

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201270223 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2012.07.30

(51) Int. Cl. C07C 315/00 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)
C07C 237/02 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2010.07.27

(54) ЭНАНТИО- И СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ β-АМИНО-α-ГИДРОКСИАМИДОВ

(31) 61/229,613; 61/229,648; 61/229,636;
61/229,652; 61/229,618

(32) 2009.07.29

(33) US

(86) PCT/US2010/043356

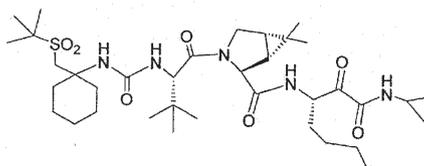
(87) WO 2011/014494 2011.02.03

(71) Заявитель:
ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Траверз Джон, Леонг Уилльям У.,
Миллер Стивен П., Альбанесе-Уолкер
Дженнифер, Хантер Томас Дж., Ван
Лицзюнь, Ляо Хунбяо, Арасаппан
Ашок, Трзаска Скотт Т., Смит Рэнди
М., Лекхал Аззеддине, Божен Стефан
Л., Кун Цзяньшэ, Беннет Фрэнк,
Нджороге Ф. Джордж, Пуарье Марк,
Ко Шэнь-Чунь, Чэнь Юнган, Мэттьюз
Кеннет С. (US), Демоншо Патрис,
Феррейра Амадео (FR)

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

(57) Способы получения соединения формулы (I).
Описаны промежуточные соединения, используе-
мые при получении соединения формулы (I), и спо-
собы получения указанных промежуточных соеди-
нений.



(I)

A1

201270223

201270223

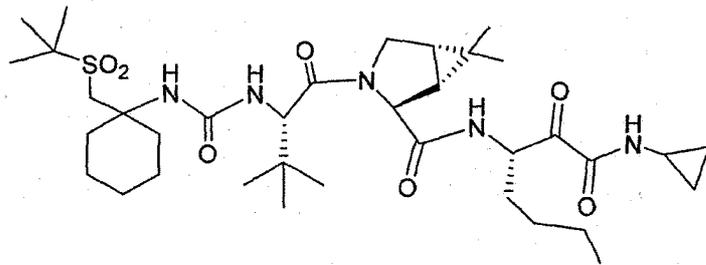
A1

ЭНАНТИО- И СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ **β -АМИНО- α -ГИДРОКСИАМИДОВ**Перекрестные ссылки к родственным заявкам

Настоящая заявка основана и по ней испрашивается приоритет в соответствии с предварительными заявками США №№ 61/229613, 61/229636, 61/229648, 61/229652 и 61/229618, каждая из которых была подана 29 июля 2009 года, и каждая из указанных заявок включена в данное описание в качестве ссылки в полном своем объеме.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I, которое показало наличие активности в качестве ингибитора протеазы HCV. Настоящее изобретение относится также к способу получения промежуточных соединений, используемых при получении соединения формулы I, указываемого здесь также как (1R,5S)-N-[1(S)-[2-(циклопропиламино)-1,2-диоксоэтил]пентил]-3-[2(S)-[[[[1-[[1,1-диметилэтил)сульфонил]метил]циклогексил]амино]карбонил]амино]-3,3-диметил-1-оксобутил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2(S)-карбоксамид.

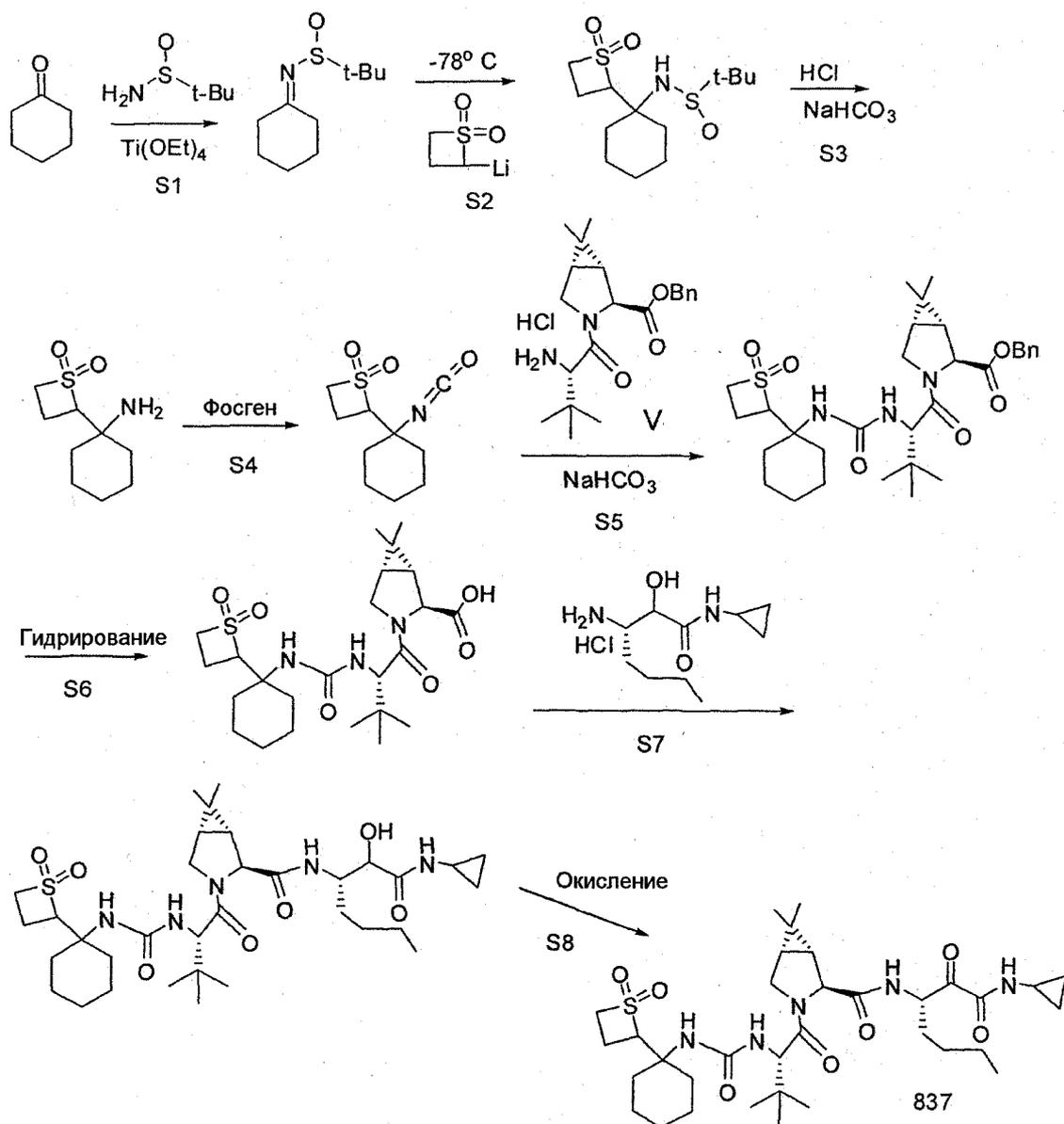
Предпосылки изобретения

Указание какой-либо публикации в данном разделе или в любом разделе данной заявки не является признанием того, что такая публикация является прототипом настоящего изобретения.

Соединение формулы I в общем и конкретно раскрыто в опубликованном патенте США № 2007/0042968, опубликованном 22 февраля 2007 года (публикация '968), включенном в данное описание в качестве ссылки.

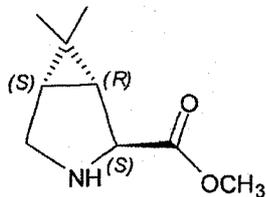
Способы, подходящие для получения соединения формулы I, в

целом описаны в публикации '968. В частности, в публикации '968 обсуждено получение сульфонкарбаматного соединения, например, соединения формулы 837, содержащего в качестве заместителя циклический сульфон (абзацы [0395]-[0403]). Способ представлен на следующей реакционной схеме:



Способ, раскрытый в публикации '968, приводит к получению промежуточного спирта на стадии S7 в виде смеси диастереомеров по гидроксильной группе; так как данный хиральный центр пропадает на конечной стадии описанного способа, промежуточное спиртовое соединение в виде смеси изомеров не может быть кристаллизовано, и требуется неэффективное с точки зрения объема растворителя выделение осадением, что не позволяет

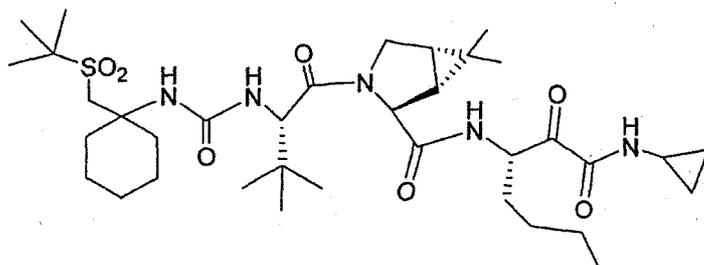
удалить какие-либо примеси. Был бы полезным способ, позволяющий получить отдельный изомер промежуточного спирта, который может легко кристаллизоваться. Был бы полезным также способ, в котором используются мягкие реагенты и реакционные условия.



Способы получения промежуточного соединения по способу настоящего изобретения, раскрыты в публикации '968 и в US 7309717, которые включены в данное описание в виде ссылок.

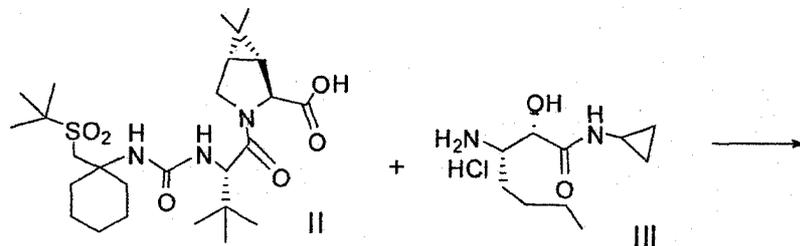
Сущность изобретения

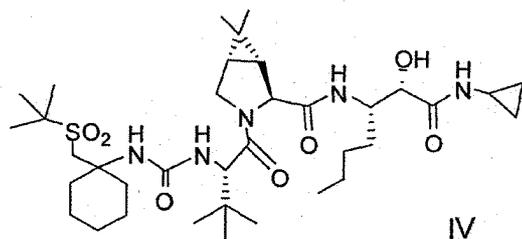
В одном аспекте настоящее изобретение касается способа (способ 1) получения соединения формулы I



включающего:

1) конденсацию промежуточного бициclosоединения формулы II с промежуточным аминсоединением формулы III в присутствии агентов конденсации с получением промежуточного спирта формулы IV:

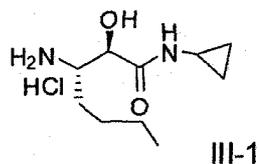




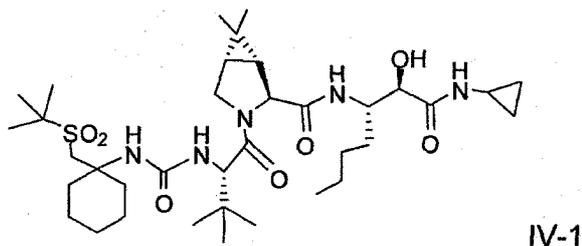
; и

2) окисление промежуточного соединения формулы IV.

Альтернативно, в способе 1 может быть использован диастереомер соединения III, то есть соединение III-1:



с получением соответствующего диастереомера соединения IV-1:

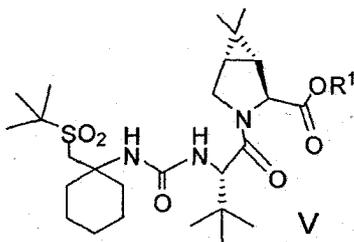


По другой альтернативе, в способе 1 могут быть использованы соли соединения формулы III или формулы III-1, иные, чем соль HCl.

В других аспектах изобретения способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы II и формулы III раскрыты следующим образом:

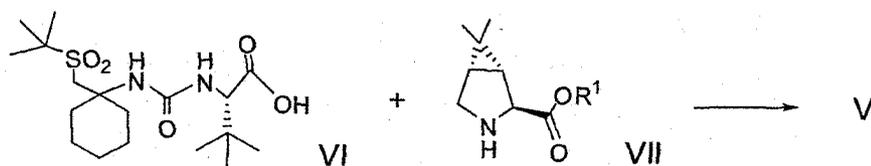
Способ 2

Способ получения соединения формулы V (сложный эфир формулы II, который преобразован в кислоту формулы II способами, известными в данной области)



где R^1 представляет собой алкил, арил, алкенил, алкинил или бензил, включающий:

1) конденсацию кислоты формулы VI с вторичным амином формулы VII, где R^1 имеет значения, указанные выше, в водорастворимом растворителе в присутствии агентов конденсации:



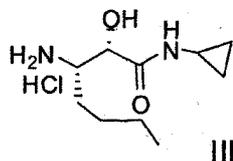
2) добавление воды в реакционную смесь стадии 1 с получением V в виде кристаллического гидрата;

3) добавление гидрата стадии 2 в органический растворитель, уменьшая концентрацию воды; и

4) добавление неводного антирастворителя для кристаллизации безводного V.

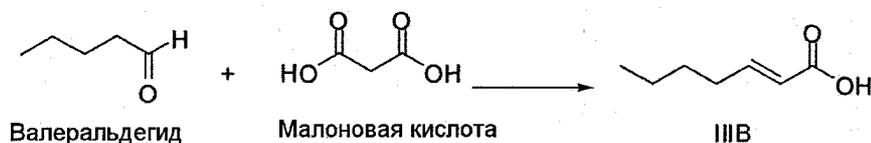
Способ 3

Способ получения промежуточного соединения формулы III

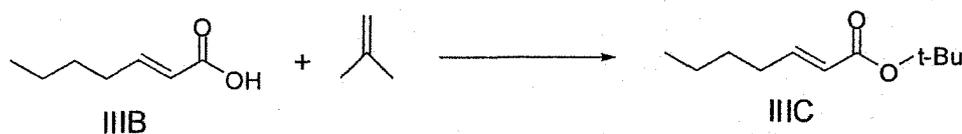


включающий:

1) конденсацию валеральдегида и малоновой кислоты с получением соединения IIIB:

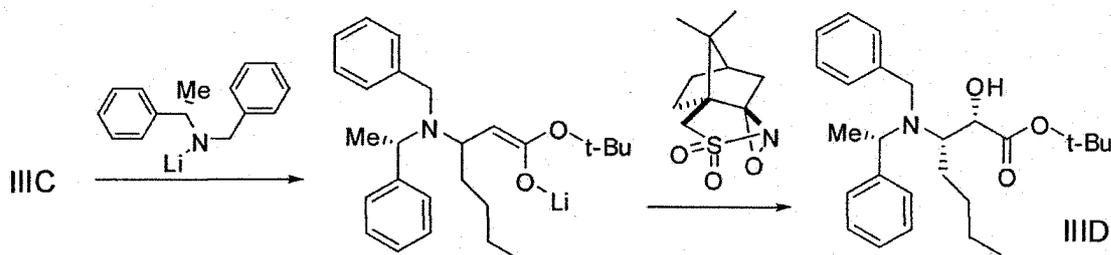


2) обработку IIIB 2-метилпропеном и кислотой с получением сложного эфира IIIC:

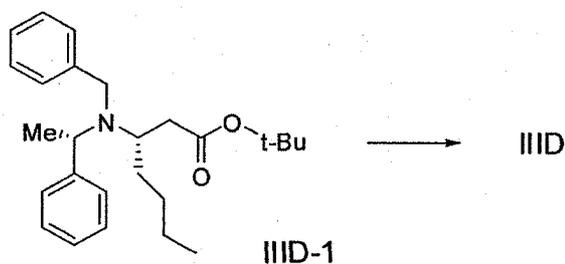


3) взаимодействие сложного эфира IIIC с (S)-N-(-)-бензил- α -метилбензиламином, амидом лития, затем (1S)-(+)-(10-

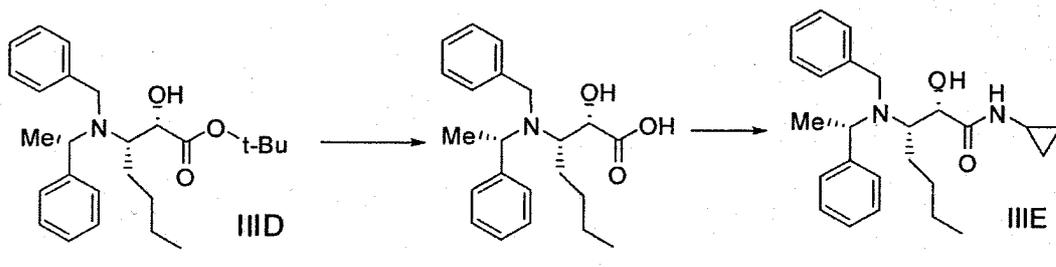
камфорсульфонил) оксазиридином, с получением сложного β-амино-α-гидроксиэфира IIID:



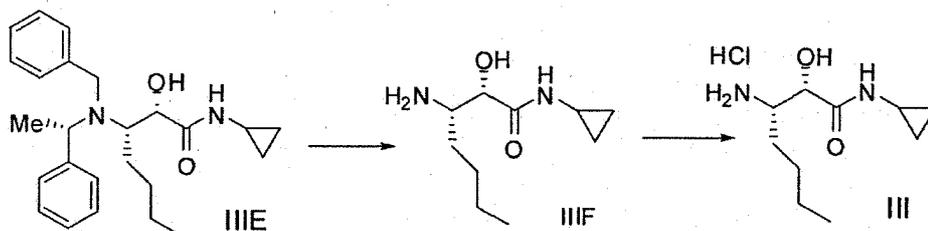
альтернативно, IIID получают обработкой IIID-1 (дезоксисоединение) амидом лития и далее обработкой (1S)-(+)-(10-камфорсульфонил) оксазиридином:



4) преобразование сложного эфира IIID в свободную кислоту обработкой кислотой, затем конденсацией свободной кислоты с циклопропиламином в присутствии дегидратирующего агента и получением амида IIIE:

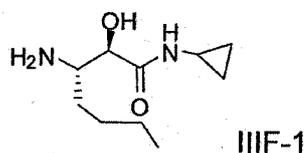


5) удаление защитных бензильных групп с получением амина IIIF и обработку свободного амина HCl с получением соли:



Альтернативно, используя подходящие реагенты, способ,

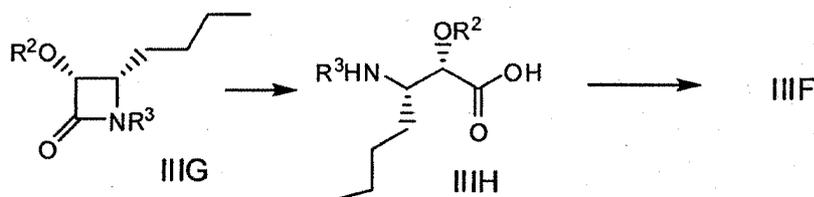
подобный способ 3, может быть использован для получения соединения формулы III-1 и его соответствующего свободного амина IIIF-1:



По другой альтернативе, на стадии 5 для получения соли IIIF или IIIF-1 может быть использована кислота, иная, чем HCl.

