

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 022038

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.10.30

(21) Номер заявки
201270223

(22) Дата подачи заявки
2010.07.27

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

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

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

(32) 2009.07.29

(33) US

(43) 2012.07.30

(86) PCT/US2010/043356

(87) WO 2011/014494 2011.02.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП ЭНД ДОМЭ КОРП.
(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)

(56) US-A1-2007042968
EP-A1-1876168
EP-A1-2039689

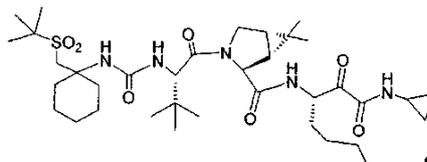
VISO A. ET AL.: "Alfa,Beta-Diamino acids:
biological significance and synthetic approaches",
CHEMICAL REVIEWS, vol. 105, 2005, pages
3167-3196, XP002603579, Scheme 49, step (d), page
3190, column 2; compounds 258, 259, page 3190,
column 2, lines 16-19, 24-27

ARASAPPAN A. ET AL.: "Discovery
of Narlaprevir (SCH900518): a potent, second
generation HCV NS3 serine protease inhibitor",
ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 1,
15 February 2010 (2010-02-15), pages 64-69,
XP002603587, the whole document

BOGEN S.L. ET AL.: "Discovery of
potent sulfonamide P4-capped ketoamide second
generation inhibitors of hepatitis C virus NS3 serine
protease with favorable pharmacokinetic profile in
preclinical species", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 18, 25 January 2010 (2010-01-25),
pages 1854-1865, XP002603577, page 1857, column
1, lines 15-18, page 1857, column 2; compounds 27, 8c

VENKATRAMAN S. ET AL.: "Potent
ketoamide inhibitors of HCV NS3 protease derived
from quaternized P1 groups", BIOORGANIC AND
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 20,
14 February 2010 (2010-02-14), pages 2151-2155,
XP002603578, Scheme 3, page 2153, column 1;
compound 26, page 2153, column 2; table 1, page
2154, column 1; table 3; compound 41

(57) Описан способ получения соединения формулы I



Формула I

B1

022038

022038

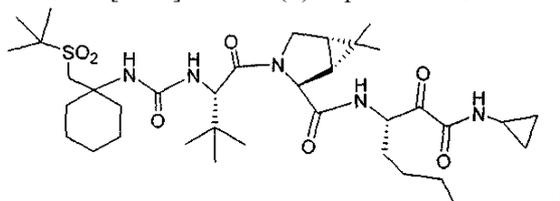
B1

Перекрестные ссылки к родственным заявкам

Заявка на данный патент 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 г. 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.

