

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293074 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.28

(51) Int. Cl. C07D 207/16 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.10

(54) СИНТЕЗ (2S,5R)-5-(2-ХЛОРФЕНИЛ)-1-(2'-МЕТОКСИ-[1,1'-БИФЕНИЛ]-4-КАРБОНИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(31) 20179195.1

(72) Изобретатель:
Дютеуль Гийом (BE)

(32) 2020.06.10

(33) EP

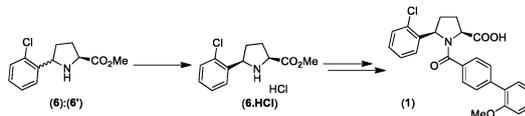
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(86) PCT/EP2021/065629

(87) WO 2021/250174 2021.12.16

(71) Заявитель:
ЭПИКС ТЕРАПЬЮТИКС (BE)

(57) Изобретение относится к способу получения (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (1), включая получение гидрохлорида (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата (6.HCl) в качестве промежуточного продукта синтеза



202293074

A1

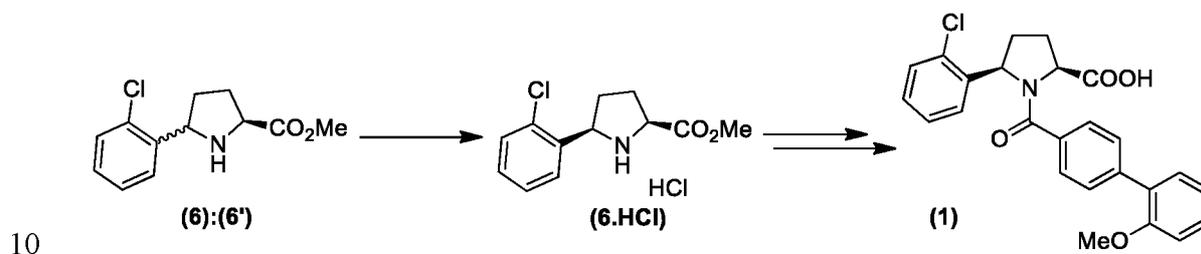
A1

202293074

СИНТЕЗ (2S,5R)-5-(2-ХЛОРФЕНИЛ)-1-(2'-МЕТОКСИ-[1,1'-БИФЕНИЛ]-4-КАРБОНИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

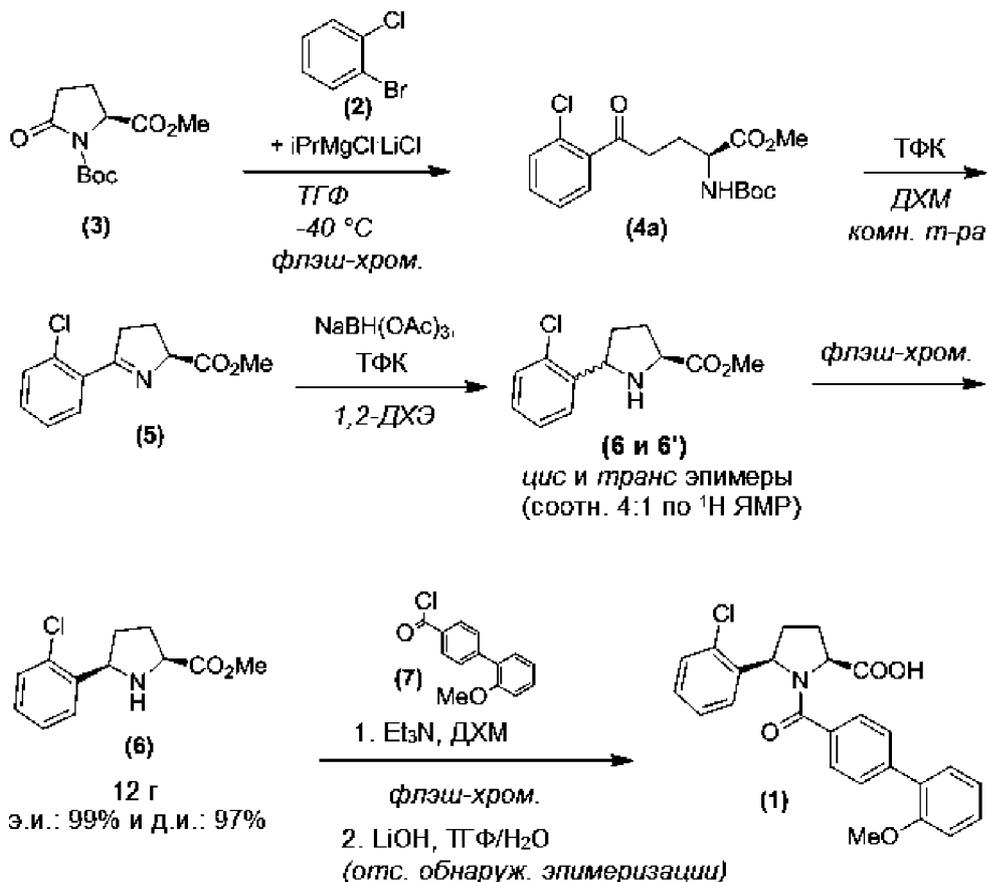
- 5 Настоящее изобретение относится к области химического синтеза и обеспечивает способ получения (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты **(1)**, включая получение гидрохлорида (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата **(6.HCl)** в качестве промежуточного продукта синтеза:



УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- Карбоновые кислоты-производные пирролидина, описанные в WO2011/073376, пригодны для лечения воспалительных заболеваний, как описано в
- 15 WO2015/078949. В частности, автором заявки показано, что (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота, далее упоминаемая как соединение **(1)**, представляет собой особый интерес для лечения воспалительных заболеваний.

- В WO2011/073376 и WO2015/078949, описан синтез соединения **(1)** в соответствии
- 20 со следующей схемой синтеза:

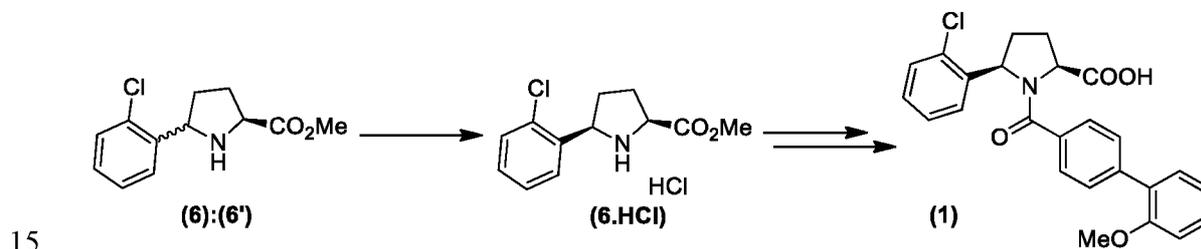


Реагент Гриньяра получали из 1-бром-2-хлорбензола **(2)** в присутствии изопропилмагнийхлорида и хлорида лития. Реагент Гриньяра добавляли к метилому эфиру N-Вос-L-пироглутаминовой кислоты **(3)** с получением промежуточного соединения **(4a)**. Выделение продуктов реакции включало обработку основанием, а промежуточное соединение **(4a)** выделяли флэш-хроматографией. После одnoreакторного снятия защитной Вос-группы и образования циклического имина в кислотных условиях получали циклический промежуточный имин **(5)**, который восстанавливали боргидридным реагентом с получением эпимерной смеси сложного эфира пирролидина **(6 и 6')**. Эпимеры разделяли флэш-хроматографией для выделения промежуточного сложного эфира пирролидина **(6)** с диастереомерным избытком, составляющим в лучшем случае 97% после двух флэш-хроматографий. Затем ацилировали промежуточный сложный эфир пирролидина **(6)** ацилхлоридом **(7)**, используя стандартный способ связывания амидов. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией; и после

следующего омыления требуемого эпимера гидроксидом лития получали требуемое соединение, карбоновую кислоту **(1)**.

Такой способ синтеза является надежным с точки зрения получения высокого диастереомерного избытка (д.и.%) и энантиомерного избытка (э.и.%). Однако такой способ синтеза соединения **(1)** не адаптирован для масштабирования. Действительно, необходимо несколько стадий очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле, одну из которых особенно сложно проводить для разделения эпимеров **(6)** и **(6')**, не приспособленных для крупномасштабного производства.

10 Для преодоления вышеуказанных недостатков и улучшения общего выхода, авторами настоящей заявки предложен масштабируемый способ согласно настоящему изобретению, который включает получение нового промежуточного продукта синтеза, гидрохлорида (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата **(6.HCl)**:



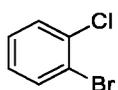
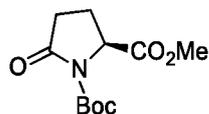
Также показано, что натриевая соль соединения **(1)**, далее упоминаемая как соединение **(1.Na)**, неожиданно имеет улучшенные свойства по сравнению с кислотной формой соединения **(1)** и с другими солями, как подробно описано в экспериментальном разделе. В частности, натриевая соль **(1.Na)** демонстрирует более высокую растворимость в воде и улучшенную стабильность по сравнению с кислотной формой **(1)**. Таким образом, настоящее изобретение также относится к натриевой соли **(1.Na)** и к способу ее получения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

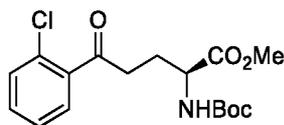
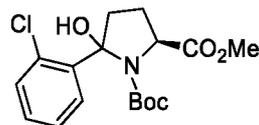
В одном варианте реализации кислота выбрана из уксусной кислоты и трифторуксусной кислоты; предпочтительно кислота представляет собой уксусную кислоту.