Способ 4

Способ получения соединения формулы IIIF, включающий раскрытие кольца лактама IIIG с получением аминокислоты IIIN, конденсацию IIIN с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(R^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})R^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)R^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2R^1$, $-\text{SO}_3R^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

R^3 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})R^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$;

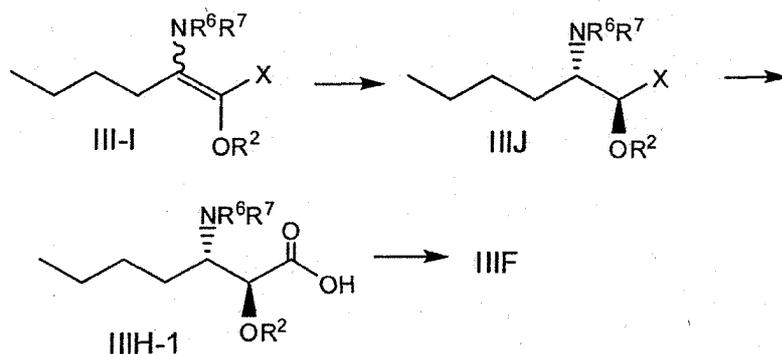
R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 5

Способ получения соединения формулы IIIF, включающий восстановление енамина III-1 путем асимметричного гидрирования, преобразование IIIJ в карбоновую кислоту IIIN-1, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(R^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})R^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)R^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2R^1$, $-\text{SO}_3R^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})R^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)R^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2R^1$, $-\text{SO}_3R^1$ и $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

X представляет собой $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

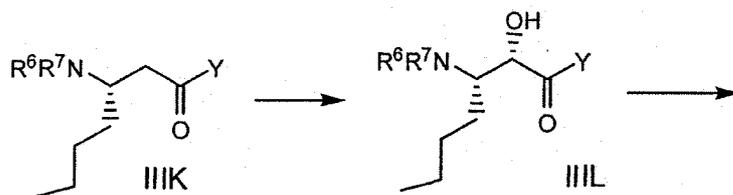
R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

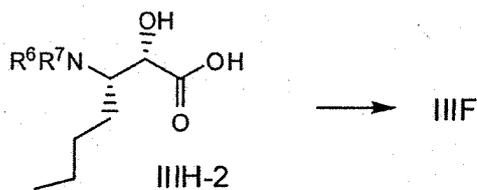
R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 6

Способ получения соединения формулы IIIF, включающий гидроксирование IIIK с получением IIII, преобразование IIII в карбоновую кислоту IIIH-2, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:





где

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ и $-PO(OR^1)_2$;

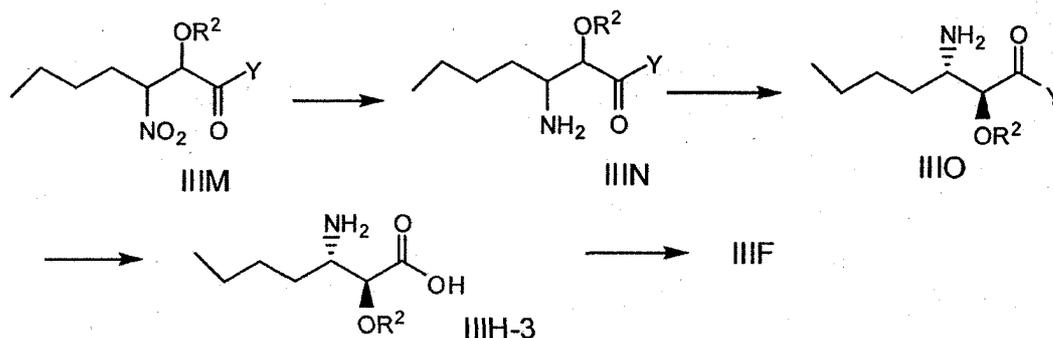
Y представляет собой $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или $-SR^5$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 7

Способ получения соединения формулы III F, включающий восстановление нитрогруппы IIIM с получением производного аминокислоты IIIN, разделение IIIN с получением IIIO, преобразование IIIO в карбоновую кислоту IIIH-3, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-Si(R^4)_3$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ или $-PO(OR^1)_2$;

Y представляет собой $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или $-SR^5$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил,

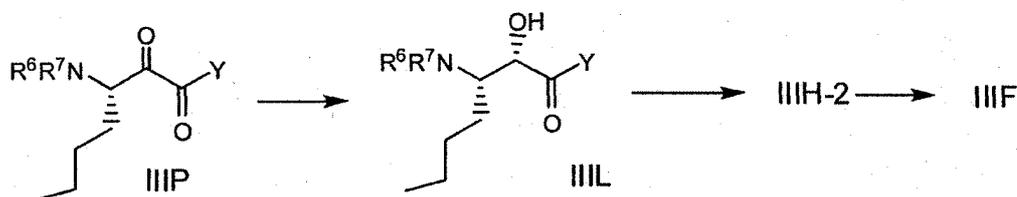
алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 8

Способ получения соединения формулы III F, включающий восстановление α -кетосоединения формулы III P с получением спирта III L, преобразование III L в карбоновую кислоту III H-2, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ и $-PO(OR^1)_2$;

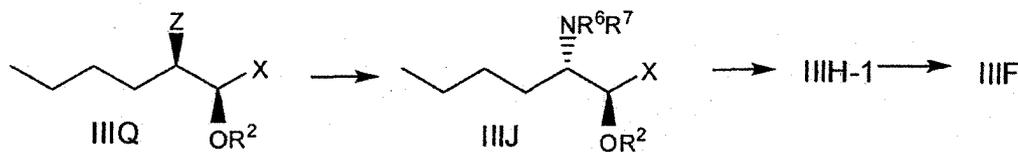
Y представляет собой $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или $-SR^5$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 9

Способ получения соединения формулы III F, включающий преобразование III Q в амин III J посредством реакции замены, которая приводит к стереохимическому обращению, преобразование III J в карбоновую кислоту III H-1, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(R^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})R^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)R^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2R^1$, $-\text{SO}_3R^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})R^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)R^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2R^1$, $-\text{SO}_3R^1$ и $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

X представляет собой $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

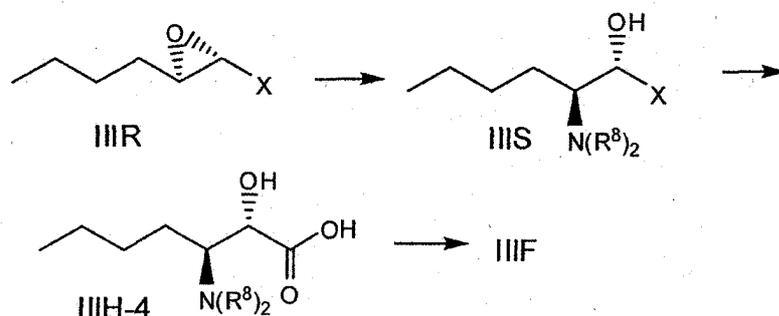
R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси;

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

Z представляет собой удаляемую группу, такую как, но этим не ограничиваясь, галоген, OMs или OTs.

Способ 10

Способ получения соединения формулы III F, включающий обработку эпоксида IIIR источником азота для раскрытия кольца с получением IIIS, преобразование IIIS в карбоновую кислоту IIH-4 и конденсацию с циклопропиламином:



где

R^8 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})R^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$;

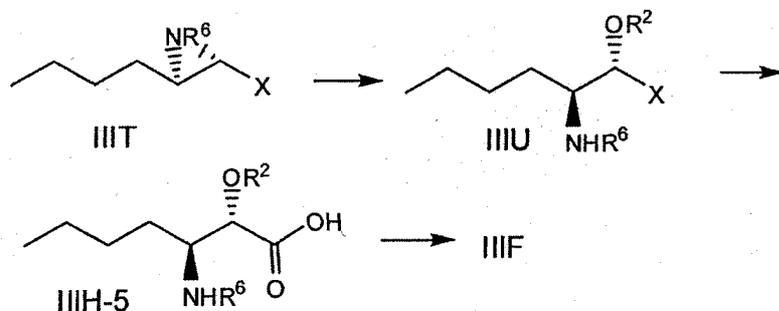
X представляет собой $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-CN$, $-C(O)SR^5$, $-CH_2OH$, $-CH=CH_2$ или $-C\equiv CH$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 11

Способ получения соединения формулы III F, включающий обработку азиридина III T источником кислорода для раскрытия кольца с получением III U, преобразование III U в карбоновую кислоту III H-5, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-Si(R^4)_3$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ или $-PO(OR^1)_2$;

R^6 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ или $-PO(OR^1)_2$;

X представляет собой $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-CN$, $-C(O)SR^5$, $-CH_2OH$, $-CH=CH_2$ или $-C\equiv CH$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

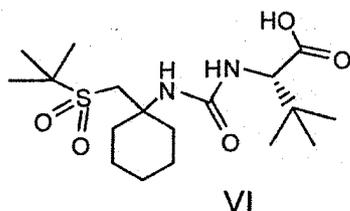
R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил,

алкенил, алкинил и бензил.

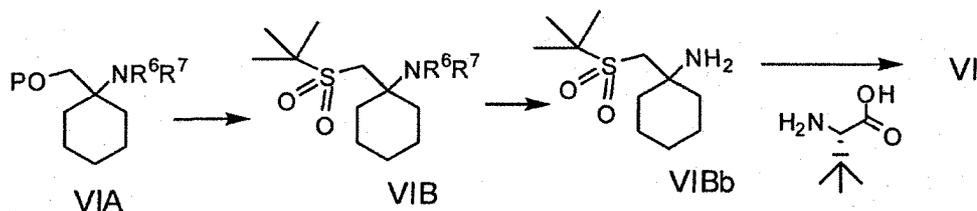
Альтернативно, используя подходящие реагенты, способы, подобные способам 4-11, могут быть применены для получения соединения формулы IIIF-1.

Способ 12

Способ получения мочевины формулы VI



включающий замену удаляемой группы у соединения формулы VIA с помощью анионного серусодержащего нуклеофила с получением VIB, преобразование VIB в первичный амин VIBb (где оба, R^6 и R^7 , представляют собой H), и взаимодействие VIBb с трет-лейцином в присутствии фосгена или эквивалента фосгена:



где

P представляет собой удаляемую группу;

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ и $-PO(OR^1)_2$;

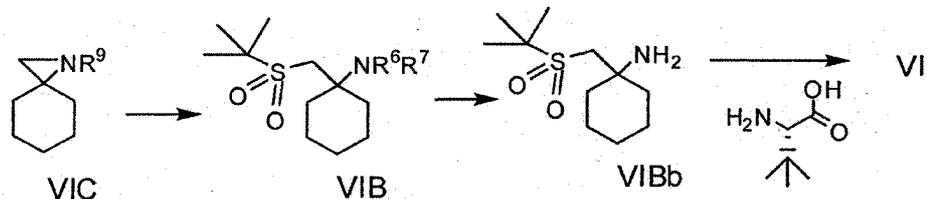
R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 13

Способ получения мочевины формулы VI, включающий раскрытие кольца азиридина формулы VIC с помощью содержащего металлированную серу нуклеофила с получением VIB,

преобразование VIB в первичный амин VIBb и взаимодействие VIBb с трет-лейцином в присутствии фосгена или эквивалента фосгена:



где

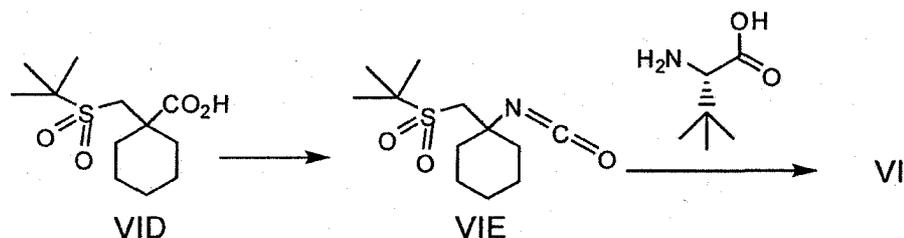
R^6 , R^7 и R^9 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(OSR^1)$, $-C(ON(R^5)_2)$, $-C(SR^5)$, $-C(SOR^1)$, $-C(SSR^1)$, $-C(SN(R^5)_2)$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ и $-PO(OR^1)_2$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

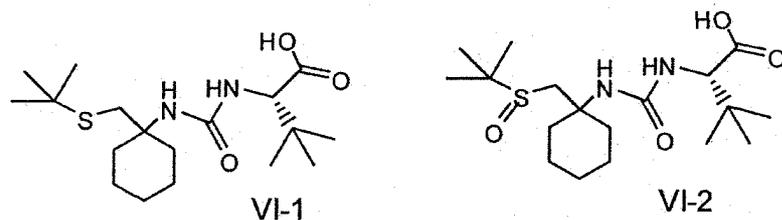
R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ 14

Способ получения мочевины формулы VI, включающий проведение перегруппировки Курциуса кислоты формулы VID (через образование ацилазида) с получением изоцианата формулы VIE, и взаимодействие VIE с трет-лейцином:

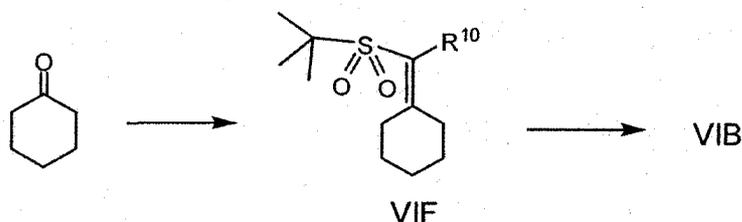


Способы, подобные способам 12, 13 и 14, могут быть использованы для получения тио- и сульфинильных аналогов, VI-1 и VI-2:



Способ 15

Способ получения соединения формулы VIB, включающий конденсацию циклогексанона с сульфонильным соединением с получением ненасыщенного соединения формулы VIF, затем восстановление VIF:



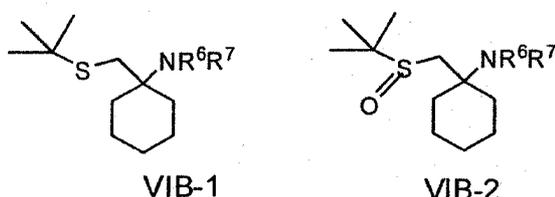
где

R^{10} представляет собой H, $-\text{Si}(R^4)_3$, $-\text{C}(O)R^5$, $-\text{C}(O)OR^5$, $-\text{C}(O)N(R^5)_2$,

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

Способ, подобный способу 15, может быть использован для получения тио- и сульфинильного аналогов, VIB-1 и VIB-2:

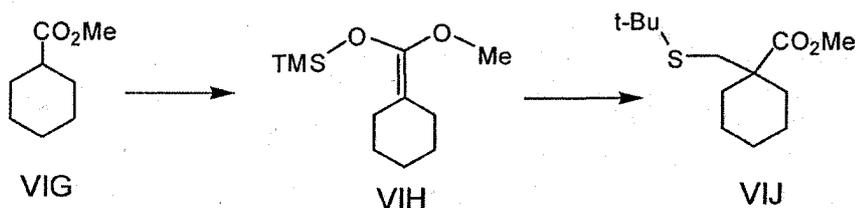


где R^6 и R^7 имеют значения, указанные выше.

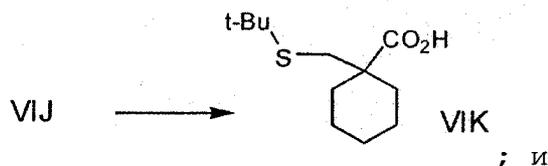
Способ 16

Способ получения соединения формулы VID, включающий

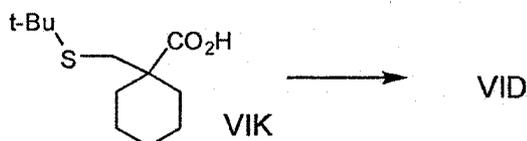
1) обработку производного циклогексана формулы VIG триметилсилильным соединением, последующее алкилирование трет-бутилхлорметилсульфидом с получением соединения формулы VIJ:



2) гидролиз сложного эфира VIJ до кислоты VIK:



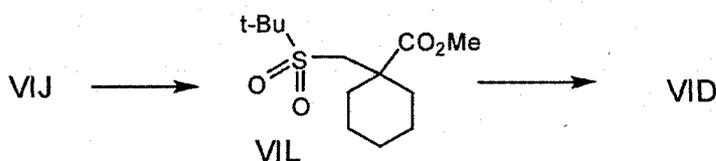
3) окисление тиоэфира до сульфона:



Альтернативно, иной сложный эфир циклогексанкарбоновой кислоты, циклогексан карбонитрил или другие карбонильные производные циклогексана могут быть использованы вместо соединения VIG, например, метиловый эфир карбоновой кислоты может быть заменен на $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-CN$, $-C(O)N(R^5)_2$ или $-C(O)SR^5$, где R^5 независимо представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил или бензил.

Способ 17

Способ получения соединения формулы VID, включающий окисление тиоэфира VIJ с получением сложного эфира-сульфона VII, затем гидролиз сложного эфира с получением свободной кислоты VID:

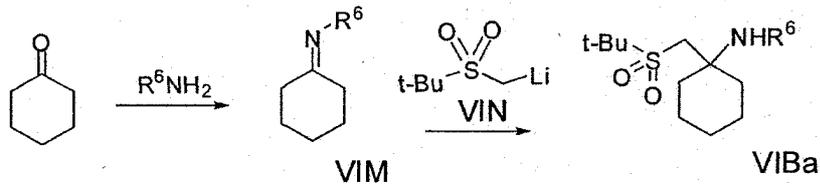


Альтернативно, метиловый эфир карбоновой кислоты VIJ может быть заменен на $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-CN$, $-C(O)N(R^5)_2$ или $-C(O)SR^5$, где R^5 независимо представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил или бензил.