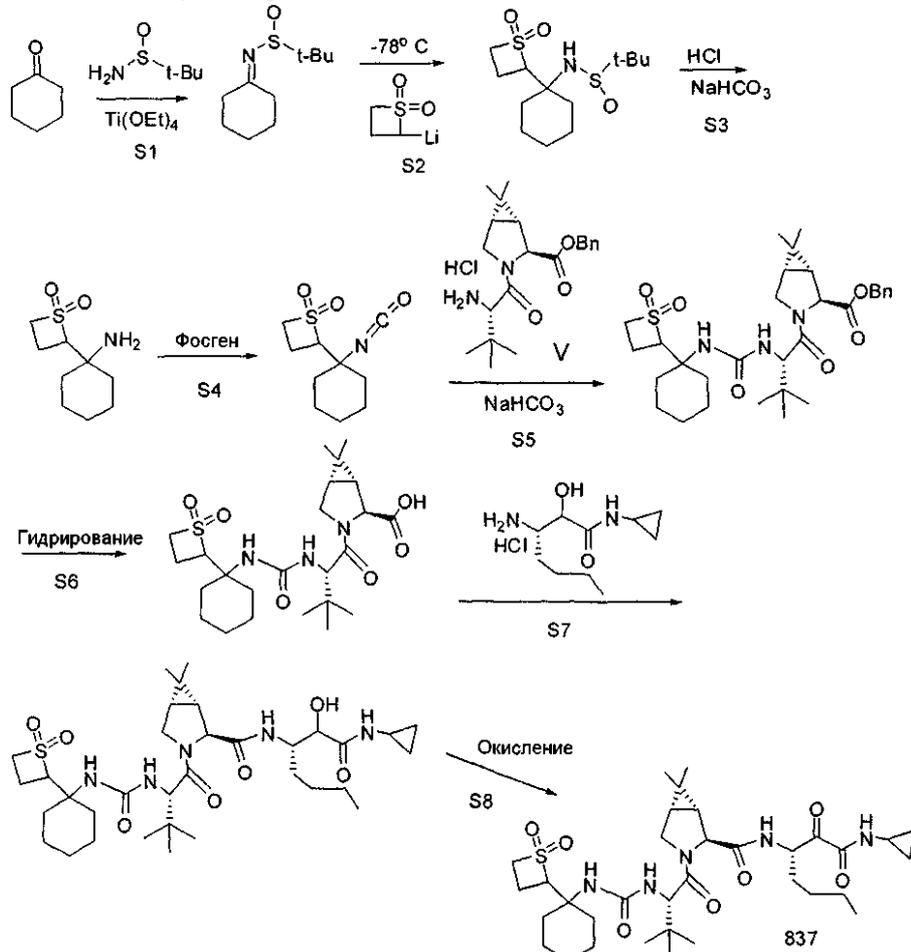


Предпосылки изобретения

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

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

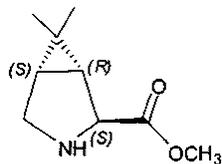
Способы, подходящие для получения соединения формулы I, в целом описаны в публикации '968. В частности, в публикации '968 обсуждено получение сульфонкарбаматного соединения, например, соединения формулы 837, содержащего в качестве заместителя циклический сульфон (абзацы [0395]-[0403]). Способ представлен 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.

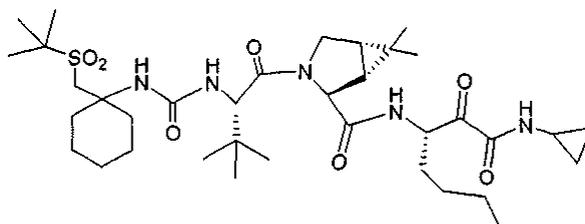
Способы получения



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

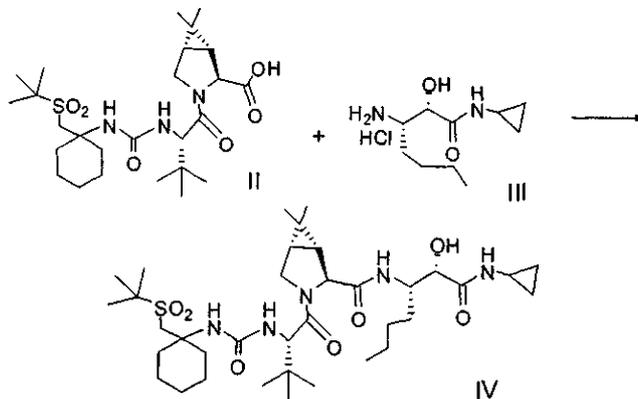
Сущность изобретения

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



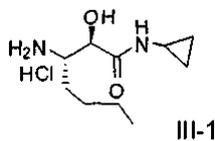
включающего:

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

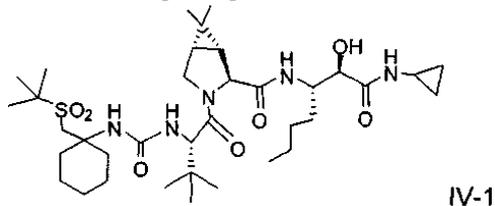


2) окисление промежуточного соединения формулы IV с получением соединения формулы I.

Альтернативно, в способе 1 может быть использован диастереомер соединения III, т.е. соединение III-1

