgSO_4$. После фильтрования и выпаривания остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: этилацетат-гексан ~1:1), получая 4-формил-3,5-диметилбензамид (10c) в виде желтоватого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 2,65 (6H, c), 5,75 (1H, ушир.c), 6,13 (1H, ушир.c), 7,52 (2H, c), 10,64 (1H, c).

Стадия D. Метиловый эфир (Z)-2-бензилоксикарбониламино-3-(4-карбамоил-2,6-диметилфенил)акриловой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 9, стадия E.

Пример 11. Измерение оптического вращения.

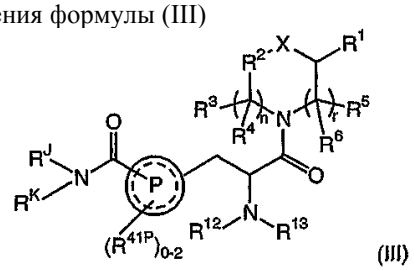
Измеренное оптическое вращение типичного образца соединения формулы (Ia), приготовленного в примере 1, составило [α] D = -12 (c 1,5, MeOH).

Измеренное оптическое вращение типичного образца соединения формулы (Ia), приготовленного в примере 8, из коммерчески приобретенного (S)-N-BOC-Tyr-OMe составило [α] D = -10,8 (c 1,7, MeOH).

В то время как предшествующее описание раскрывает принципы настоящего изобретения с примерами, предоставленными для цели иллюстрации, будет понятно, что осуществление изобретения на практике охватывает все обычные изменения, адаптации и/или модификации, попадающие под объем следующих ниже пунктов формулы изобретения и их эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (III)



(III)

где  представляет собой C_{6-10}арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, индолила, изоиндолила, индолинила, бензофурила, бензотиенила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензоксазолила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила;

каждый R^{41P} независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси или фтора;

R^j и R^k, каждый независимо, выбраны из водорода или C_{1-4}алкила; альтернативно, R^j и R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти- или семичленный гетероцикл;

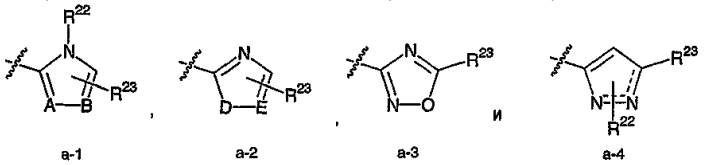
X выбран из группы, состоящей из O, S, $N(R^{14})$ и $-(CR^{15}R^{16})_m-$,

где m равно целому числу от 0 до 2 и

R^{14}, R^{15} и R^{16} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила и арила, при условии, что только один из R^{15} и R^{16} может являться C_{1-4}алкилом или арилом;

и общий размер основного кольца цикла, содержащего X, не будет превышать восьмичленное кольцо;

R^1 выбран из группы, состоящей из бензимидазола, бензоксазола, бензотиазола, индола, фенила



a-1 a-2 a-3 a-4

где A-B выбран из группы, состоящей из N-C, C-N, N-N и C-C;

D-E выбран из группы, состоящей из O-C, S-C и O-N;

R^{22} представляет собой заместитель, присоединенный к атому азота цикла, и выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила и арила;

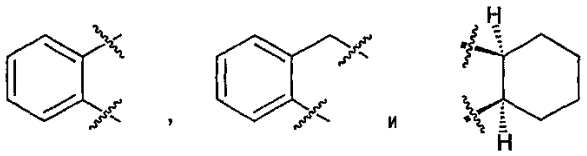
R^{23} представляет собой один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, амино, арила, ариламино, гетероариламино, гидрокси, арилокси, гетероарилокси, остатка аминокислоты, такого как $-C(O)-NH-CH(-R^{40})-C(O)-NH_2$, и C_{1-6}алкила (где указанный алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, гидроксикарбонила, C_{1-4}алкоксикарбонила, аминокарбонила, амино, арила, (C_{1-4})алкиламинокарбонила, ди(C_{1-4})алкиламинокарбонила, гетероариламино, гетероарилокси, арил(C_{1-4})алкокси и гетероарила);

R^{40} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкилкарбонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилкарбониламино, диC_{1-6}алкилкарбониламино, арил(C_{1-6})алкила, гетероарил(C_{1-6})алкила, арила и гетероарила;