Способ 18

Способ получения изоцианата формулы VIE, включающий

1) взаимодействие циклогексанона с амином с получением имина VIM, затем алкилирование VIM литированным сульфеном формулы VIN с получением аминосульфена VIBa (соединение формулы VIB, где одна из групп, присоединенных к N, представляет собой H):



где

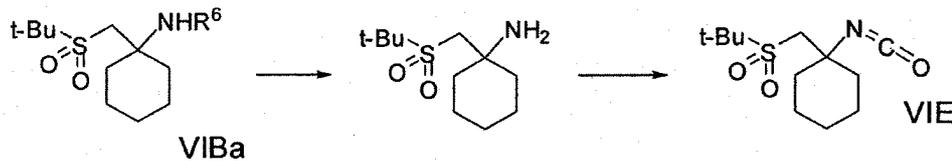
R^6 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ или $-PO(OR^1)_2$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

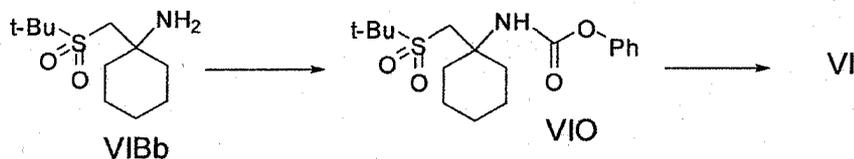
и

2) удаление защитных групп у амина VIBa и преобразование свободного амина в изоцианат:



Способ 19

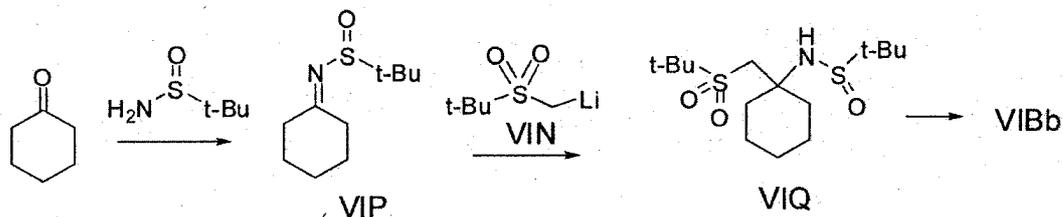
Способ получения мочевины формулы VI, включающий обработку амина формулы VIBb (соединение формулы VIB, где обе группы R представляют собой H) фенолхлорформиадом в присутствии основания с получением карбамата VIO, и взаимодействие VIO с трет-лейцином в присутствии основания:



Способ 20

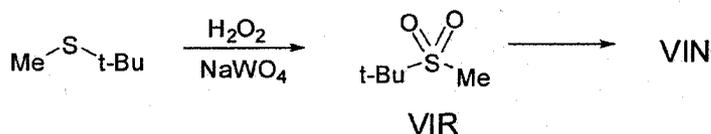
Способ получения амина формулы VIBb, включающий конденсацию циклогексанона с трет-бутилсульфинамидом в присутствии дегидратирующего агента с получением имина формулы

VIR, обработку VIR соединением VIN с получением сульфона-сульфинамида VIQ, и преобразование VIQ в свободный амин:

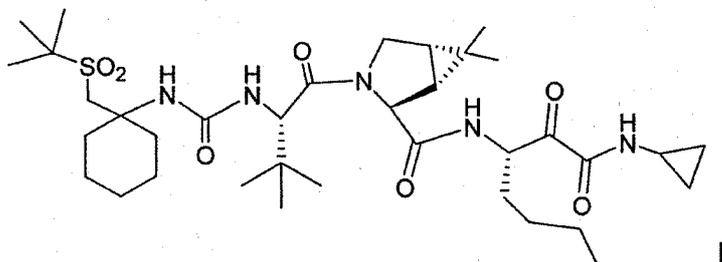


Способ 21

Способ получения соединения формулы VIR, включающий окисление трет-бутилтиометилового эфира пероксидом водорода и вольфраматом натрия с получением VIR, и обработку VIR н-бутиллитием:

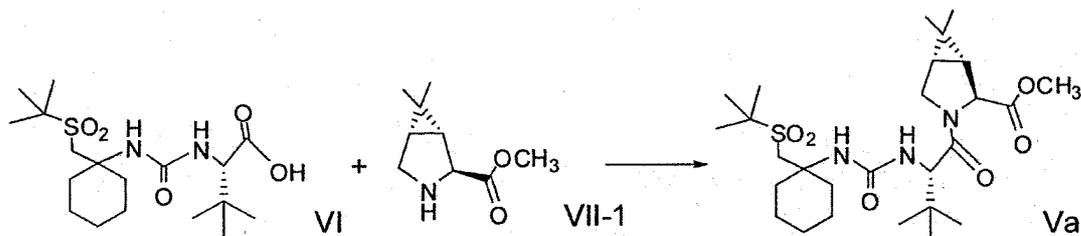


В другом аспекте изобретение относится к способу (способ 22) получения соединения формулы I



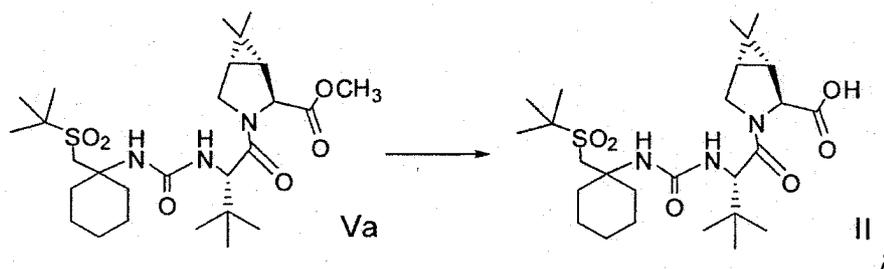
включающему:

1) конденсацию кислоты формулы VI с вторичным амином формулы VII-1 (соединение формулы VII, где R¹ представляет собой метил) в водорастворимом растворителе в присутствии агентов конденсации с получением сложного эфира формулы Va:

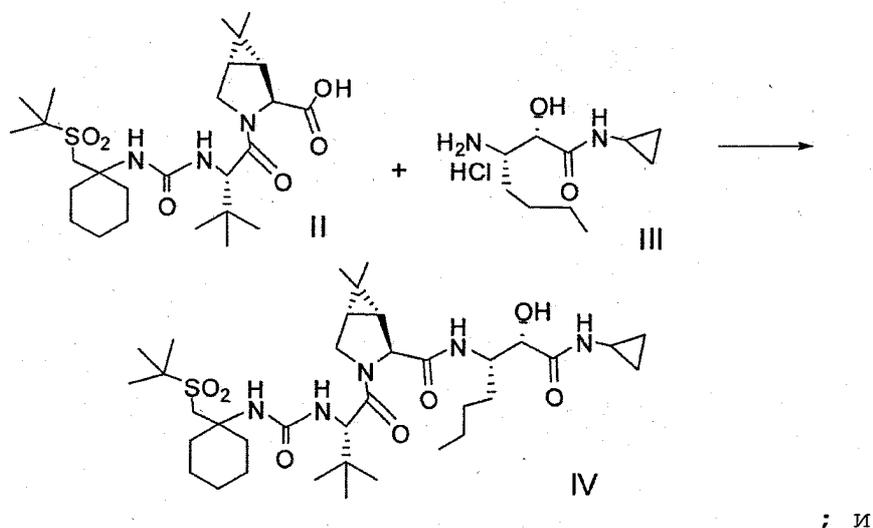


2) преобразование сложного эфира формулы Va в кислоту

формулы II:



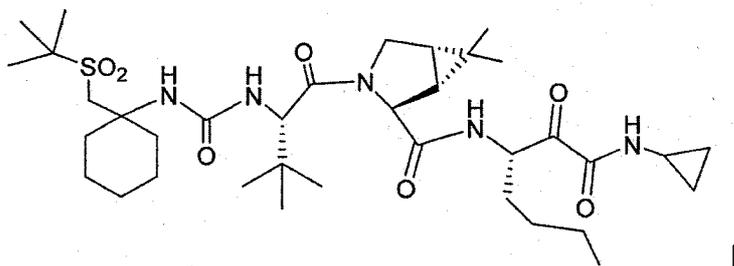
3) конденсацию кислоты формулы II с промежуточным аминсоединением формулы III в присутствии агентов конденсации с получением промежуточного спирта формулы IV:



4) окисление промежуточного соединения формулы IV.

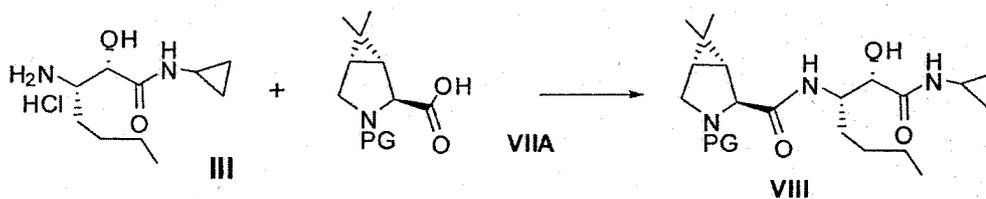
В другом аспекте изобретение относится к способу (способ

23) получения соединения формулы I



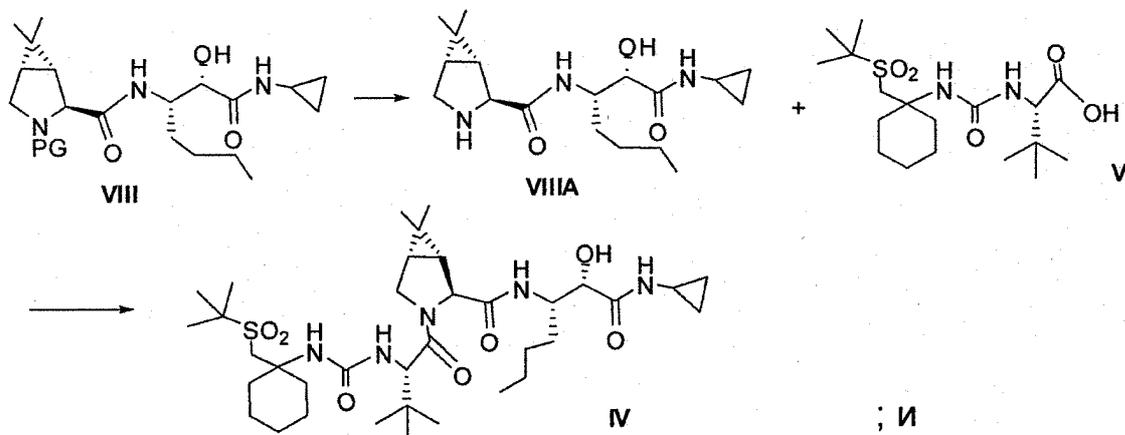
включающему:

1) взаимодействие защищенного амина формулы VIIA с циклопропиламином формулы III с получением соединения формулы VIII



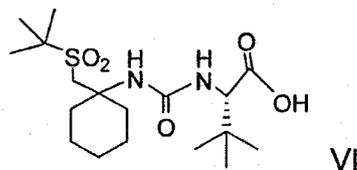
где PG представляет собой азотзащитную группу;

2) удаление защитной группы у VIII и конденсацию полученного свободного амина формулы VIIA с кислотой формулы VI с получением спирта формулы IV:



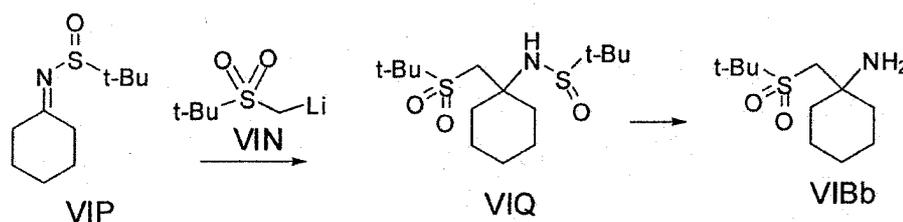
3) окисление спирта формулы IV.

В другом аспекте изобретение относится к способу (способ 24) получения соединения формулы VI

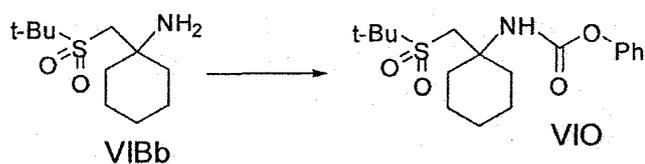


включающему:

1) взаимодействие имина формулы VIP с сульфеном формулы VIN с получением сульфена-сульфинамида формулы VIQ, затем преобразование VIQ в первичный амин VIBb:



2) взаимодействие VIBb с фенолхлорформиаом в присутствии основания с получением карбамата формулы VIO

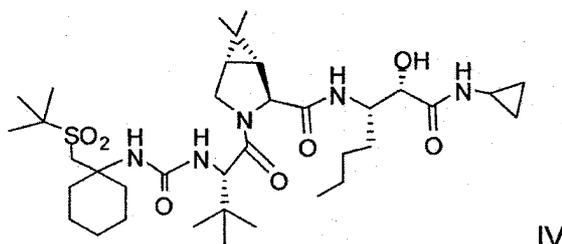


; и

3) взаимодействие VIO с трет-лейцином.

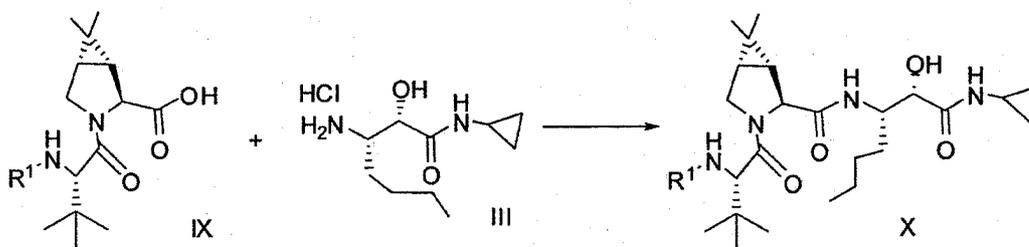
В другом аспекте изобретение относится к способу (способ

25) получения соединения формулы IV



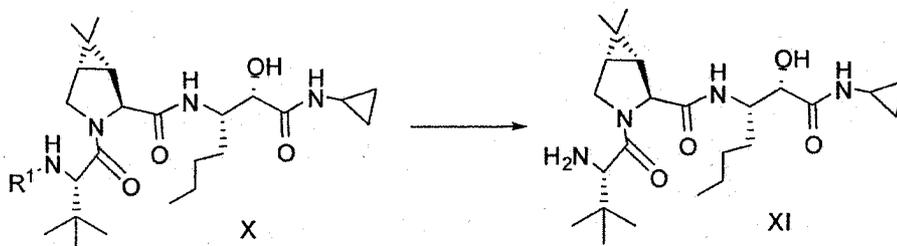
включающему:

1) конденсацию кислоты формулы IX, где R¹ имеет значения, указанные выше, с амином формулы III с получением соединения формулы X



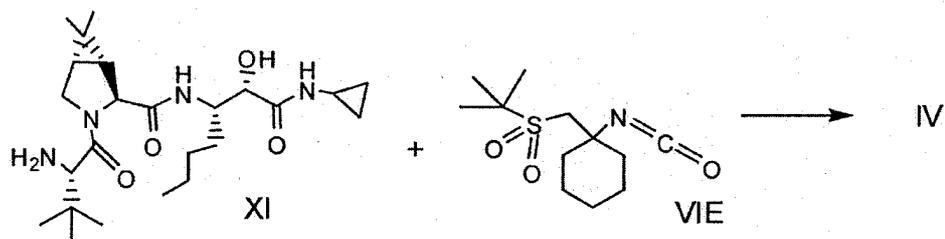
;

2) удаление защитных групп у амина формулы X с получением соединения формулы XI:

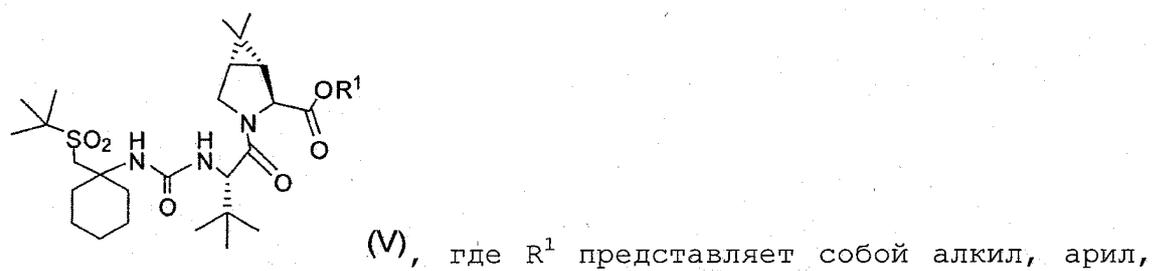
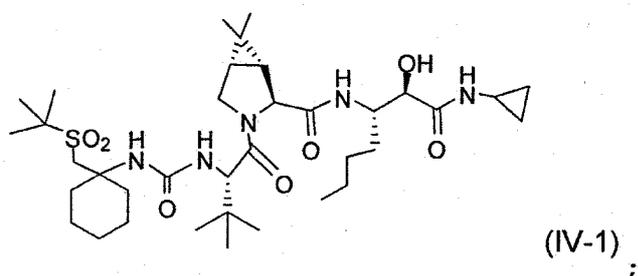
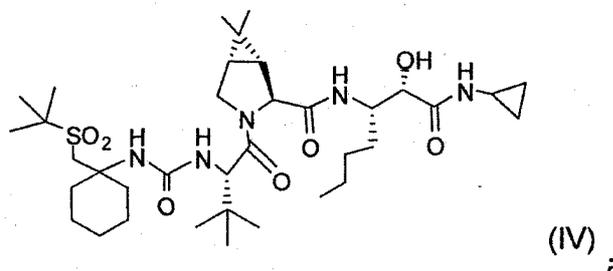
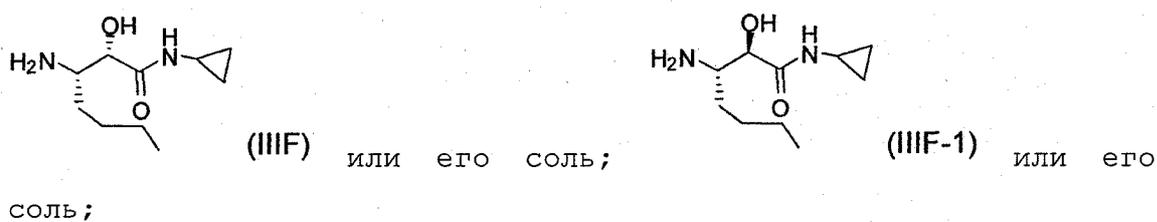
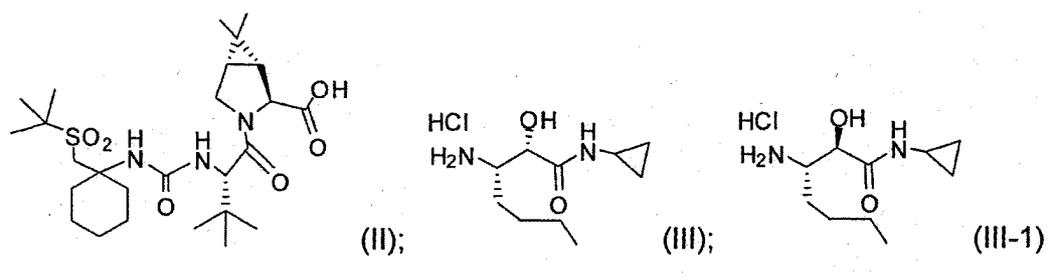


; и

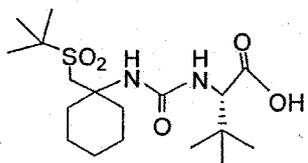
3) взаимодействие амина формулы XI с изоцианатом формулы VIE



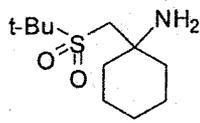
В другом аспекте изобретение относится к следующим новым промежуточным соединениям:



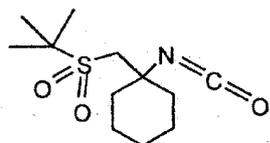
алкенил, алкинил или бензил, или к их гидратированным или безводным полиморфам;



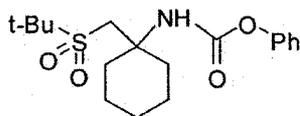
(VI);



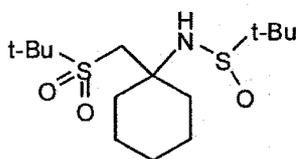
(VIBb);



(VIE);



(VIO);



(VIQ)

и

Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I, как описано в способе 1.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы V, как описано в способе 2. Предпочтительным соединением формулы V является такое, где R¹ представляет собой метил или бензил, более предпочтительно, метил (то есть соединение Va).