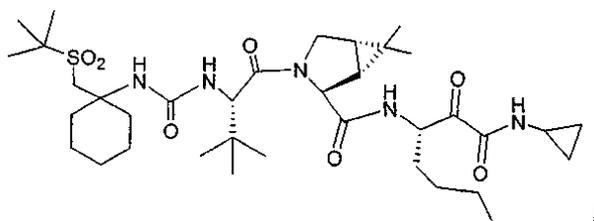


с получением соответствующего диастереомера соединения IV-1



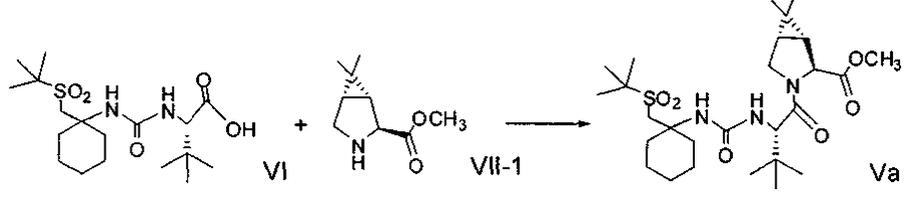
По другой альтернативе, в способе 1 могут быть использованы соли соединения формулы III или формулы III-1, иные, чем соль HCl.

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

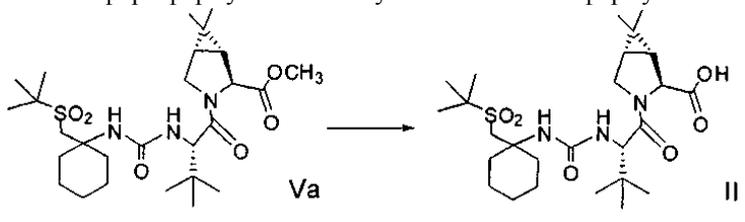


включающему:

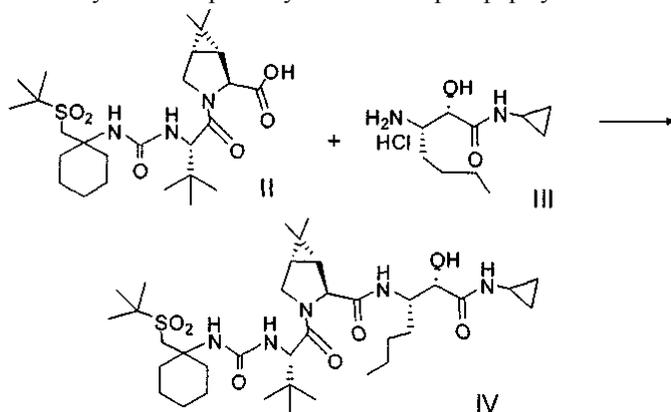
1) конденсацию кислоты формулы VI с вторичным амином формулы VII-1 в водорастворимом растворителе в присутствии агентов конденсации с получением сложного эфира формулы Va



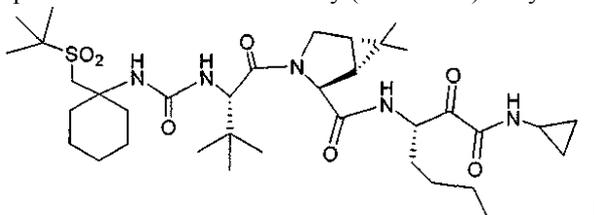
2) гидролиз сложного эфира формулы Va с получением кислоты формулы II



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

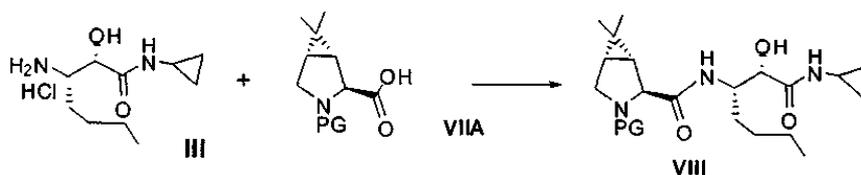


4) окисление промежуточного соединения формулы IV с получением соединения формулы I. В другом аспекте изобретение относится к способу (способ 23) получения соединения формулы I



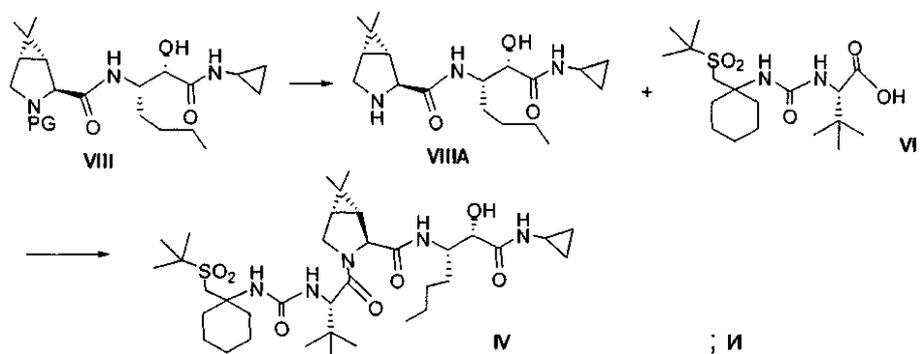
включающему:

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



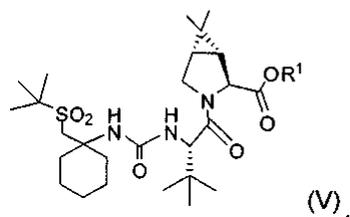
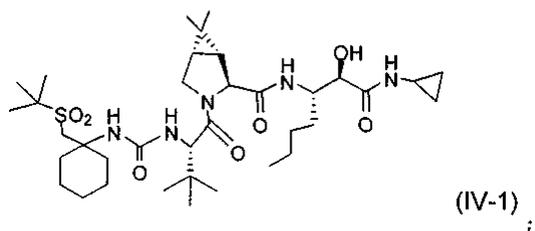
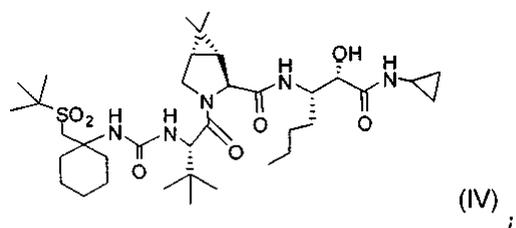
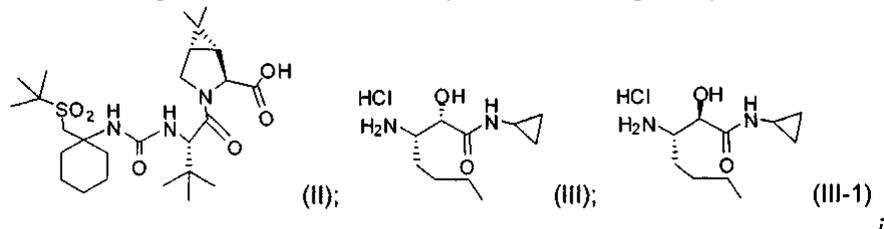
где PG представляет собой азотзащитную группу;

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

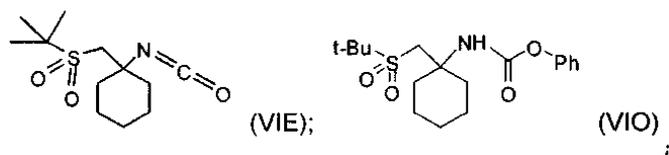
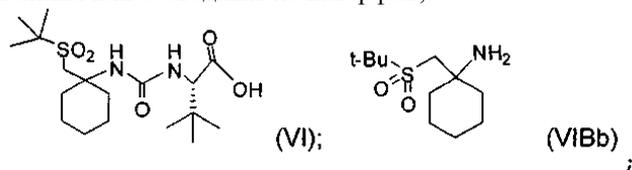


3) окисление спирта формулы IV.

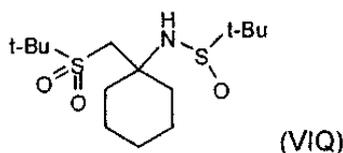
В другом аспекте изобретение относится к следующим новым промежуточным соединениям:



где R^1 представляет собой алкил, арил, алкенил, алкинил или бензил, или к их гидратированным или безводным полиморфам;



и



Подробное описание изобретения

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

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу 1, где соединения формулы II получают путем преобразования соединения формулы Va в соответствующую кислоту.

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 метаперхлорбензойную 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); щелочно-земельные 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 периодат 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 Оппеннауэру, 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.

Способ 22 получения соединения формулы I предпочтительно включает гидролиз сложного мети-

лового 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 аминной группе амин формулы VIIA, где PG представляет собой группу, такую как трет-бутилкарбонил (BOC) или карбобензилокси (CBZ), вводят во взаимодействие с аминспиртом 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.

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; МТВЕ = метиловый трет-бутиловый эфир; RT = комнатная температура; ТФУ = трифторуксусная кислота; 2-МеТГФ = 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.