где, когда R^1 представляет собой бензимидазол, указанный бензимидазол необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и арила, при условии, что, когда R^1 представляет собой бензимидазол, r, s и p равны 0, n равно 0 или 1, L представляет собой O и R^3, R^4, R^9, R^{12} и R^{13} все представляют собой водород,

 не является (4-OH)фенилом или (4-OH-2,6-диMe)фенилом;

R^2 представляет собой двухвалентный радикал $-CH_2-CH_2-$, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и фенилметила, или выбран из группы двухвалентных радикалов формулы



b-1 b-2 b-3

где указанные радикалы $-CH_2-CH_2-$, b-1 и b-2 необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, нитро, амино, циано, трифторметила и арила;

и радикал b-3 является незамещенным;

R^3 и R^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила, арила и гетероарила, при условии, что только один из R^3 и R^4 может являться C_{1-6}алкилом, арилом или гетероарилом;

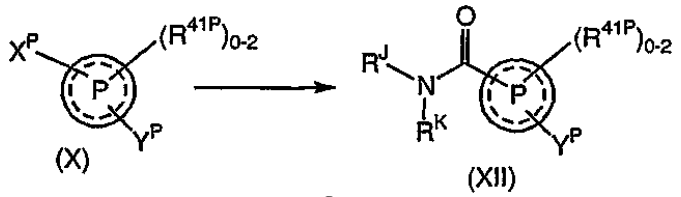
R^5 и R^6, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, арила и гетероарила, при условии, что только один из R^5 и R^6 может являться C_{1-6}алкилом, арилом или гетероарилом;

n и r равны целым числам от 0 до 2;

R^{12} и R^{13}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, формила, C_{1-6}алкилкарбонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилкарбониламино, диC_{1-6}алкилкарбониламино, арил(C_{1-6})алкила, гетероарил(C_{1-6})алкила, арила и гетероарила, где, когда R^{12} и R^{13} выбраны из C_{1-6}алкила, R^{12} и R^{13} могут быть необязательно объединены с ;

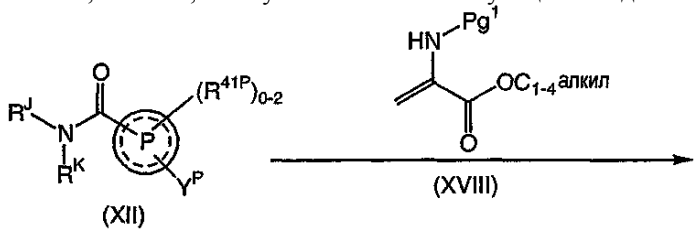
или его фармацевтически приемлемого энантиомера, диастереомера или фармацевтически приемлемых солей;

включающий

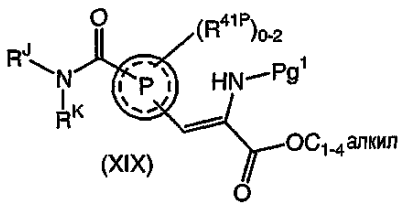


(X) (XII)

превращение соединения формулы (X), где X^P выбран из OH, CN, $-CO_2H$, $-C(O)-Cl$ или $-C(O)-OC_{1-4}$алкила и где Y^P выбран из Br, Cl или I, с получением соответствующего соединения формулы (XII)



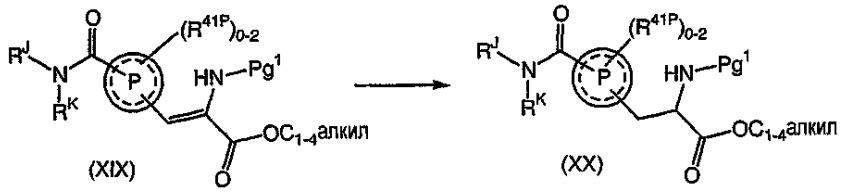
(XII) (XVIII)



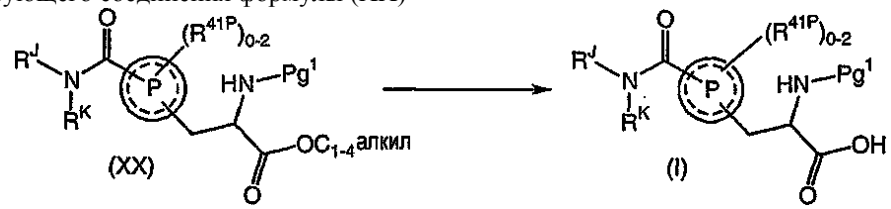
(XIX)