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы III, как описано в способе 3.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VI, как описано в способе 14.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VID, как описано в способе 16.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы

VI, как описано в способе 19.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VIBb, как описано в способе 20.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VIN, как описано в способе 21.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к получению соединения формулы IIIF, используя способ 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VI, используя способ 12 или 13.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VIB, как описано в способе 15.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VID, как описано в способе 17.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VIBa, как описано в способе 18.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу 1, где соединения формулы II получают путем преобразования соединения формулы Va (то есть сложного метилового эфира соединения V) в соответствующую кислоту; соединения формулы Va получают по способу 2 из соединения формулы VI и соединения формулы VII-1 (то есть соединения формулы VII, где R¹ представляет собой метил), соединения формулы VI получают по способу 14 из соединения формулы VID; соединения формулы VID получают по способу 16; и соединения формулы III получают по способу 3, то есть способом получения соединения формулы I, включающему:

- 1) получение соединения формулы VID по способу 16;
- 2) обработку VID в соответствии со способом 14 с получением соединения формулы VI;

3) конденсацию соединения формулы VI с амином формулы VII-1, как описано в способе 2, с получением соединения формулы Va;

4) получение амина формулы III в соответствии со способом 3;

5) преобразование сложного метилового эфира формулы Va в свободную кислоту формулы II;

6) конденсацию кислоты формулы II с амином формулы III с получением спирта формулы IV и окисление спирта в соответствии со способом 1.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I, включающему:

1) получение соединения формулы III по способу 3;

2) взаимодействие соединения формулы III с защищенным амином формулы VIIA и получение соединения формулы VIII;

3) получение сложного метилового эфира Va по способу 2 и преобразование его в свободную кислоту II;

4) удаление защитной группы у соединения VIII с получением VIIIA и конденсацию VIIIA с кислотой II и получение спирта IV;

5) окисление спирта.

В другом варианте осуществления изобретения изобретение относится к получению соединения формулы VI, включающему:

1) получение сульфона VIN в соответствии со способом 21;

2) получение имида VIP и взаимодействие его с сульфеном VIN с получением сульфено-сульфинамида формулы VIQ, затем преобразование VIQ в свободный амин VIBb в соответствии со способом 20;

3) взаимодействие VIBb с фенилхлорформиатом в присутствии основания с получением карбамата формулы VIO, и взаимодействие VIO с трет-лейцином в соответствии со способом 19.

По способу 1 получения соединения формулы I, конденсацию промежуточной кислоты формулы II и амина формулы III осуществляют, используя стандартные способы конденсации пептидов, известные в данной области, например, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDCi) и 1-гидроксибензотриазол (HOBT) в присутствии основания, такого как

N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). Использование отдельного диастереомера амина III дает отдельный диастереомер соединения формулы IV, который кристаллизуют с высокой степенью чистоты из смеси этилацетат/вода. По способу, описанному в публикации '968, образовывалась смесь диастереомеров на стадии 7; смесь можно было не кристаллизовать, и было с точки зрения требуемого объема нецелесообразно выделять осадок, поскольку это не позволяло удалить какие-либо примеси. Способ в соответствии с настоящей формулой изобретения позволяет осуществить с точки зрения требуемого объема более эффективное выделение, уменьшает использование растворителя, повышает объемную способность реактора и возможность эффективного удаления примесей на этой стадии.

Отдельный диастереомер амина III может быть заменен в способе на диастереомер III-1. Более того, хотя соль HCl и является предпочтительной для соединения III или III-1, может быть использована любая подходящая кислотно-аддитивная соль.

Свободную кислоту формулы II получают, исходя из сложного эфира формулы V, способами, хорошо известными в данной области, например, путем обработки NaOH. Предпочтительными сложными эфирами формулы V являются такие сложные эфиры, где R¹ представляет собой алкил или бензил; более предпочтительно, R¹ представляет собой метил.

На стадии 2 способа 1, спирт формулы IV подвергают окислению до кетона формулы I одним из многих возможных способов окисления, включая:

i) основанные на TEMPO (2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси, свободный радикал) способы окисления, где TEMPO представляет собой:

стехиометрический реагент, где TEMPO не соответствует его полностью окисленной форме;

стехиометрический или каталитический реагент, где TEMPO используют с дополнительным агентом окисления. Дополнительные агенты окисления включают хлорную известь (гипохлорит натрия); перманганат (любая соль); диоксид марганца; оксон, перкислоту, такую как мета-перхлорбензойную кислоту; пероксид, такой как

пероксид водорода или алкил-пероксид водорода, такой как трет-бутилпероксид водорода; кислород, либо чистый, либо в виде компонента газовой смеси (например, воздух); щелочноземельные металлы степени окисления +4, такие как соли церия; соли железа степени окисления +3; соли палладия степени окисления +2, либо отдельно, либо в виде кооксиданта с дополнительным стехиометрическим окислительным агентом; галогены степени окисления от 0 до +7; соединения N-йод, N-бром или N-хлор сукцинидного типа; хинон, такой как бензохинон;

ii) Электрохимическое окисление;

iii) Основанное на сульфоксиде или селеноксиде окисление, такое как окисление по Шверну или по Моффатту;

iv) Окисление гипервалентными галогенами, такими как перйодинат Десса-Мартина или IBX (йодоксибензойная кислота), либо стехиометрически, либо каталитически со стехиометрическим кооксидантом;

v) Окисление в присутствии переходных металлов, таких как Ag, Ru, V, Mo, Cu, Co, Cr, Pb, Fe, Pd или Mn, либо стехиометрически, либо каталитически со стехиометрическим кооксидантом;

vi) Окисление по Опенауэру, где стехиометрическим окислителем является кетон и катализатор, такой как $Al(OR)_3$;

vii) Окисление в присутствии фермента, такого как алкогольдегидрогеназа;

viii) Окисление в присутствии диоксиранов (например, DMDO).

По предпочтительному способу окисления в качестве окислителя используют хлорную известь и в качестве катализатора - TEMPO. Соединение формулы IV обладает плохой растворимостью во многих растворителях: в качестве одного примера подходящего растворителя для окисления можно указать влажный метилацетат.

По способу 2 получения соединения формулы V, свободную кислоту VI подвергают конденсации с амином VII, где R^1 имеет значения, указанные выше, предпочтительно, алкил, более предпочтительно, метил, используя стандартные способы конденсации пептидов, известные в данной области, например,

используя EDCi и HOBT и основание, такое как N-метилморфолин (NMM) в водорастворимом растворителе, таком как ацетонитрил; также могут быть использованы другие агенты конденсации, такие как о-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU), хлорангидрид бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорной кислоты (BOP-Cl) и карбонилдимидазол (CDI). По завершении реакции конденсации вместо обычной обработки водой настоящий способ включает добавление воды непосредственно в полученный раствор, что приводит к кристаллизации соединения V в виде гидрата. Фильтрация кристаллических твердых продуктов приводит к выделению гидратированного соединения V, тогда как побочные продукты в основном остаются в фильтрате. Влажную лепешку гидрата на фильтре затем помещают в растворитель, такой как этилацетат или толуол, и раствор подвергают азеотропной отгонке с удалением большей части воды. Когда количество воды снижается до низкого уровня, добавляют неводный анти-растворитель, такой как гептаны, для кристаллизации безводной формы соединения V.

Способ 2 является более удобным, поскольку предпочтительное соединение Va (R^1 представляет собой метил) существует в виде двух полиморфов, гидратированной формы и безводной формы. Так как гидратированная форма содержит неопределенное количество воды, трудно получить точное определение ее чистоты с помощью анализа масс/масс, однако способ, по которому образуется гидратированный полиморф (стадия 2 способа 2) позволяет улучшить контроль за примесями. Напротив, безводную форму можно точно взвесить, но способ ее получения не позволяет удалить примеси так эффективно. Способ 2 позволяет воспользоваться преимуществом в достижении желаемой чистоты обоих способов, при этом в высокой степени повышая эффективность реакции; он устраняет потребность в многократных промывках водой, что обычно связано с реакцией конденсации EDCi/HOBT амидных связей.

Способ 3 касается получения индивидуального диастереомера соли амина III, необходимой для получения соединения формулы I. Стадия 1 способа 3 включает конденсацию валеральдегида и

малоновой кислоты в растворителе, таком как пиридин, с получением α, β -ненасыщенной кислоты IIIB, затем на стадии 2 взаимодействие IIIB, под давлением, с 2-метилпропеном и кислотным катализатором, таким как H_2SO_4 , с получением сложного эфира IIIC. Сложный эфир IIIC подвергают взаимодействию с (S)-N(-)-бензил- α -метилбензиламином, предпочтительно, в интервале температур от -65 до $-55^\circ C$ и в растворителе, таком как ТГФ, с получением промежуточного енолята. (S)-N(-)-Бензил- α -метилбензиламин образуется *in situ* путем взаимодействия (S)-бензил-1-фенилэтиламина и *n*-гексиллития перед добавлением IIIC в реакционную смесь. Затем в раствор енолята добавляют (выделение не требуется) (1S)-(+)-(10-камфорсульфонил)оксазиридин с получением сложного β -амино- α -гидроксиэфира IIID. Подобный способ описан Beevers et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 641-643, однако Beevers et al используют температуру $-78^\circ C$, тогда как по настоящему способу используют более удобную температуру от -65 до $-55^\circ C$. На стадии 4 сложный эфир IIID обрабатывают кислотой, такой как трифторуксусная кислота, с получением свободной кислоты, которую подвергают конденсации (без выделения) с циклопропиламином в присутствии дегидратирующего агента, такого как EDCi/HOBt, с получением амида IIIE. На стадии 5 защитные бензильные группы у IIIE удаляют, например, с помощью источника водорода в присутствии катализатора на основе металла, таких как газообразный водород и палладий на угле, с получением свободного амина IIIF. Обработка IIIF с помощью HCl дает соль III.

Альтернативно, на стадии 3 взаимодействие IIIC с амидом лития может быть погашено водой или другим источником протонов, енолят может быть преобразован с получением IIID-1, который может быть далее подвергнут обработке оксазиридином с получением IIID.

Другие N-защищенные амиды лития могут быть использованы на стадии 3, при условии, что на N имеется хиральный центр.

Способ, аналогичный способу 3, используя подходящий реагент на стадии 3, может быть применен для получения

соединения формулы IIIF-1 и его HCl соли, III-1.

Используя способы, известные в данной области, на стадии 5 способа 3 HCl соль может быть заменена другими кислотно-аддитивными солями для получения других солей IIIF и IIIF-1.

Способ 4 получения соединения IIIF включает раскрытие лактамового кольца IIIG с получением аминокислоты IIIN, например, путем обработки кислотой, предпочтительно HCl. Конденсацию IIIN с циклопропиламинем осуществляют методом, подобным описанному в способе 3, стадия 4, и последующее удаление защитных групп у amino- и гидроксильной групп (когда R² и R³ не являются H) осуществляют способами, известными в данной области. Предпочтительными группами R² являются алкил и бензил; предпочтительными группами R³ являются алкил и бензил.

Способ 5 получения соединения IIIF включает восстановление енамина III-I путем асимметричного гидрирования с получением IIIJ и преобразование IIIJ в карбоновую кислоту IIIN-1. Конденсацию IIIN-1 с циклопропиламинем осуществляют методом, подобным описанному в способе 3, стадия 4, и последующее удаление защитных групп у amino- и гидроксильной групп (когда R², R⁶ и R⁷ не являются H) осуществляют способами, известными в данной области. Предпочтительными группами R² являются алкил и бензил; предпочтительными группами R⁶ и R⁷ являются алкил и бензил.

Способ 6 получения соединения IIIF включает гидроксילирование IIIK с получением IIIL, например, путем обработки с помощью LiHMDS и оксазиридина, и преобразование IIIL в карбоновую кислоту IIIN-2. Конденсацию IIIN-2 с циклопропиламинем осуществляют методом, подобным описанному в способе 3, стадия 4, и последующее удаление защитных групп у аминогруппы (когда R⁶ и R⁷ не являются H) осуществляют способами, известными в данной области. Предпочтительными группами R⁶ и R⁷ являются алкил и бензил.

Способ 7 получения соединения IIIF включает восстановление нитрогруппы IIIM с получением аминокислоты IIIN, разделение IIIN способами, известными в данной области, с получением IIIO, и преобразование IIIO в карбоновую кислоту IIIN-3. Конденсацию

IIIN-3 с циклопропиламином осуществляют методом, подобным описанному в способе 3, стадия 4, и последующее удаление защитных групп у гидроксильной группы (когда R^2 не является H) осуществляют способами, известными в данной области. Предпочтительными группами R^2 являются алкил и бензил.

Способ 8 получения соединения IIIF включает восстановление α -кетосоединения IIIP с получением IIIL, которое затем обрабатывают методом, подобным описанному в способе 6, с получением IIIF. Предпочтительными группами R^6 и R^7 являются алкил и бензил.

Способ 9 получения соединения IIIF включает преобразование соединения IIIQ с получением амина IIIJ, например, по типу реакции Мицунобу. IIIJ затем обрабатывают методом, подобным описанному в способе 5, с получением IIIF.

Способ 10 получения соединения IIIF включает раскрытие эпоксидного кольца IIIR источником азота, таким как аммиак или азид, с получением IIIS, и преобразование IIIS в карбоновую кислоту IIIN-4. Конденсацию IIIN-4 с циклопропиламином осуществляют методом, подобным описанному в способе 3, стадия 4. R^8 , предпочтительно, представляет собой H, алкил или бензил.

Способ 11 получения соединения IIIF включает обработку азиридина IIIT источником кислорода, таким как алкоксид, с получением IIIU, и преобразование IIIU в карбоновую кислоту IIIN-5. Конденсацию IIIN-5 с циклопропиламином осуществляют методом, подобным описанному в способе 3, стадия 4, и последующее удаление защитных групп у амино- и гидроксильной групп (когда R^2 и R^6 не являются H) осуществляют способами, известными в данной области. R^2 , предпочтительно, представляет собой алкил или бензил, и R^6 , предпочтительно, представляет собой алкил или бензил.

По способам 12 и 13 получают мочевины VI либо заменой удаляемой группы (например, соединения VIA, где P представляет собой, например, Ms или Ts) (способ 12), либо раскрытием азиридинового кольца (способ 13) с помощью серусодержащего нуклеофила формулы $(CH_3)_3C-S^+M$, где M представляет собой H или металл, такой как Na, Li или K, с последующим окислением и

получением VIB. Соединение формулы VIB затем преобразуют в первичный амин VIBb (то есть R^6 и R^7 , оба, представляют собой H) способами, известными в данной области. Промежуточное аминсоединение VIBb затем подвергают конденсации с трет-лейцином в присутствии реагента, такого как фосген или эквивалент фосгена, с получением VI. R^6 и R^7 независимо представляют собой, предпочтительно, H, алкил или бензил.

В способе 14 мочевины VI получают, подвергая соединение VID перегруппировке Курциуса, например, обработкой реагентом, таким как дифенилфосфорил азид (DPPA), с получением изоцианата VIE. Нет необходимости в выделении изоцианата перед взаимодействием с S-трет-лейцином при получении соединения VI.

Способ 15 относится к альтернативному пути получения соединения VIB, включающему конденсацию циклогексанона с сульфонильным производным формулы $(CH_3)_3C-SO_2-CH_2-R^{10}$ (или $(CH_3)_3C-SO-CH_2-R^{10}$, или $(CH_3)_3C-S-CH_2-R^{10}$ с получением соответствующего сулфинил- или тиоаналога), где R^{10} имеет значения, указанные выше. Полученное ненасыщенное соединение VIF затем восстанавливают до соединения VIB; например, когда R^{10} представляет собой $-C(O)OH$, VIF может быть обработан азотсодержащим нуклеофилом, таким как $NH(R^5)(R^6)$, с последующим декарбоксилированием.

В способе 16 получения промежуточного кислота/сульфонсоединения VID, стадия 1 включает обработку коммерчески доступного метилового эфира циклогексанкарбоновой кислоты (VIG) сильным основанием, таким как диизопропиламид лития, затем хлортриметилсиланом с получением триметилсилиленолята VIH. Альтернативно, на стадии 1 вместо VIG могут быть использованы другие сложные эфиры циклогексанкарбоновой кислоты, циклогексанкарбонитрил и другие карбонилпроизводные циклогексана. Реакционный раствор, содержащий VIH, может быть подвергнут замене растворителя и концентрированию, но нет необходимости в выделении VIH перед продолжением способа. Енолят алкилируют трет-бутилхлорметилсульфидом, используя способы, известные в данной области (смотрите Beight et al, Bioorg. Med. Chem. Lett, 1996,

6, 2053-2058) с получением сложного эфира/сульфона VIJ.

На стадии 2 способа 16 сложный эфир подвергают гидролизу до свободной кислоты VIK, например, путем обработки основанием, таким как LiOH, NaOH, KOH или CsOH, в условиях гидролиза по Бростеду или с участием кислот Льюиса, или путем фермент-опосредованного гидролиза. Предпочтительным способом является обработка NaOH. На стадии 3 часть тиоэфира VIK подвергают окислению до кислоты/сульфона VID, например, путем обработки пероксимоносульфатом калия (оксон[®]), м-хлорпероксибензойной кислотой или диметил диоксираном (DMDO).