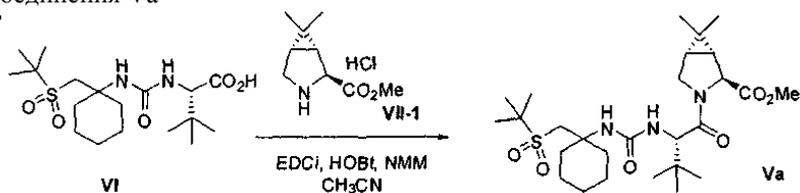
"Алкенил" обозначает прямую или разветвленную алифатическую углеводородную группу, имеющую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащую от приблизительно 2 до приблизительно 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы содержат от приблизительно 2 до приблизительно 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, n-бутенил, 3-метилбут-2-енил, n-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 групп 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.

Примеры солей добавления кислот включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и т.п. 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 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 ч 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 ч. 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

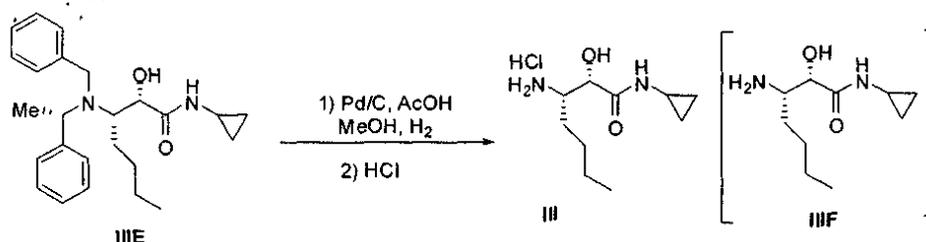
Влажную лепешку соединения Va помещали в чистый сосуд и растворяли в этилацетате при температуре 25-30°C. Раствор промывали водным раствором HCl, водным раствором K₂CO₃ и насыщенным раствором соли. Раствор затем упаривали в вакууме, поддерживая температуру в интервале между 35 и 50°C. Добавляли дополнительное 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+H): 542,35.

Данные XRD для безводного полиморфа Va являются следующими:

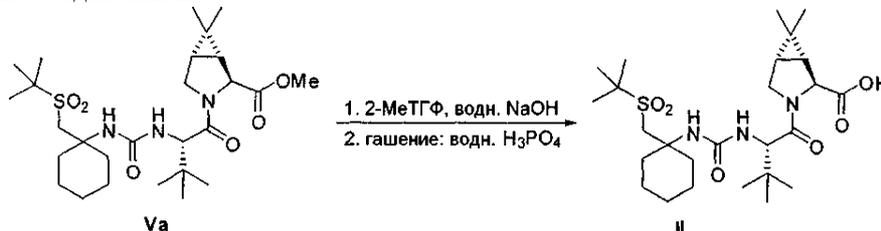
Угол дифракции (градусы 2θ , $\pm 0,2$)	d расстояние (ангстрем)	Относительная интенсивность (сильная, средняя, слабая)
Четыре наиболее характерных пика		
6,0	14,7	Слабая
10,0	8,8	Сильная
10,5	8,5	Средняя
17,8	5,0	Слабая
Вторые четыре наиболее характерных пика		
13,3	6,6	Слабая
16,2	5,5	Средняя
21,7	4,1	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 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 ч. 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+H): 201,12.

Получение соединения II



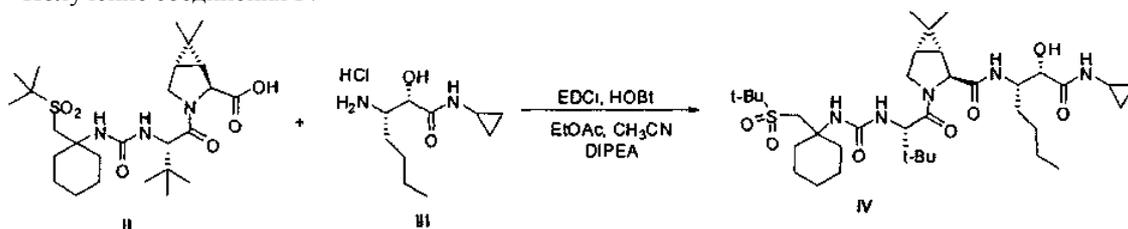
Соединение Va (119,3 кг) растворяли в 2-МеТГФ (720 кг) и воде (180 кг). К этому раствору добавляли 50% NaOH (21,4 кг), поддерживая температуру между 20 и 30°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение приблизительно 7 ч при температуре между 50 и 60°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры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

дукт фильтровали, промывали CH_3CN и сушили в вакууме при температуре между 45 и 55°C с получением 97,9 кг соединения II (мольный выход = 83,7%). МС вычислено: 527,30; МС найдено (ES+, M+H): 528,29.