взаимодействие соединения формулы (XII) с подходяще замещенным соединением формулы

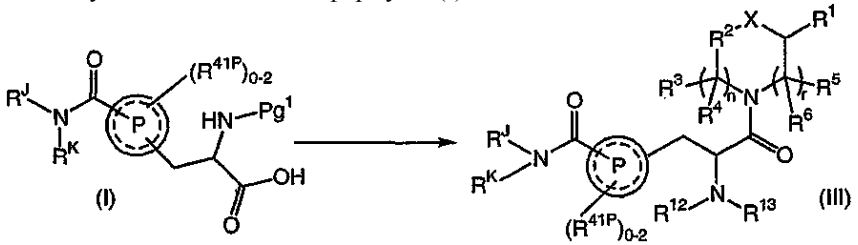
(XVIII), где Pg^1 представляет собой азотзащитную группу, в присутствии палладиевого катализатора, в присутствии органического или неорганического основания, в органическом растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура, с получением соответствующего соединения формулы (XIX)



взаимодействие соединения формулы (XIX) с водородом или источником водорода в присутствии катализатора, в растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура с получением соответствующего соединения формулы (XX)

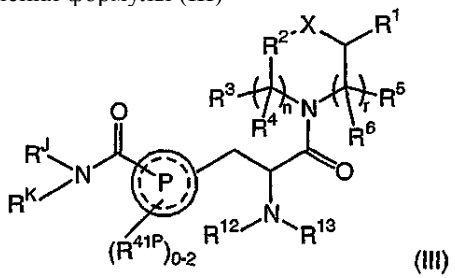


взаимодействие соединения формулы (XX) с водным основанием в органическом растворителе с получением соответствующего соединения формулы (I)



превращение соединения формулы (I) с получением соответствующего соединения формулы (III).

2. Способ получения соединения формулы (III)



где  представляет собой C_{6-10}арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, индолила, изоиндолила, индолинила, бензофурила, бензотиенила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензоксазолила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила;

каждый R^{41P} независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси или фтора;

R^j и R^k, каждый независимо, выбраны из водорода или C_{1-4}алкила; альтернативно, R^j и R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти- или семичленный гетероцикл;

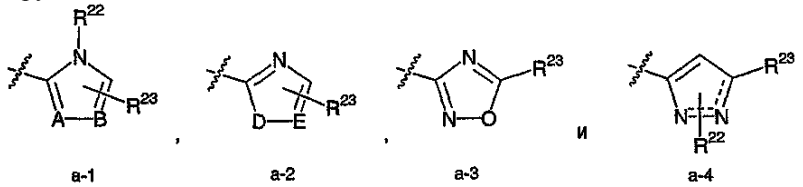
X выбран из группы, состоящей из O, S, $N(R^{14})$ и $-(CR^{15}R^{16})_m-$,

где m равно целому числу от 0 до 2 и

R^{14}, R^{15} и R^{16} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила и арила, при условии, что только один из R^{15} и R^{16} может являться C_{1-4}алкилом или арилом;

и общий размер основного кольца цикла, содержащего X, не будет превышать восьмичленное кольцо;

R^1 выбран из группы, состоящей из бензимидазола, бензоксазола, бензотиазола, индола, фенила,



где A-B выбран из группы, состоящей из N-C, C-N, N-N и C-C;

D-E выбран из группы, состоящей из O-C, S-C и O-N;

R^{22} представляет собой заместитель, присоединенный к атому азота цикла, и выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-$_4$алкила и арила;

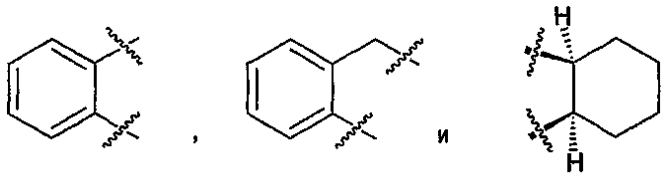
R^{23} представляет собой один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, амино, арила, ариламино, гетероариламино, гидрокси, арилокси, гетероарилокси, остатка аминокислоты, такого как -C(O)-NH-CH(-R^{40})-C(O)-NH_2, и C_{1-6}алкила (где указанный алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, гидроксикарбонила, C_{1-4}алкоксикарбонила, аминокарбонила, амино, арила, (C_{1-4})алкиламинокарбонила, ди(C_{1-4})алкиламинокарбонила, гетероариламино, гетероарилокси, арил(C_{1-4})алкокси и гетероарила);