Способ 17 подобен способу 16, за исключением того, что стадии 2 и 3 переставлены местами, то есть часть тиоэфира подвергают окислению до сульфона, затем сложный эфир подвергают гидролизу до кислоты.

Способ 18 получения изоцианата VIE включает взаимодействие коммерчески доступного циклогексанона с амином R^6NH_2 (где значения R^6 определены выше) с получением имида VIM, затем алкилирование VIM с помощью $(CH_3)_3C-SO_2-CH_2-Li$ (VIN) с получением VIBa. Амин подвергают удалению защитных групп до первичного амина и преобразованию в желаемый изоцианат.

Способ 19 получения мочевины формулы VI включает обработку амина формулы VIBb фенолхлорформиатом в присутствии основания, такого как DIPEA, с получением карбамата VIO, который, предпочтительно, очищают путем кристаллизации. VIO затем подвергают гидролизу с помощью трет-лейцина в присутствии основания, такого как 1,1,3,3-тетраметилгуанидин. Полученное соединение VI очищают, предпочтительно, путем кристаллизации.

Способ 20 получения амина VIBb включает конденсацию циклогексанона с трет-бутилсульфонамидом в присутствии дегидратирующего агента, такого как $Ti(OEt)_4$, с получением имида VIP. Имин затем обрабатывают $(CH_3)_3C-SO_2-CH_2-Li$ в реакции по типу Манниха с получением сульфон-сульфинамидного соединения VIQ; VIQ подвергают гидролизу с помощью HCl с получением HCl соли, затем обрабатывают основанием, таким как NaOH, с получением VIBb.

Способ 21 получения VIN включает окисление трет-

бутилтиометилового эфира пероксидом водорода и вольфраматом натрия при температуре ниже приблизительно 30°C с получением VIR; поддержание температуры ниже приблизительно 30°C позволяет избежать летучести и потери трет-бутилтиометилового эфира. VIR затем подвергали гидролизу с помощью н-бутиллития при температуре приблизительно 0°C.

По сравнению со стадиями S1-S5 способа, описанного в публикации '968, и подытоживая раздел уровень техники данного описания, способы 19, 20 и 21 имеют ряд преимуществ. Продукт S1, нестабильное соединение, выделяют способом, описанным в '968, а по настоящему способу 20 его подвергают воздействию напрямую, с получением более стабильного промежуточного соединения. Получение литированного сульфона и последующее добавление имида по способу 21 осуществляют при температуре приблизительно 0°C, тогда как по способу, описанному в публикации '968, подобную реакцию (S2) осуществляют при температуре -78°C. По способу 19 реагентом, используемым для получения мочевины, является фенилхлорформиат, а не фосген, как используется в случае S4 по способу, описанному в публикации '968. По способу, описанному в публикации '968, выделенные промежуточные соединения очищали с помощью хроматографии на колонке, тогда как очистку в способах 19-21 осуществляют путем кристаллизации.

Способ 22 получения соединения формулы I, предпочтительно, включает получение промежуточного соединения V методом, описанным в способе 2, с последующим преобразованием сложного метилового эфира V в свободную кислоту II способами, известными в данной области, например, путем обработки основанием, таким как NaOH, затем конденсацией кислоты II с амином III и окисление полученного спирта, как описано в способе 1.

В способе 23 получения соединения формулы I используются промежуточные соединения, подобные тем, которые описаны в способе 22, но объединенные в другом порядке. Защищенный по аминогруппе амин формулы VIIA, где PG представляет собой группу, такую как трет-бутилкарбонил (BOC) или карбобензилокси (CBZ), вводят во взаимодействие с аминокислотом формулы III с

получением соединения формулы VIII, которое затем подвергают удалению защитных групп и взаимодействию с кислотой формулы VI с получением спирта формулы IV. Спирт формулы IV затем окисляют с получением соединения формулы I, как описано в способе 1.

Способ 24 получения соединения формулы VI включает взаимодействие имина формулы VIP с сульфеном формулы VIN, в соответствии со способом 20, с получением амина VIBb и последующим взаимодействием VIBb с фенилхлорформиатом, затем трет-лейцином, как описано в способе 19. Предпочтительно, VIP получают, как описано в способе 20, и сульфен VIN получают, как описано в способе 21.

Способ 25 получения соединения формулы IV включает конденсацию кислоты формулы IX (известной в данной области) с амином формулы III, используя методы обычной пептидной конденсации, и удаление защитных групп у полученного амина X, используя известные способы, с получением соединения амина формулы XI. Амин формулы XI подвергают взаимодействию с изотиоцианатом VIE с получением соединения формулы IV.

В описании были использованы следующие аббревиатуры, помимо указанных выше: Me = метил, Et = этил, Bu = бутил, Ms = мезил = метансульфонил, Ts = тозил = толуолсульфонил, Ph = фенил; ТГФ = тетрагидрофуран; LDA = диизопропиламид лития; TMSCl = хлортриметил силан; MTBE = метиловый трет-бутиловый эфир; RT = комнатная температура; ТФУ = трифторуксусная кислота; 2-MeТГФ = 2-метилтетрагидрофуран.

Как здесь используется, если не указано иного, следующие термины определены далее:

"Алкил" обозначает алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной и содержащей от приблизительно 1 до приблизительно 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от приблизительно 1 до приблизительно 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкильные группы содержат от приблизительно 1 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи. Разветвление обозначает, что одна или несколько из низших алкильных групп, такая как метил, этил или пропил, присоединены к линейной

алкильной цепи.

"Алкенил" обозначает прямую или разветвленную алифатическую углеводородную группу, имеющую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь и содержащую от приблизительно 2 до приблизительно 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы содержат от приблизительно 2 до приблизительно 12 атомов углерода в цепи; и, более предпочтительно, от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи. "Низший алкенил" обозначает от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, октенил и деценил. Предпочтительной алкенильной группой является аллил.

"Алкинил" обозначает алифатическую углеводородную группу, имеющую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь, и которая может быть прямой или разветвленной и содержащей от приблизительно 2 до приблизительно 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы содержат от приблизительно 2 до приблизительно 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно, от приблизительно 2 до приблизительно 4 атомов углерода в цепи. Разветвление обозначает, что одна или несколько из низших алкильных групп, такая как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкинильной цепи. "Низший алкинил" обозначает от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкинильных группы включают этинил, пропинил, 2-бутинил и 3-метилбутинил.

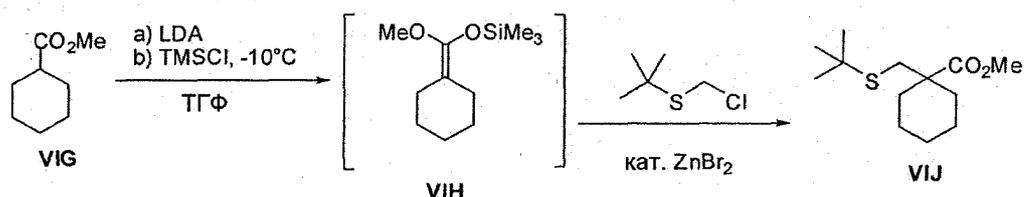
"Арил" обозначает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от приблизительно 6 до приблизительно 14 атомов углерода, предпочтительно, от приблизительно 6 до приблизительно 10 атомов углерода. Арильная группа необязательно может быть замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или различными и имеют значения, указанные выше. Неограничивающие примеры подходящих арильных групп включают

фенил и нафтил.

Соединения формул IIIF и IIIF-1 могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Термин "соль(и)", как здесь используется, обозначает соли кислот, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые (то есть нетоксичные физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, хотя другие соли также используются. Соли соединений формул IIIF и IIIF-1 могут быть получены известными способами, например, путем взаимодействия соединения формулы IIIF или IIIF-1 с некоторым количеством кислоты, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль выделяется в осадок, или в водной среде.

Примеры солей добавления кислот включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, fumarаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и тому подобное. Кроме того, кислоты, которые обычно рассматриваются как подходящие для образования фармацевтически приемлемых солей из основных фармацевтических соединений, обсуждены, например, P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; и в публикации The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. на их веб-сайте). Указанные описания включены в настоящее описание в виде ссылок.

Получение соединения VIJ

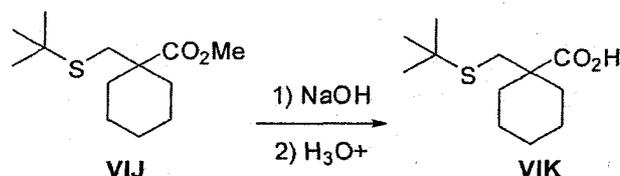


LDA получали медленным добавлением н-бутиллития (2,5 М, 159 кг) к диизопропиламину (60 кг), растворенному в ТГФ (252 кг), поддерживая температуру приблизительно -20°C , с последующим перемешиванием при этой температуре в течение приблизительно 30 минут. К этому раствору добавляли метиловый эфир циклогексанкарбоновой кислоты (70 кг), поддерживая температуру ниже -10°C . Смесь перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 2 часов. К полученному еноляту добавляли TMSCl (64,4 кг). Смесь перемешивали при температуре от -10 до -20°C в течение приблизительно 30 минут, и затем нагревали до приблизительно 25°C и выдерживали при этой температуре, чтобы дать возможность преобразованию в силиленольный эфир соединения VIH. Реакционную смесь подвергали замене растворителя на н-гептан в вакууме, поддерживая температуру ниже 50°C , что приводило к образованию осадка твердых продуктов. Твердые продукты фильтровали и промывали н-гептаном, и промывки объединяли с н-гептановой реакционной смесью. н-Гептановую смесь соединения VIH концентрировали в вакууме и разбавляли CH_2Cl_2 .

В отдельный реактор помещали CH_2Cl_2 (461 кг) и безводный ZnBr_2 (14,5 кг). Температуру цинковой взвеси устанавливали приблизительно 20°C . К цинковой взвеси одновременно добавляли раствор соединения VIH и 2-хлорметилсульфанил-2-метилпропана (63,1 кг, ссылка: *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 1996, 6, 2053-2058), поддерживая температуру ниже 45°C . После завершения добавления смесь перемешивали в течение приблизительно 1,5 часа при температуре от 35 до 45°C , после чего реакционную смесь охлаждали до температуры от 10 до 15°C . Затем добавляли разбавленную водную HCl , поддерживая температуру в интервале между 0 и 15°C , далее разделяли водный и органический слой

(желаемое соединение находится в органическом слое). Органический слой промывали водным раствором NaHCO_3 и водой. Органический слой подвергали замене растворителя на метанол путем вакуумной дистилляции, поддерживая температуру ниже 35°C , и хранили в виде раствора в метаноле до дальнейшего преобразования в соединение VIK. Практический выход соединения VIJ = 69,7 кг (мольный выход = 57,9%).

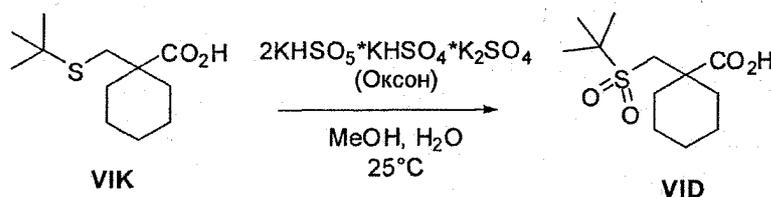
Получение соединения VIK



В чистый реактор помещали соединение VIJ (99,8 кг фактического в метанольном растворе), воду (270 кг), NaOH (70 кг) и метанол (603 кг). Смесь нагревали до приблизительно 70°C и перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 16 часов. После преобразования в натриевую соль соединения VIK, реакционную смесь концентрировали в вакууме, поддерживая температуру ниже 55°C , и затем охлаждали до приблизительно 25°C . Затем добавляли воду и МТВЕ, перемешивали, и слои разделяли (продукт находился в водном слое). Содержащий продукт водный слой затем промывали МТВЕ.

CH_2Cl_2 помещали в водный слой и температуру устанавливали при приблизительно 10°C . Полученную смесь подкисляли до pH приблизительно 1,5 с помощью HCl, перемешивали, отстаивали и разделяли (соединение было в органическом слое). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 , и объединенные органические слои хранили в растворе CH_2Cl_2 для последующего получения соединения VID. Практический выход соединения VIK = 92,7 кг (мольный выход = 98,5 кг). МС вычислено: 230,13; МС найдено (ES-, M-H): 229,11.

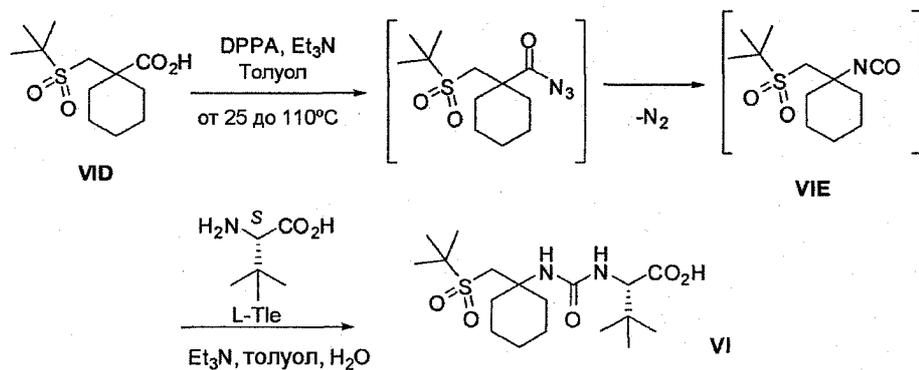
Получение соединения VID



В реактор помещали воду (952 кг), оксон® (92,7 кг) и соединение VIK (92,7 кг фактического в виде раствора в CH_2Cl_2). Реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 24 часов при температуре приблизительно 15°C , в течение этого времени соединение VIK окислялось до сульфона соединения VID. Избыток оксона® гасили с помощью водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, реакционную смесь отстаивали, и слои разделяли; водный слой повторно экстрагировали CH_2Cl_2 , и объединенные содержащие продукт органические слои промывали водой.

Полученный раствор затем упаривали в вакууме. К выпавшему в осадок соединению VID добавляли н-гептан, и полученную взвесь перемешивали в течение приблизительно 60 минут при температуре приблизительно 30°C . Реакционную смесь фильтровали, и влажную лепешку на фильтре промывали н-гептаном. Влажную лепешку на фильтре вновь растворяли в CH_2Cl_2 , затем добавляли н-гептан. Полученный раствор затем упаривали в вакууме, поддерживая температуру ниже 35°C , давая продукту выделиться в виде осадка. Полученный раствор охлаждали до температуры приблизительно 0°C и перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 1 часа. Раствор фильтровали, влажную лепешку на фильтре промывали н-гептаном и сушили в вакууме при температуре приблизительно 45°C с получением 68,7 кг соединения VID (мольный выход = 65,7%). МС вычислено: 262,37; МС найдено (ES-, M-H): 261,09.

Получение соединения VI



В реактор помещали соединение VID (68,4 кг), толуол (531 кг) и Et_3N (31 кг). Реакционную смесь кипятили при атмосферном давлении с использованием аппарата Дина-Старка для удаления воды (цель - $\text{KF} < 0,05\%$). Температуру реакции устанавливали

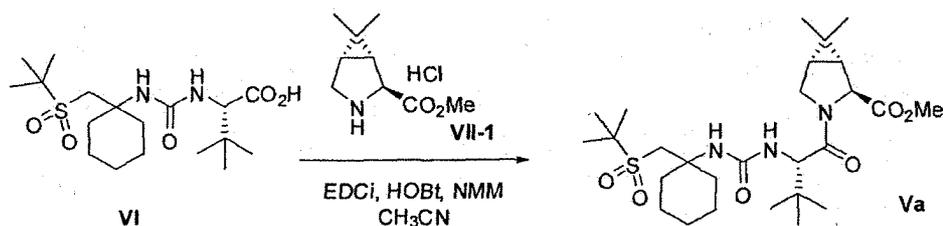
равной 80°C , в течение 7 часов добавляли DPPA (73,4 кг), и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. После преобразования в производное изоцианата VIE через азид, реакционную смесь охлаждали до температуры от приблизительно 0 до 5°C и гасили с помощью водного раствора NaHCO_3 . Полученную смесь перемешивали, отстаивали, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали толуолом, и объединенные органические слои, содержащие производное изоцианата VIE, промывали водой.

В отдельный сосуд помещали L-трет-лейцин (L-Tle, 30,8 кг), воду (270 кг) и Et_3N (60 кг). Поддерживая температуру при приблизительно 5°C , толуольный раствор соединения VIE переносили в раствор L-Tle. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5°C в течение приблизительно 5 часов, на протяжении которых смесь нагревали до $15-20^{\circ}\text{C}$ и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов, что позволяло преобразовать в производное мочевины соединение VI.

Реакцию гасили путем добавления водного раствора NaOH , поддерживая температуру в интервале между 0 и 25°C . Реакционную смесь разделяли, и органический слой экстрагировали водой. Объединенные водные слои, содержащие соединение VI, промывали толуолом и подкисляли до pH 2 путем добавления HCl , при этом продукт из раствора выделялся в виде осадка. Реакционную смесь фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при температуре от 65 до 70°C с получением 79,7 кг сырого соединения VI (мольный выход = 52,7%). МС вычислено: 390,54; МС найдено (ES-, M-N): 389,20.

Соединение VI дополнительно очищали, переводя во взвесь в CH_3CN при кипячении (приблизительно 80°C), затем охлаждали до комнатной температуры. Типичный выход целевого продукта составляет 94%, при повышении степени чистоты от приблизительно 80 до 99%.