Получение соединения IV



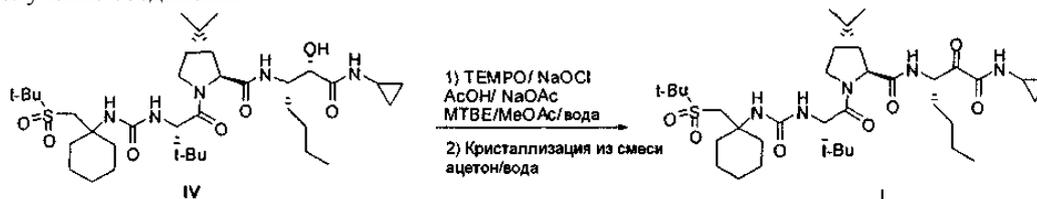
Соединение II (21,1 кг), соединение III (9,9 кг), HOBT (3,2 кг) и EDCI (11,2 кг) помещали в сосуд, затем добавляли CH_3CN (63 кг), этилацетат (20 кг) и воду (1,5 кг). Реакционную смесь перемешивали и гетерогенную смесь охлаждали до температуры в интервале от -5 до +5°C. В реакционную смесь добавляли DIPEA (11,2 кг), поддерживая температуру между -5 и +5°C, и смесь перемешивали при температуре от -5 до +5°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь нагревали до 20-30°C и перемешивали в течение 2-3 ч.

Полученный продукт экстрагировали водным раствором HCl, водным раствором K_2CO_3 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

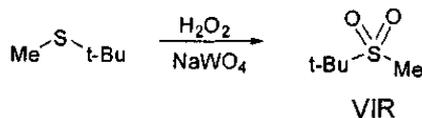


Соединение IV (22,5 кг), TEMPO (5 кг), NaOAc (45 кг), метилацетат (68 л), МТВЕ (158 л), воду (23 л) и уксусную кислоту (22,5 л) помещали в реактор. Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-30°C, давая твердым продуктам раствориться, и затем охлаждали до 5-15°C. В реакционную смесь помещали раствор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

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

Реакционную смесь подвергали 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+H): 708,44.

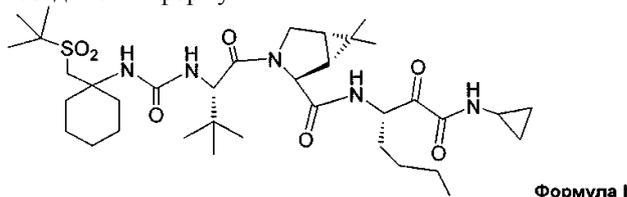
Получение соединения VIR



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 МТВЕ (214 л) и реакционную смесь выдерживали при температуре 22±3°C в течение 15 мин. Органический слой отделяли и водный слой вновь экстрагировали МТВЕ (110 л). Объединенные органические слои упаривали для уменьшения объема и дистиллят медленно охлаждали до 10-15°C для кристаллизации желаемого продукта. Полученную смесь охлаждали до 7±3°C и добавляли гептан (110 л); через 1 ч смесь охлаждали до 0±3°C. Через 1 ч 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+H).

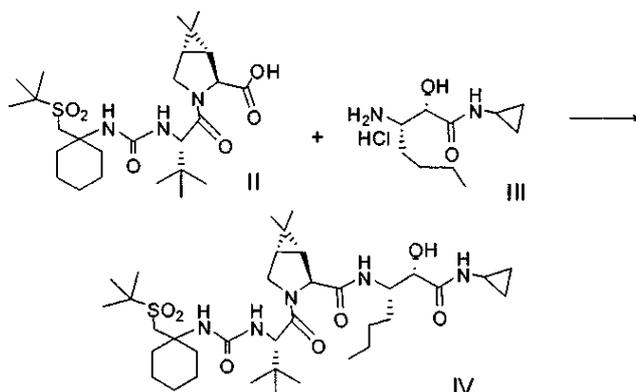
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I