R^{40} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкилкарбонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилкарбониламино, диC_{1-6}алкилкарбониламино, арил(C_{1-6})алкила, гетероарил(C_{1-6})алкила, арила и гетероарила;

где, когда R^1 представляет собой бензимидазол, указанный бензимидазол необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и арила, при условии, что, когда R^1 представляет собой бензимидазол, r, s и p равны 0, n равно 0 или 1, L представляет собой O и R^3, R^4, R^9, R^{12} и R^{13} все представляют собой водород,

 не является (4-OH)фенилом или (4-OH-2,6-диMe)фенилом;

R^2 представляет собой двухвалентный радикал -CH_2-CH_2-, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и фенилметила, или выбран из группы двухвалентных радикалов формулы



b-1 b-2 b-3

где указанные радикалы -CH_2-CH_2-, b-1 и b-2 необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, нитро, амино, циано, трифторметила и арила;

и радикал b-3 является незамещенным;

R^3 и R^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, арила и гетероарила, при условии, что только один из R^3 и R^4 может являться C_{1-6}алкилом, арилом или гетероарилом;

R^5 и R^6, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, арила и гетероарила, при условии, что только один из R^5 и R^6 может являться C_{1-6}алкилом, арилом или гетероарилом;

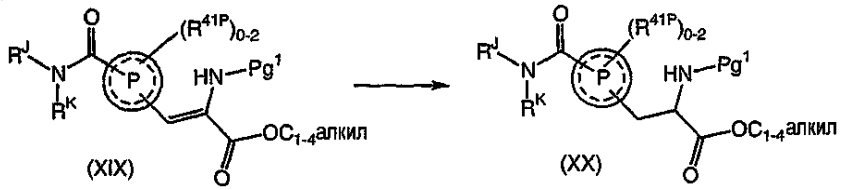
n и r равны целым числам от 0 до 2;

R^{12} и R^{13}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, формила, C_{1-6}алкилкарбонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилкарбониламино, диC_{1-6}алкилкарбониламино, арил(C_{1-6})алкила, гетероарил(C_{1-6})алкила, арила и гетероарила, где, когда R^{12} и R^{13} выбраны из C_{1-6}алкила,

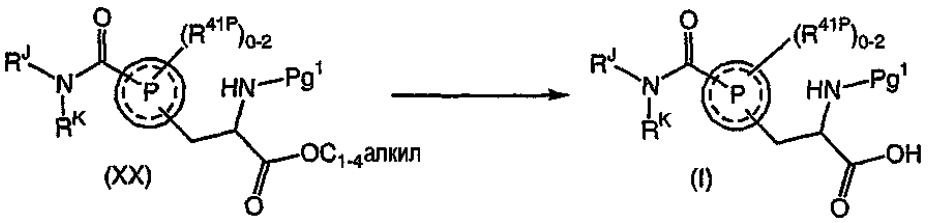
R^{12} и R^{13} могут быть необязательно объединены с ;

или его фармацевтически приемлемого энантиомера, диастереомера или фармацевтически приемлемых солей;

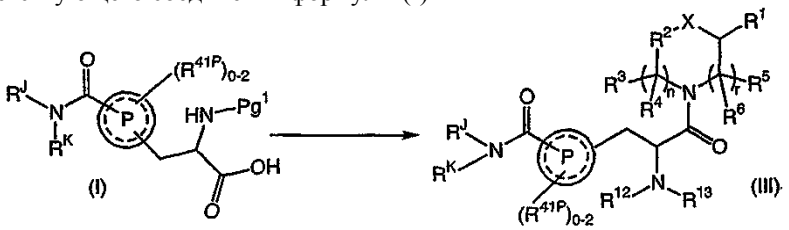
включающий



взаимодействие соединения формулы (XIX), где Pg^1 представляет собой азотзащитную группу, с водородом или источником водорода, в присутствии катализатора, в растворителе при температуре больше чем примерно комнатная температура с получением соответствующего соединения формулы (XX)



взаимодействие соединения формулы (XX) с водным основанием, в органическом растворителе с получением соответствующего соединения формулы (I)



превращение соединения формулы (I) с получением соответствующего соединения формулы (III).

3. Продукт, полученный способом по п.1.

4. Продукт, полученный способом по п.2.