Получение соединения Va



В реактор помещали соединение VI (87,6 кг), соединение VII-1 (48,2 кг), HOBT (6 кг) и CH₃CN (615 кг). Реакционную смесь охлаждали до температуры приблизительно 5°C, и добавляли NMM (35 кг) и EDCI (53,4 кг). Реакционную смесь нагревали до 20–25°C в течение приблизительно 1 часа, и затем до 35–40°C, при этом добавляли воду для кристаллизации соединения Va. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и выдерживали при этой температуре в течение приблизительно 4 часов. Соединение Va фильтровали и промывали водой. Данные XRD для гидратированного полиморфа Va являются следующими:

Угол дифракции (градусы 2 θ , $\pm 0,2$)	d расстояние (ангстрем)	Относительная интенсивность (сильная, средняя, слабая)
Четыре наиболее характерных пика		
7,3	12,1	Слабая
8,6	10,3	Сильная
12,9	6,9	Слабая
22,3	4,0	Слабая
Вторые четыре наиболее характерных пика		
18,6	4,8	Слабая
27,4	3,3	Слабая
28,5	3,1	Слабая
29,3	3,0	Слабая
Третьи четыре наиболее характерных пика		
11,6	7,6	Средняя
14,6	6,1	Слабая
15,3	5,8	Слабая
17,1	5,2	Слабая

Влажную лепешку соединения Va помещали в чистый сосуд и растворяли в этилацетате при температуре 25–30°C. Раствор

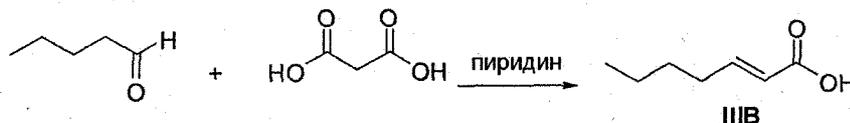
промывали водным раствором HCl, водным раствором K₂CO₃ и насыщенным раствором соли. Раствор затем упаривали в вакууме, поддерживая температуру в интервале между 35 и 50°C. Добавляли дополнительное количество этилацетата, и раствор нагревали при 65-70°C. Поддерживая температуру при 65-70°C, добавляли н-гептан, затем охлаждали полученный раствор до 0-5°C. Соединение Va фильтровали и промывали смесью этилацетат/н-гептан.

Влажную лепешку сушили в вакууме при температуре 55-60°C с получением 96,6 кг кристаллического соединения Va (мольный выход = 79,2%). МС вычислено: 541,32; МС найдено (ES+, M+N): 542,35.

Данные XRD для безводного полиморфа Va являются следующими:

Угол дифракции (градусы 2 θ , $\pm 0,2$)	d расстояние (ангстрем)	Относительная интенсивность (сильная, средняя, слабая)
Четыре наиболее характерных пика		
6,0	14,7	Слабая
10,0	8,8	Сильная
10,5	8,5	Средняя
17,8	5,0	Слабая
Вторые четыре наиболее характерных пика		
13,3	6,6	Слабая
16,2	5,5	Средняя
21,7	4,1	Слабая
22,8	3,9	Слабая
Третьи четыре наиболее характерных пика		
9,4	9,4	Сильная
12,5	7,1	Слабая
17,0	5,2	Средняя
19,7	4,5	Слабая

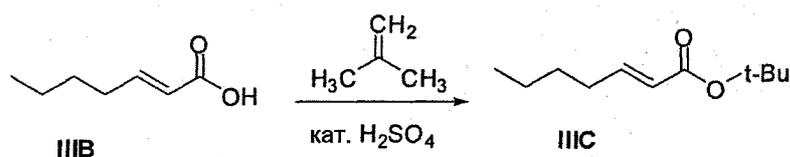
Получение соединения IIIB



Пиридин (92 л) помещали в реактор и охлаждали до 5°C. К

охлажденному пиридину медленно добавляли малоновую кислоту (48,5 кг) и валеральдегид (59 л), поддерживая температуру ниже 25°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре в интервале между 25 и 35°C, по меньшей мере, в течение 60 часов. После этого для подкисления добавляли H₂SO₄, поддерживая температуру ниже 30°C. Реакционную смесь затем экстрагировали МТВЕ. Органический слой промывали водой. В отдельный реактор помещали воду и NaOH. Раствор МТВЕ помещали в раствор NaOH, поддерживая температуру ниже 25°C, и желаемый продукт экстрагировали в основной слой. Основной слой отделяли, и органический слой отбрасывали. Добавляли МТВЕ, смесь перемешивали, отстаивали и разделяли, и органический слой отбрасывали. В полученный раствор (водный слой) добавляли воду и H₂SO₄ для подкисления, поддерживая температуру в интервале между 10 и 15°C. В подкисленную смесь помещали МТВЕ, поддерживая температуру ниже 25°C. Полученный раствор перемешивали, отстаивали и разделяли, и водный слой отбрасывали. Содержащий продукт органический слой промывали водой и концентрировали в вакууме, поддерживая температуру ниже 70°C, с получением 45,4 кг соединения IIIB (мольный выход = 76,2%) в виде масла. Ссылочное соединение: Concellon, J. M.; Concellon, C., J. Org. Chem., 2006, 71, 1728-1731.

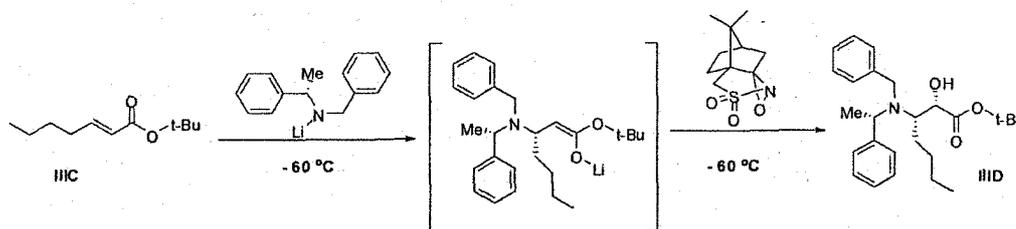
Получение соединения IIIC



В сосуд для работы под давлением помещали соединение IIIB (9,1 кг), гептан (9 л) и H₂SO₄ (0,5 кг). Сосуд для работы под давлением герметически закрывали и добавляли изобутилен (13,7 кг), поддерживая температуру в интервале между 19 и 25°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 18 часов. Давление сбрасывали, и в реакционную смесь добавляли раствор K₂CO₃, перемешивали и отстаивали, и нижний водный слой затем отделяли. Полученный органический раствор промывали водой и перегоняли в вакууме (температура

ниже 45°C) с получением 13,5 кг соединения IIIC (мольный выход = 88,3%) в виде масла желтого цвета.

Получение соединения IIID



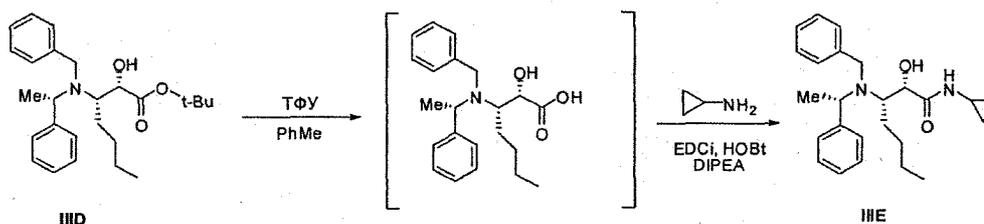
В реактор, способный поддерживать температуру -60°C , помещали (S)-бензил-1-фенилэтиламин (18 кг) и ТГФ (75 л). Реакционную смесь охлаждали до -60°C . В смесь добавляли н-гексил лития (42 л 2,3 М в гептане), поддерживая температуру в интервале от -65 до -55°C , затем перемешивали 30 минут в указанном температурном интервале. К образованному *in situ* амиду лития добавляли соединение IIIC в течение 1 часа, поддерживая температуру в интервале между -65 и -55°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, что позволяло преобразовать в енолят промежуточного соединения. В полученную реакционную смесь помещали (+)-камфорсульфонилксазиридин (24 кг) в виде твердого продукта, в течение 2 часов, поддерживая температуру в интервале между -65 и -55°C . Смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 часов.

Полученную реакционную смесь гасили путем добавления уксусной кислоты (8 кг), поддерживая температуру в интервале между -60 и -40°C . Смесь нагревали при температуре $20-25^{\circ}\text{C}$, затем помещали в отдельный реактор, содержащий гептан. Полученную смесь концентрировали в вакууме, поддерживая температуру ниже 35°C . Гептан и воду помещали в реакционную смесь, и выпавшие в осадок твердые продукты удаляли фильтрованием (желаемое соединение находилось в супернатанте). Лепешку промывали гептаном, и указанные промывки объединяли с супернатантом. Раствор смеси гептан/вода перемешивали, отстаивали и отделяли для удаления водного слоя. Добавляли водный раствор H_2SO_4 , и смесь перемешивали, отстаивали и разделяли. Гептановый слой промывали водным раствором K_2CO_3 .

Гептановый слой концентрировали при пониженном давлении, поддерживая температуру ниже 45°C, и полученное масло разбавляли толуолом, получая 27,1 кг (фактически) соединения IIID (мольный выход = 81,0%). МС вычислено: 411,28; МС найдено (ES+, M+N): 412,22.

Подобный метод для этой стадии был описан: Beevers, R, et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 641-643.

Получение соединения IIIE



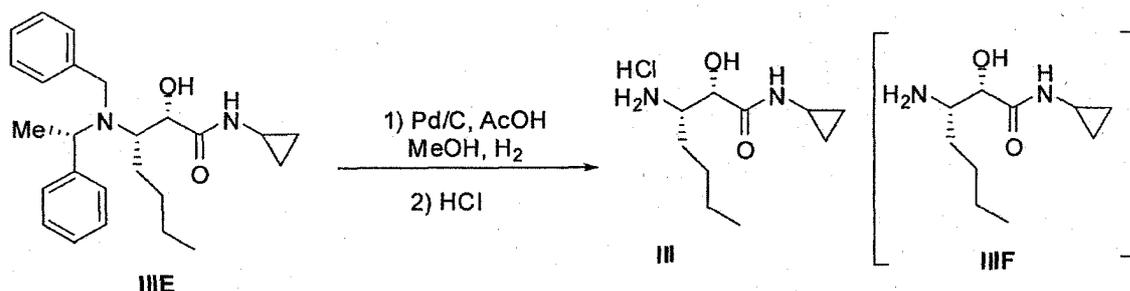
Толуол (324 л) и толуольный раствор соединения IIID (54,2 кг, фактического) помещали в реактор. В течение приблизительно 1,5 часа добавляли ТФА (86,8 кг), поддерживая температуру ниже 50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при температуре 50°C. Реакционную смесь охлаждали до 15°C и добавляли воду. Медленно добавляли NaOH, поддерживая температуру ниже 20°C, до установления pH смеси между 5,0 и 6,0. Реакционную смесь перемешивали, отстаивали и разделяли; водный слой отбрасывали. Органический слой концентрировали в вакууме, поддерживая температуру ниже 40°C, и полученное кислотное промежуточное соединения (масло) растворяли в 2-МетГФ.

В отдельный реактор помещали 2-МетГФ (250 л), HOBT (35,2 кг) и EDCI-HCl (38,0 кг), и температуру смеси устанавливали между 0 и 10°C. Добавляли DIPEA (27,2 кг), поддерживая температуру смеси в указанном температурном интервале. Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли циклопропиламин (11,4 кг), поддерживая температуру в интервале между 0 и 10°C.

К этому раствору добавляли раствор смеси 2-МетГФ/кислотное промежуточное соединения, выдерживая полученный раствор при температуре между 0 и 10°C. Полученную смесь нагревали до 25-35°C и перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до

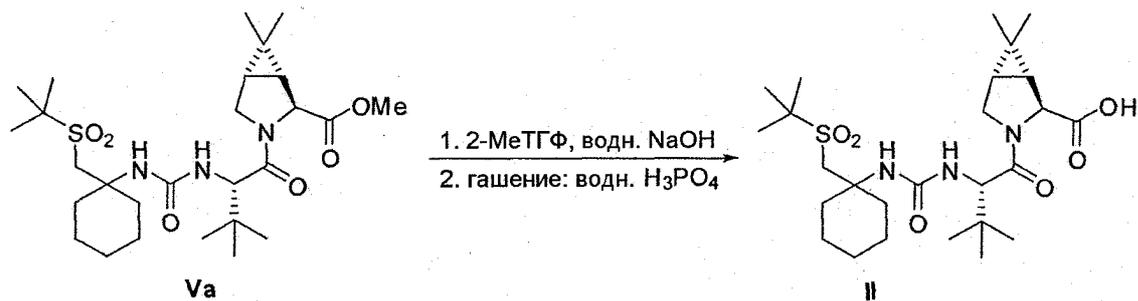
температуры приблизительно 20°C и промывали водной лимонной кислотой, водным раствором K_2CO_3 и водой. Растворитель заменяли на н-гептан, и желаемое соединение кристаллизовали из смеси н-гептана и толуола путем охлаждения до 0°C . Кристаллический продукт фильтровали, промывали н-гептаном и сушили с получением 37,1 кг соединения IIIЕ (мольный выход = 70,7%). МС вычислено: 394,26; МС найдено (ES+, M+N): 395,22.

Получение соединения III



В реактор для работы под давлением помещали уксусную кислоту (1,1 кг), метанол (55 кг) и соединение IIIЕ (10,9 кг). В отдельном сосуде суспендировали Pd/C (50%-ная влажность, 0,5 кг) в метаноле (5 кг). Суспензию Pd/C помещали в раствор, содержащий соединение IIIЕ. Полученную смесь помещали в атмосферу водорода под давлением 80 фунт на кв. дюйм (55 кПа), и перемешивали при температуре 60°C в течение 7 часов. Реакционную смесь затем продували азотом, и катализатор Pd/C отфильтровывали. Полученный раствор концентрировали в вакууме и нагревали до приблизительно 20°C . Добавляли МТВЕ, и полученный раствор кипятили с обратным холодильником. Добавляли концентрированную HCl (3 л), и продукт кристаллизовали путем охлаждения реакционной смеси до приблизительно 3°C . Желаемое соединение фильтровали, промывали МТВЕ и сушили в вакууме, поддерживая температуру ниже 40°C , с получением 5,5 кг соединения III (мольный выход = 83,0%). МС вычислено (свободное основание): 200,15; МС найдено (ES+, M+N): 201,12.

Получение соединения II

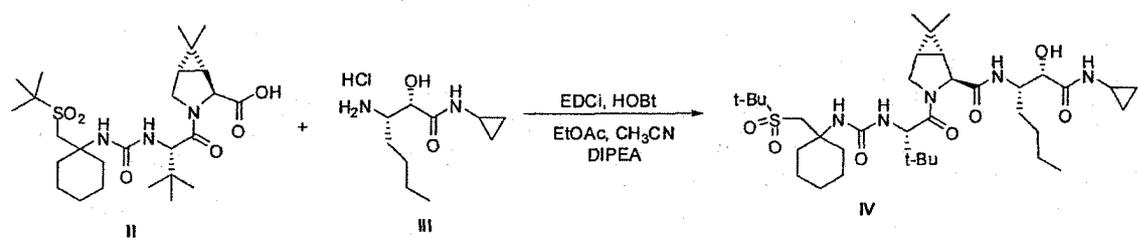


Соединение Va (119,3 кг) растворяли в 2-МеТГФ (720 кг) и воде (180 кг). К этому раствору добавляли 50% NaOH (21,4 кг), поддерживая температуру между 20 и 30°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение приблизительно 7 часов при температуре между 50 и 60°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры между 20 и 30°C.

pH реакционной смеси устанавливали равным 1,5–3,0 с помощью разбавленной фосфорной кислоты, поддерживая температуру между 20 и 30°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, отстаивали в течение 30 минут, и нижний, водный, слой отделяли и удаляли. Верхний, органический, слой промывали водой, затем концентрировали дистилляцией при атмосферном давлении.

Концентрированный раствор подвергали замене растворителя на CH₃CN путем продолжительной дистилляции при атмосферном давлении и кристаллизовали охлаждением до 0°C. Кристаллический продукт фильтровали, промывали CH₃CN и сушили в вакууме при температуре между 45 и 55°C с получением 97,9 кг соединения II (молярный выход = 83,7%). МС вычислено: 527,30; МС найдено (ES+, M+N): 528,29.

Получение соединения IV



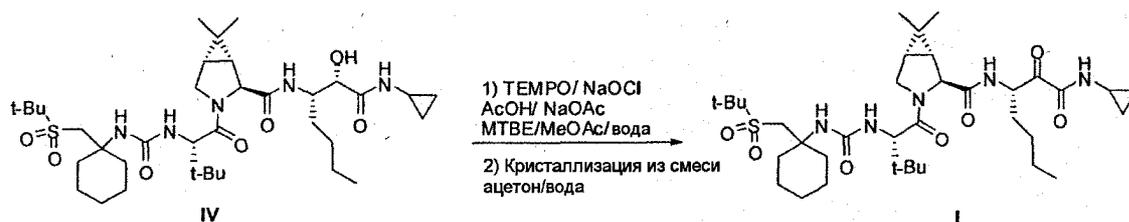
Соединение II (21,1 кг), соединение III (9,9 кг), HOBT (3,2 кг) и EDCI (11,2 кг) помещали в сосуд, затем добавляли

CH₃CN (63 кг), этилацетат (20 кг) и воду (1,5 кг). Реакционную смесь перемешивали, и гетерогенную смесь охлаждали до температуры в интервале от -5 до +5°C. В реакционную смесь добавляли DIPEA (11,2 кг), поддерживая температуру между -5 и +5°C, и смесь перемешивали при температуре от -5 до +5°C в течение 1 часа. Полученную реакционную смесь нагревали до 20-30°C и перемешивали в течение 2-3 часов.

Полученный продукт экстрагировали водным раствором HCl, водным раствором K₂CO₃ и водой.

Желаемый продукт кристаллизовали из этилацетата путем охлаждения кипящего раствора (78°C) до приблизительно 0°C. Кристаллический продукт фильтровали и сушили при температуре 30°C в вакууме с получением 23,1 кг соединения IV (мольный выход = 81,3%). МС вычислено: 709,44; МС найдено (ES+, M+H): 710,47.

Получение соединения I



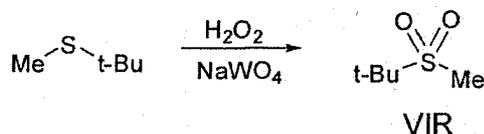
Соединение IV (22,5 кг), TEMPO (5 кг), NaOAc (45 кг), метилацетат (68 л), MTBE (158 л), воду (23 л) и уксусную кислоту (22,5 л) помещали в реактор. Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-30°C, давая твердым продуктам раствориться, и затем охлаждали до 5-15°C. В реакционную смесь помещали раствор NaOCl (1,4 мольных эквивалента), поддерживая температуру приблизительно 10°C. После завершения добавления NaOCl, реакционную смесь перемешивали при температуре 10°C в течение 2 часов.

Реакцию гасили промыванием буферированным водным раствором смеси аскорбат натрия/HCl, затем промывали водой.

Реакционную смесь подвергли замене растворителя на ацетон в вакууме, поддерживая температуру ниже 20°C; желаемый продукт кристаллизовали путем добавления воды и сушили в вакууме, поддерживая температуру ниже 40°C с получением 18,6 кг

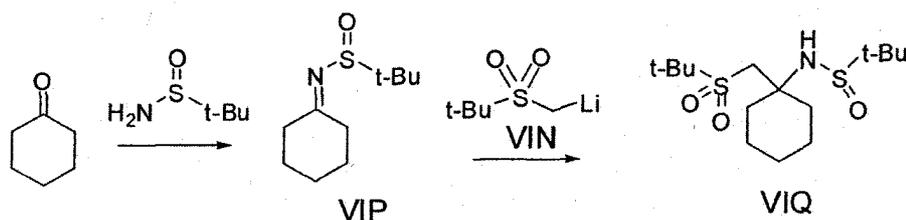
соединения I (мольный выход = 82,7%). МС вычислено: 707,43; МС найдено (ES+, M+N): 708,44.