включающий:

(а) конденсацию промежуточного бицикло соединения формулы II с промежуточным аminosоединением формулы III в присутствии агентов конденсации с получением промежуточного спирта формулы IV

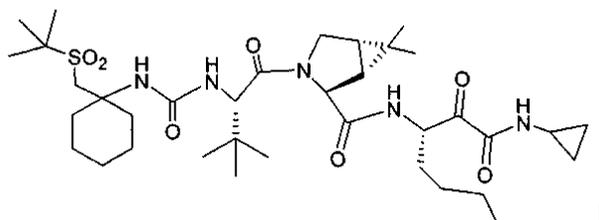


(b) окисление промежуточного соединения формулы IV с получением соединения формулы I.

2. Способ по п.1, где соединения формул II и III подвергаются конденсации, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид и 1-гидроксibenзотриазол в присутствии N,N-диизопропилэтиламина.

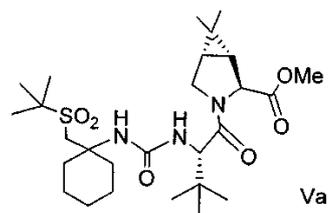
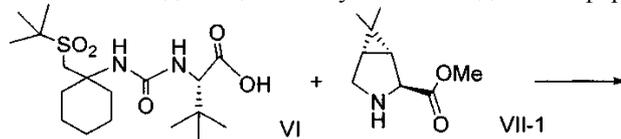
3. Способ по п.1, где соединение формулы IV окисляют гипохлоритом натрия в присутствии каталитического или стехиометрического количества 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксила (TEMPO).

4. Способ получения соединения формулы I

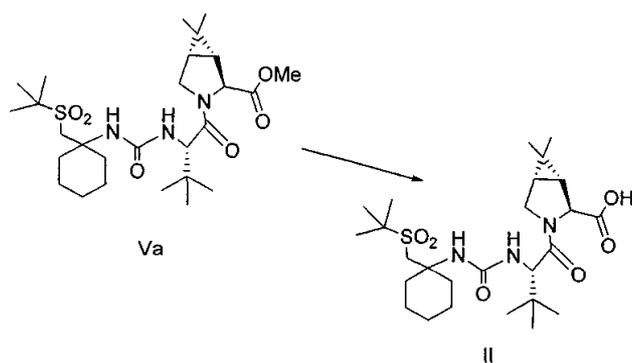


включающий:

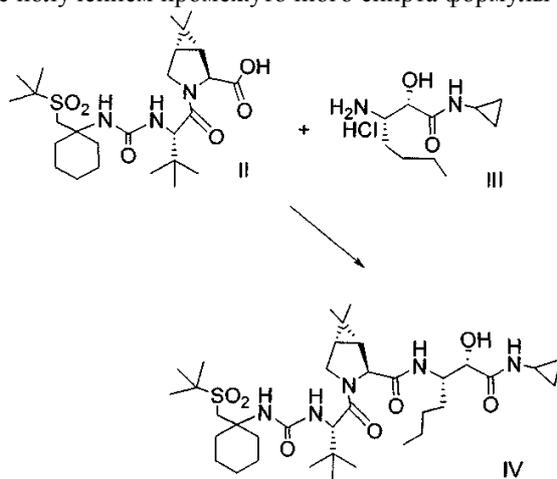
(а) конденсацию кислоты формулы VI с вторичным амином формулы VII-1 в водорастворимом растворителе в присутствии агентов конденсации с получением соединения формулы Va



(b) гидролиз сложного метилового эфира формулы Va с получением кислоты формулы II



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



(d) окисление промежуточного соединения формулы IV с получением соединения формулы I.

5. Способ по п.4, где соединения формул VI и VII подвергают конденсации, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид и 1-гидроксibenзотриазол в присутствии N-метилморфолина в ацетонитриле.

6. Способ по п.4, где соединения формул II и III подвергают конденсации, используя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид и 1-гидроксibenзотриазол в присутствии N,N-диизопропилэтиламина.

7. Способ по п.4, где соединение формулы IV подвергают окислению гипохлоритом натрия в присутствии каталитического или стехиометрического количества 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксила (TEMPO).