Получение соединения VIR



В воду (45 л) добавляли Na_2WO_4 (2,2 кг, 0,013 экв.), затем трет-бутилметилсульфид (54,8 кг, 1 экв.). Добавляли при перемешивании H_2O_2 (115 кг, 2,2 экв.), в атмосфере N_2 , при этом температуру реакции поддерживали ниже 30°C . После завершения реакции (отслеживалась с помощью ВЭЖХ), добавляли NaCl (50 кг), затем МТБЕ (214 л) и реакционную смесь выдерживали при температуре $22 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 15 минут. Органический слой отделяли, и водный слой вновь экстрагировали МТБЕ (110 л). Объединенные органические слои упаривали для уменьшения объема, и дистиллят медленно охлаждали до $10-15^\circ\text{C}$ для кристаллизации желаемого продукта. Полученную смесь охлаждали до $7 \pm 3^\circ\text{C}$ и добавляли гептан (110 л); через 1 час смесь охлаждали до $0 \pm 3^\circ\text{C}$. Через 1 час твердый продукт выделяли центрифугированием, дважды промывали гептаном (2×33 л) и сушили при 30°C . Продукт VIR получали с выходом 85%. МС вычислено: 136; МС найдено: 137 (M+N).

Получение соединения VIQ

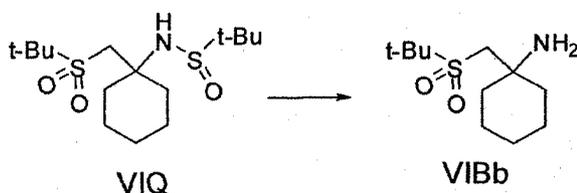


Трет-бутилсульфонамид (24,5 кг, 1,1 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору циклогексанона (18 кг, 1 экв.) в сухом ТГФ (98 л), затем добавляли TiOEt_4 (63 кг, 1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при температуре $60 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали путем вакуумной дистилляции, поддерживая температуру при $55 \pm 3^\circ\text{C}$. В смесь добавляли гептан (54 л), и смесь концентрировали путем

вакуумной дистилляции, поддерживая температуру при $55\pm 3^\circ\text{C}$. Добавление гептана/дистилляцию повторяли. Полученную смесь, содержащую VIP, охлаждали, добавляли МТВЕ (36 л), и смесь выдерживали при температуре $5\pm 3^\circ\text{C}$ перед использованием на следующей стадии.

В отдельный реактор при перемешивании к МТВЕ (54 л) добавляли соединение VIR (37,4 кг, 1,5 экв.), и смесь охлаждали до $0\pm 3^\circ\text{C}$. Поддерживая температуру при $2\pm 3^\circ\text{C}$, в течение 3 часов добавляли бутиллитий (23% в гексане, 76,1 кг, 1,5 экв.), и температуру поддерживали при 30 минут. В течение приблизительно 1 часа добавляли раствор VIP в МТВЕ с первой стадии, поддерживая температуру смеси при $2\pm 3^\circ\text{C}$. Через 1 час 30 минут добавляли МТВЕ (216 л), поддерживая температуру ниже 25°C , затем добавляли воду (27 кг). Температуру устанавливали при $25\pm 3^\circ\text{C}$, и смесь выдерживали при этой температуре в течение 30 минут, после чего соли титана удаляли центрифугированием. Смесь, содержащую VIQ, промывали МТВЕ (4×36 л), и фильтрат сразу использовали для получения VIBb. МС вычислено: 337; МС найдено: 338 (M+N).

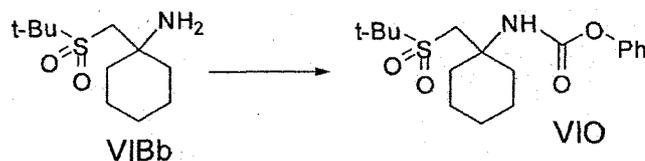
Получение соединения VIBb



Соединение VIQ в МТВЕ (460 кг раствора) помещали в реактор, и при перемешивании добавляли HCl (50,7 кг, 2,73 экв.), поддерживая температуру ниже 25°C . Добавляли воду (112 л), и pH устанавливали при 0,5-0,6. Температуру реакции поддерживали при $22\pm 3^\circ\text{C}$ в течение 1 часа, и протекание реакции отслеживали с помощью ВЭЖХ. Слои разделяли, и pH водного слоя устанавливали больше или равным 12 путем добавления NaOH (30% водный раствор, приблизительно 77 кг), поддерживая температуру при $22\pm 3^\circ\text{C}$. Температуру реакции устанавливали равной $30\pm 3^\circ\text{C}$, и смесь выдерживали при этой температуре в течение 15 минут. Водный раствор экстрагировали МТВЕ (2×93 л), и органический

слой, содержащий VIBb, использовали при получении VIO. МС вычислено: 233; МС найдено: 233.

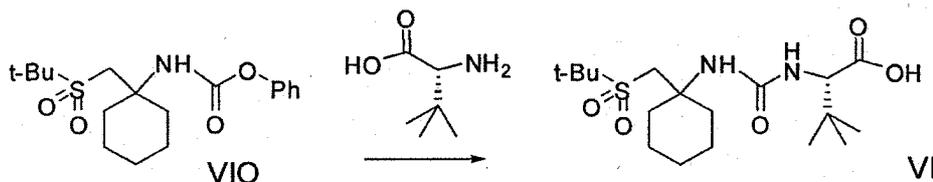
Получение соединения VIO



К перемешиваемому раствору соединения VIBb в МТВЕ (26,1 кг VIBb, приблизительно 205 кг раствора) добавляли DIPEA (15,1 кг, 1,05 экв.), и температуру устанавливали приблизительно $2\pm 3^\circ\text{C}$. Поддерживая указанную температуру, добавляли фенолхлорформиат (18,3 кг, 1,05 экв.), и реакционную смесь выдерживали при этой температуре в течение 1 часа.

В отдельном реакторе охлаждали воду (107 л) до температуры $2\pm 3^\circ\text{C}$, и добавляли раствор МТВЕ, при перемешивании, поддерживая эту температуру; реактор, содержащий раствор МТВЕ, промывали МТВЕ (52 л), промывки добавляли к водной смеси и выдерживали при этой температуре в течение 1 часа. Полученные твердые продукты отделяли центрифугированием. Твердый продукт промывали холодным МТВЕ (2×52 л) и сушили при 40°C . МС вычислено: 353; МС найдено: 354 (М+Н).

Получение соединения VI (через VIO)

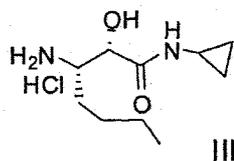


Соединение VIO (34,6 кг, 1 экв.) и L-трет-лейцин (12,8 кг, 1 экв.) добавляли к перемешиваемому изопропанолу, и смесь нагревали до $70\pm 3^\circ\text{C}$. В течение приблизительно 30 минут добавляли тетраметилгуанидин (12,5 кг, 1,1 экв.), поддерживая температуру $70\pm 3^\circ\text{C}$. Через 1 час смесь охлаждали до $60\pm 3^\circ\text{C}$. Добавляли воду (237 л), и смесь охлаждали до $22\pm 3^\circ\text{C}$. Поддерживая эту температуру, устанавливали pH меньше или равный 1,5 с помощью HCl (13 л). После начала кристаллизации смесь охлаждали до $2\pm 3^\circ\text{C}$ и выдерживали при этой температуре в течение

1 часа. Твердые продукты отделяли центрифугированием, промывали водой (2×35 л) и сушили при 50°C. Выход соединения VI составлял 94%.

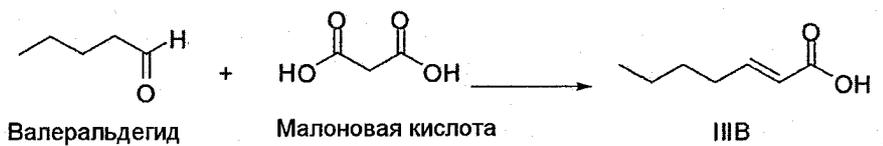
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы III



включающий:

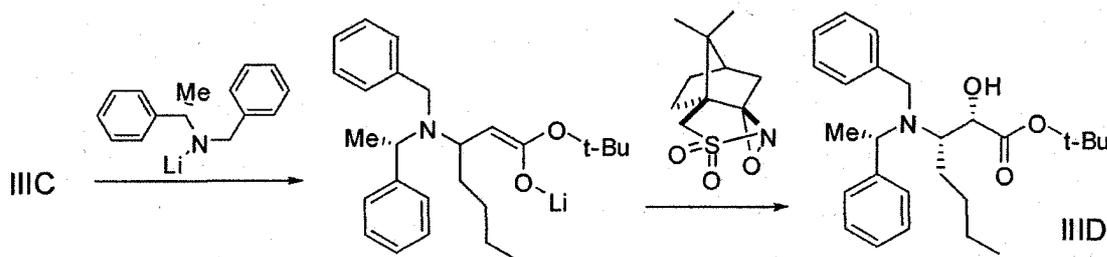
(а) конденсацию валеральдегида и малоновой кислоты с получением соединения IIIВ:



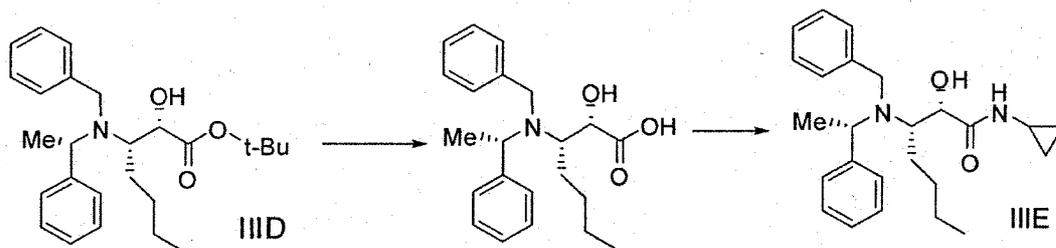
(b) обработку IIIВ 2-метилпропеном и кислотой с получением сложного эфира IIIС:



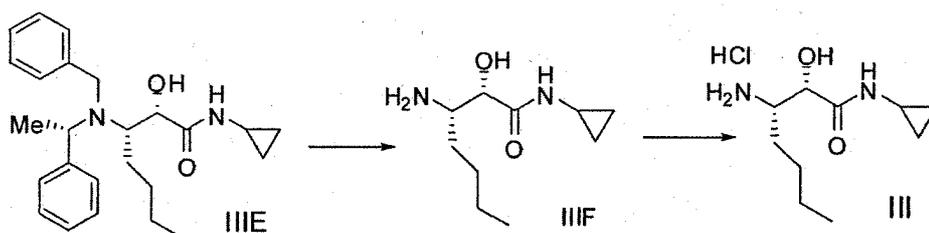
(с) взаимодействие сложного эфира IIIС с (S)-N-(-)-бензил- α -метилбензиламином, амидом лития, затем с (1S)-(+)-(10-камфорсульфонил)оксазиридином, с получением сложного β -амино- α -гидроксиэфира IIID:



(d) преобразование сложного эфира IIID в свободную кислоту обработкой кислотой, затем конденсацию свободной кислоты с циклопропиламином в присутствии дегидратирующего агента с получением амида IIIЕ:

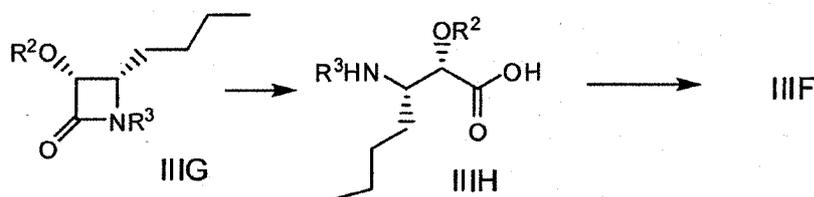


(е) удаление защитных бензильных групп с получением амина III F и обработку свободного амина HCl с получением соли:



2. Способ получения соединения формулы III F, выбранный из следующих способов (а) - (h):

(а) способ, включающий раскрытие кольца лактама III G с получением аминокислоты III H, конденсацию III H с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(R^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})R^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)R^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2R^1$, $-\text{SO}_3R^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

R^3 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})R^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$;

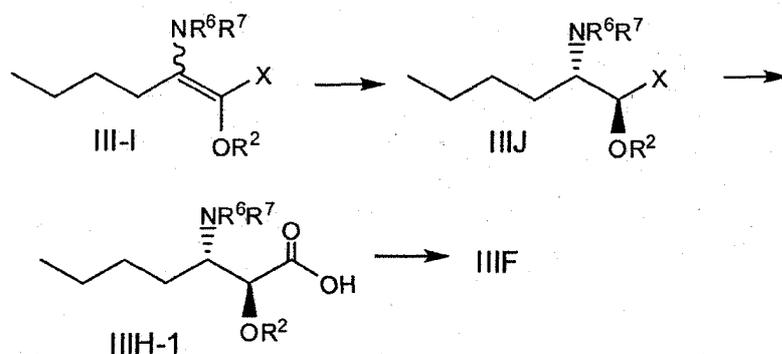
R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил,

алкенил, алкинил и бензил;

(b) способ, включающий восстановление енамина III-I путем ассиметричного гидрирования, преобразование IIIJ в карбоновую кислоту IIIH-1, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(\text{R}^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ и $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

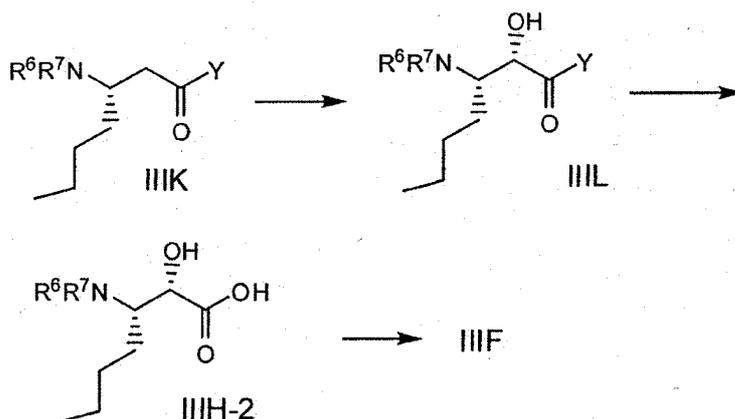
X представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

(c) способ, включающий гидроксирование IIIK с получением IIII, преобразование IIII в карбоновую кислоту IIIH-2, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

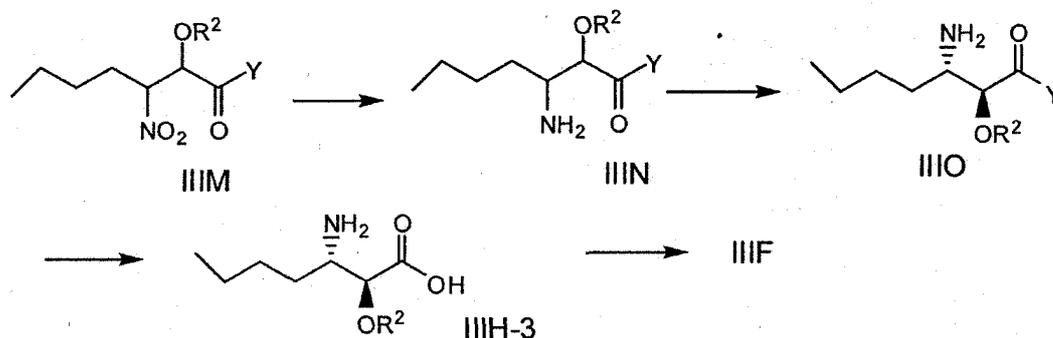
R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ и $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

Y представляет собой $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ или $-\text{SR}^5$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

(d) способ, включающий восстановление нитрогруппы IIIM с получением производного аминокислоты IIIN, разделение IIIN с получением IIIO, преобразование IIIO в карбоновую кислоту IIIH-3, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(\text{R}^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ и $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

$C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ или $-PO(OR^1)_2$;

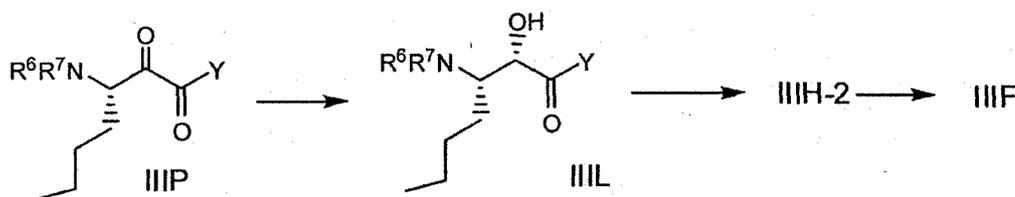
Y представляет собой $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или $-SR^5$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

(e) способ, включающий восстановление α -кетосоединения формулы III P с получением спирта III L, преобразование III L в карбоновую кислоту III H-2, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

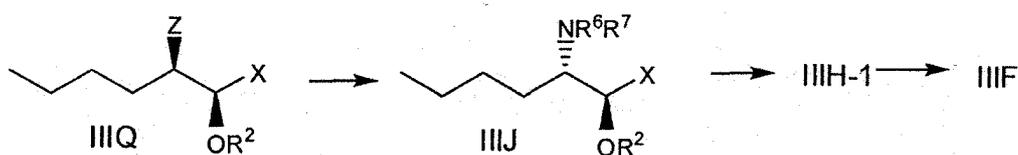
R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)SR^1$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^1$, $-C(S)SR^1$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-C(NR^5)R^5$, $-C(NR^5)OR^1$, $-C(NR^5)SR^1$, $-C(NR^5)N(R^5)_2$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_3R^1$ и $-PO(OR^1)_2$;

Y представляет собой $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или $-SR^5$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

(f) способ, включающий преобразование III Q в амин III J посредством реакции замещения со стереохимическим обращением, преобразование III J в карбоновую кислоту III H-1, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(\text{R}^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ и $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

X представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

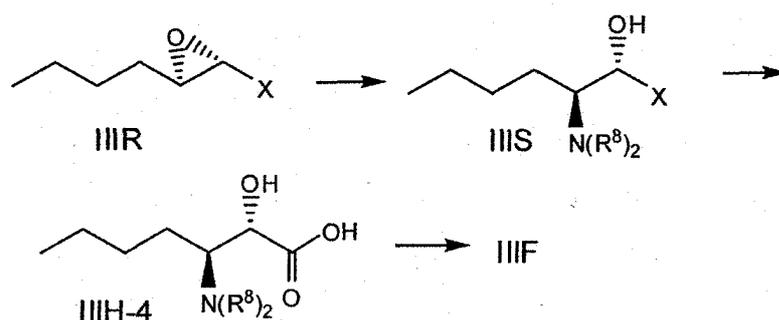
R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси;

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

Z представляет собой удаляемую группу;

(g) способ, включающий обработку эпоксида III R источником азота для раскрытия кольца с получением IIIS, преобразование IIIS в карбоновую кислоту IIIH-4 и конденсацию с циклопропиламином:



где

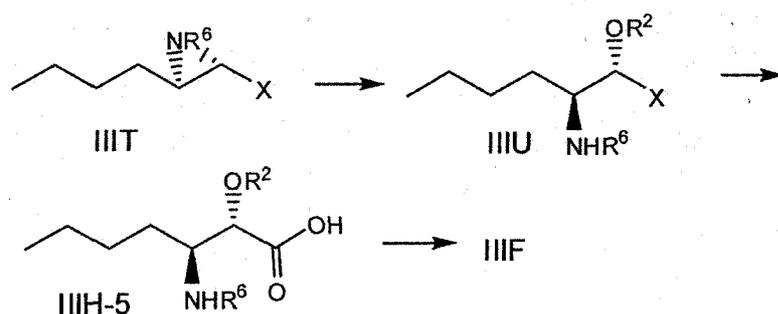
R^8 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$;

X представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил; и

(h) способ, включающий обработку азиридина IIIТ источником кислорода для раскрытия кольца с получением IIIU, преобразование IIIU в карбоновую кислоту IIIH-5, конденсацию с циклопропиламином и удаление защитных групп:



где

R^2 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{Si}(\text{R}^4)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

R^6 представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил, бензил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{SR}^1$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$ или $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;

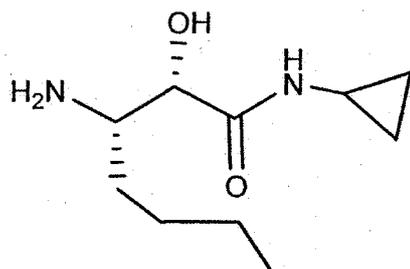
X представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^1 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил;

R^4 независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и алкокси; и

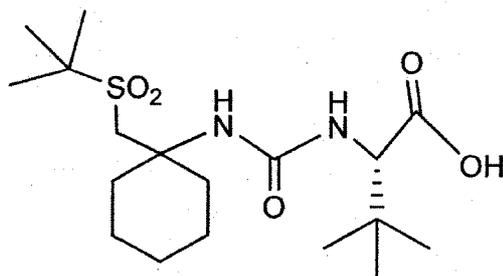
R^5 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, арил, алкенил, алкинил и бензил.

3. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения структуры:

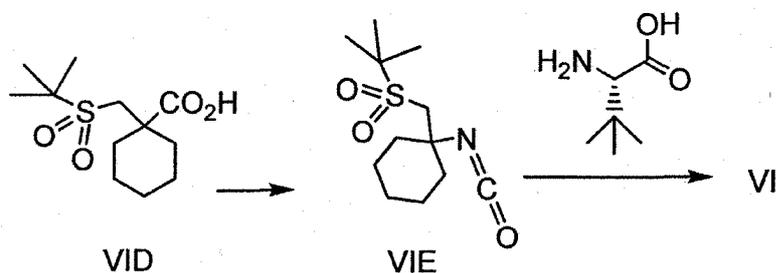


или его соли.

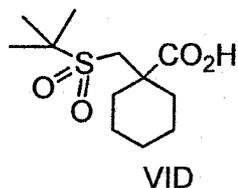
4. Соединение по п.3, где соль является гидрохлоридом.
5. Способ получения мочевины формулы VI



включающий проведение перегруппировки Курциуса кислоты формулы VID с получением изоцианата формулы VIE, и взаимодействие VIE с трет-лейцином:

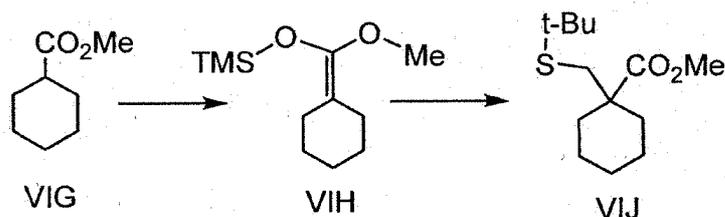


6. Способ получения соединения формулы VID

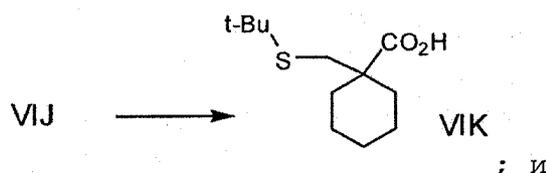


включающий

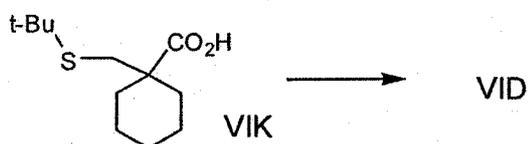
(а) обработку производного циклогексана формулы VIG триметилсилильным соединением, последующее алкилирование трет-бутилхлорметилсульфидом с получением соединения формулы VIJ:



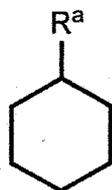
(b) гидролиз сложного эфира VIJ до кислоты VIK:



(c) окисление тиоэфира в сульфон:

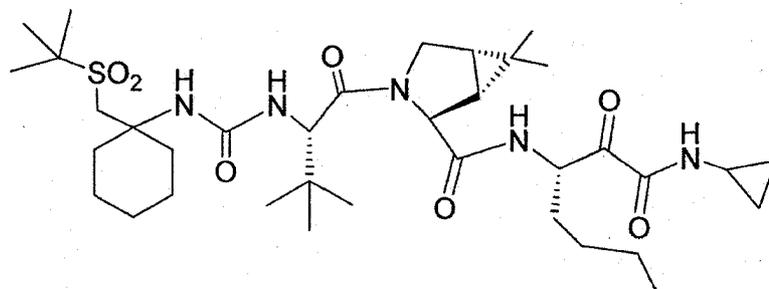


7. Способ по п.6, где производное циклогексанона формулы VI G, подвергается обработке на стадии (a), заменяют на соединение формулы



где R^a представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, где R^5 независимо представляет собой H, алкил, арил, алкенил, алкинил или бензил.

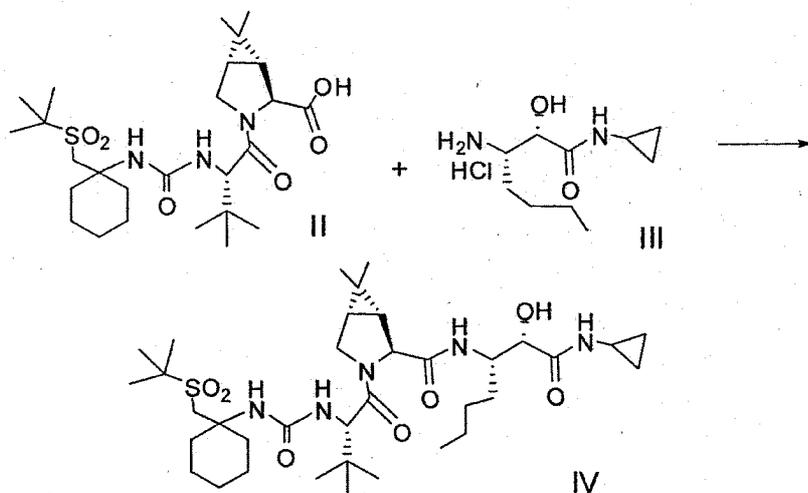
8. Способ получения соединения формулы I



включающий

(a) конденсацию промежуточного бициклического соединения формулы II с промежуточным аминсоединением формулы III в присутствии

агентов конденсации с получением промежуточного спирта формулы IV



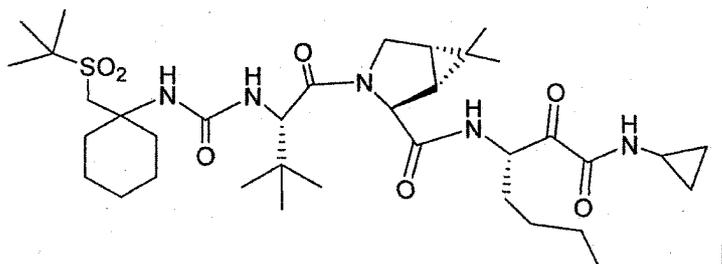
; и

(b) окисление промежуточного соединения формулы IV.

9. Способ по п.8, где соединения формул II и III подвергают конденсации, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид и 1-гидроксибензотриазол в присутствии N,N-диизопропилэтиламина.

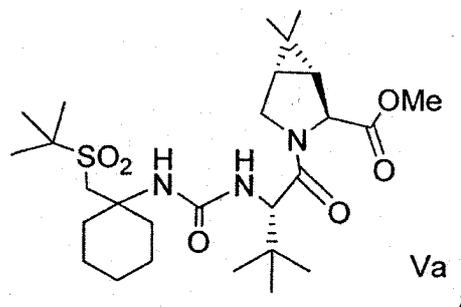
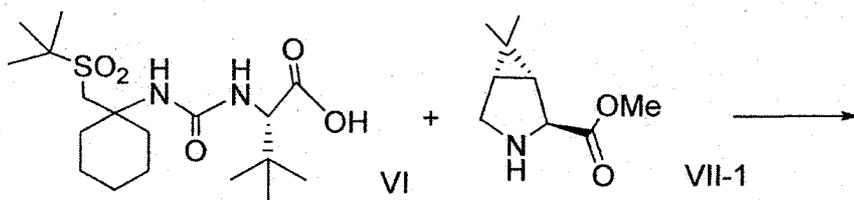
10. Способ по п.8, где соединение формулы IV подвергают окислению гипохлоритом натрия в присутствии каталитического или стехиометрического количества 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси, свободный радикал.

11. Способ получения соединения формулы I

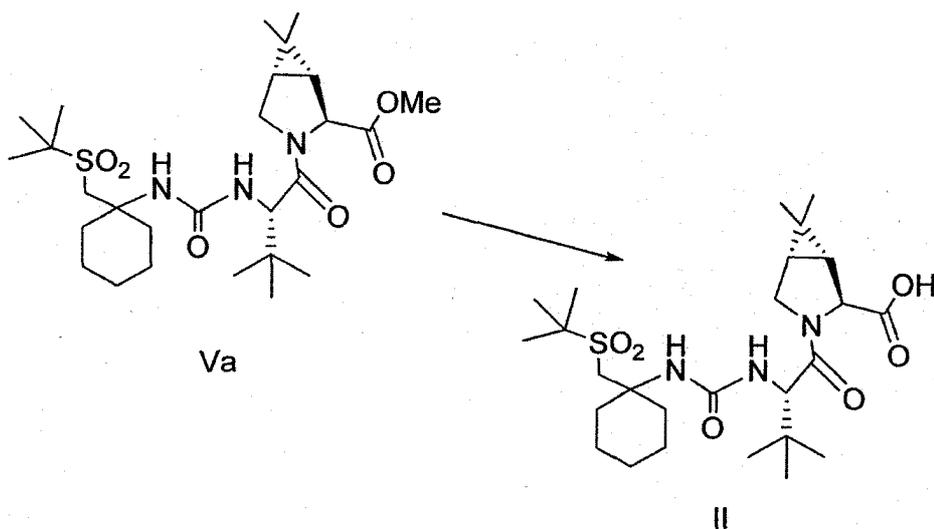


включающий

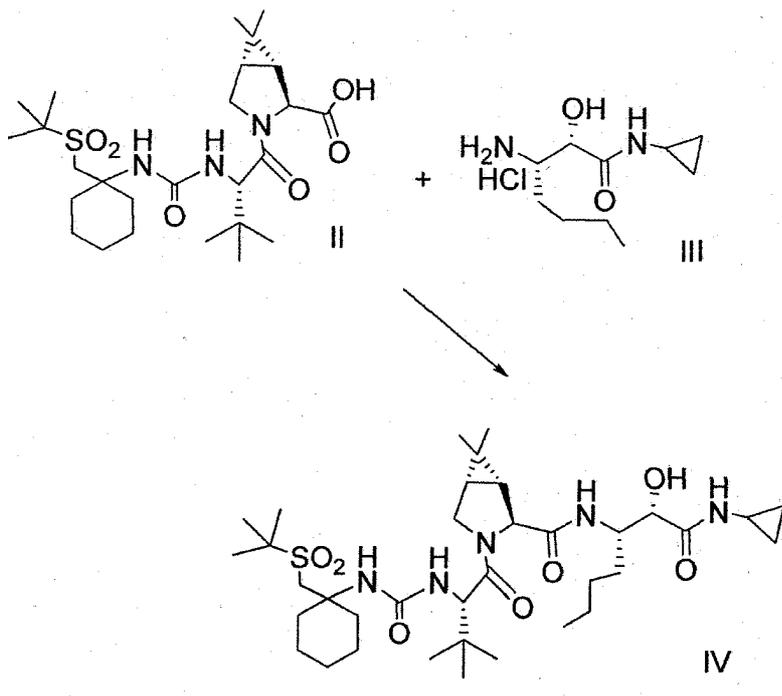
(a) конденсацию кислоты формулы VI с вторичным амином формулы VII-1 в водорастворимом растворителе в присутствии агентов конденсации с получением соединения формулы Va:



(b) преобразование сложного метилового эфира формулы Va в кислоту формулы II:



(c) конденсацию кислоты формулы II с промежуточным аминосоединением формулы III в присутствии агентов конденсации с получением промежуточного спирта формулы IV:



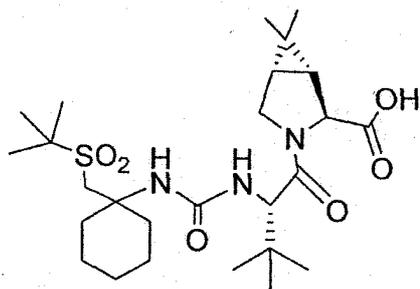
(d) окисление промежуточного соединения формулы IV.

12. Способ по п.11, где соединения формул VI и VII подвергают конденсации, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид и 1-гидроксибензотриазол в присутствии N-метилморфолина в ацетонитриле.

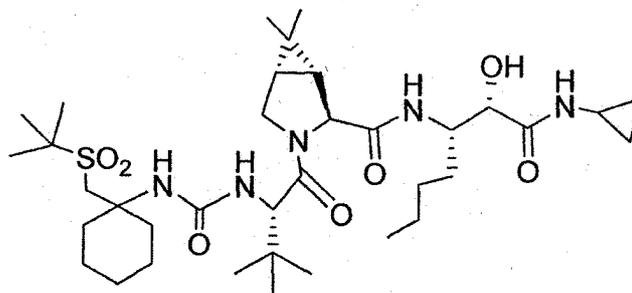
13. Способ по п.11, где соединения формул II и III подвергают конденсации, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид и 1-гидроксибензотриазол в присутствии N,N-диизопропилэтиламина.

14. Способ по п.11, где соединение формулы IV подвергают окислению гипохлоритом натрия в присутствии каталитического или стехиометрического количества 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси, свободный радикал.

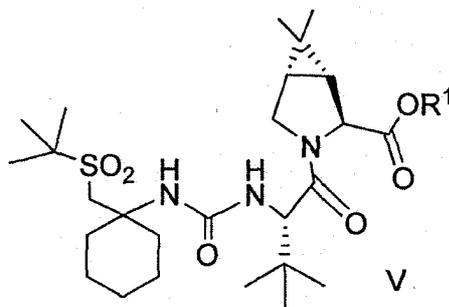
15. Соединение, которое представляет собой:



или

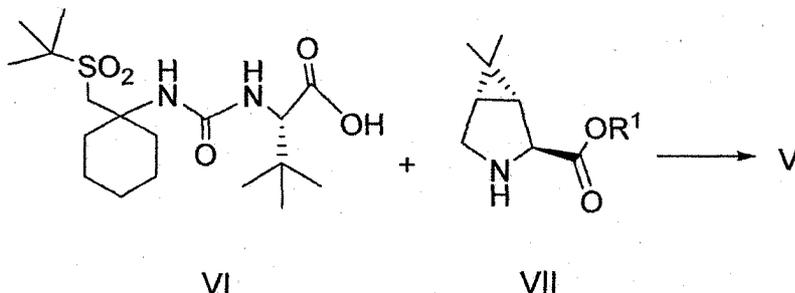


16. Способ получения соединения формулы V



где R^1 представляет собой алкил, арил, алкенил, алкинил или бензил, включающий:

(а) конденсацию кислоты формулы VI с вторичным амином формулы VII, где R^1 имеет значения, указанные выше, в водорастворимом растворителе в присутствии агентов конденсации:



(b) добавление воды в реакционную смесь со стадии (а) с получением V в виде кристаллического гидрата;

(с) добавление гидрата со стадии (b) в органический

растворитель, уменьшая концентрацию воды; и

(d) добавление неводного антирастворителя для кристаллизации безводного V.

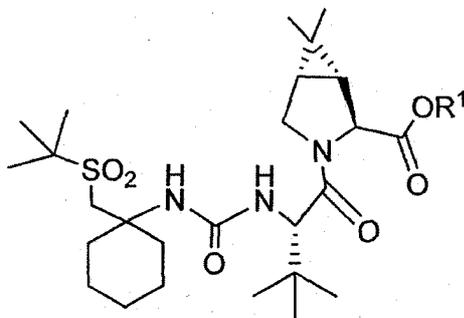
17. Способ по п.16, где R^1 представляет собой метил.

18. Способ по п.16, где соединения формул VI и VII подвергают конденсации, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид и 1-гидроксibenзотриазол в присутствии N-метилморфолина в ацетонитриле.

19. Способ по п.16, где органический растворитель на стадии (b) представляет собой этилацетат или толуол.

20. Способ по п.16, где антирастворитель на стадии (d) представляет собой гептаны.

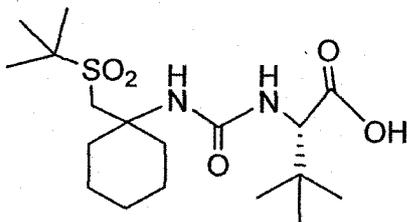
21. Соединение формулы:



где R^1 представляет собой алкил, арил, алкенил, алкинил или бензил, или его гидратированной или безводный полиморф.

22. Соединение по п.21, где R^1 представляет собой метил.

23. Соединение формулы:



По доверенности