В одном варианте реализации соединение **(5)** получают посредством:

- 5 а) осуществления реакции Кнохеля-Гриньяра между соединением **(2)** и соединением **(3)**:

**(2)****(3)**

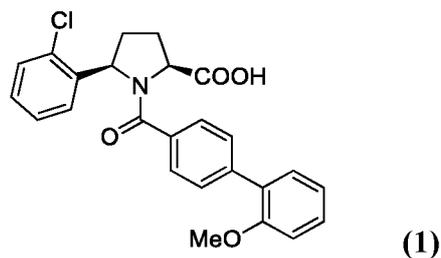
- 10 в присутствии изопрропилмагнийхлорида и хлорида лития, после чего реакцию гасят, добавляя водный раствор, содержащий кислоту, что приводит к получению смеси соединений **(4a)** и **(4b)**:

**(4a)****(4b)**

и

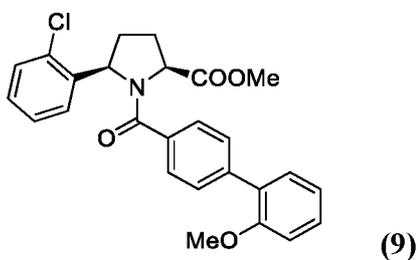
- 15 б) приведения в контакт смеси соединений **(4a)** и **(4b)**, полученной на стадии а), с кислотой, предпочтительно трифторуксусной кислотой или хлористоводородной кислотой,
в растворителе, выбранном из дихлорметана, метанола, изопрропилового спирта и их смесей, предпочтительно в дихлорметане,
20 при температуре от 0 °С до 25 °С,
с получением соединения **(5)**.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты **(1)**:

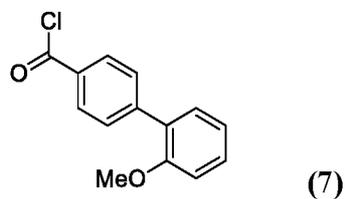


включающему:

- a) способ согласно настоящему изобретению, приводящий к получению соединения **(6.HCl)**;
- 5 b) получение метилового эфира **(9)** из соединения **(6.HCl)**, полученного на стадии а),



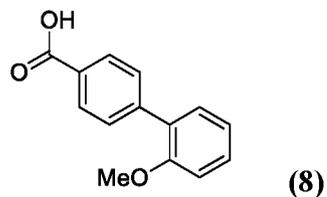
b1) посредством ацилирования соединения **(6.HCl)** соединением **(7)**:



10 в присутствии карбоната калия, в смеси толуола и воды в качестве растворителя,

или

b2) посредством связывания соединения **(6.HCl)** соединением **(8)**:

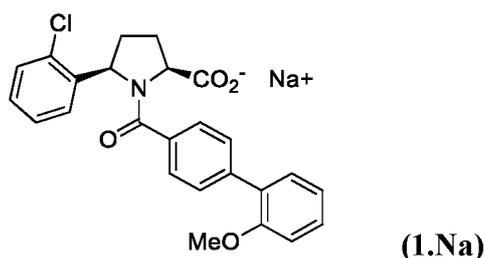


15 в присутствии основания и агента, активирующего кислоту;

и

- с) омыления метилового эфира **(9)** в присутствии гидроксида натрия и бромида тетра-*n*-бутиламмония (ТВАВ) в смеси толуола и воды в качестве растворителя с получением аморфного кислотного соединения **(1)**.

Настоящее изобретение также относится к способу получения (2*S*,5*R*)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия **(1.Na)**:

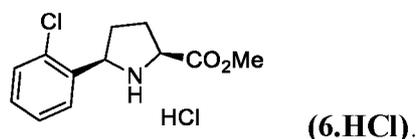


включающему:

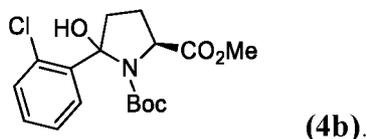
- а) способ согласно настоящему изобретению, приводящий к получению кислотного соединения **(1)**; и
- б) стадию получения натриевой соли, включающую приведение в контакт кислотного соединения **(1)**, полученного на стадии а), с гидроксидом натрия в метаноле в качестве растворителя с получением аморфной натриевой соли **(1.Na)**.

В одном варианте реализации способ получения **(1.Na)** дополнительно включает необязательную стадию с) осаждения в присутствии изопропилового спирта.

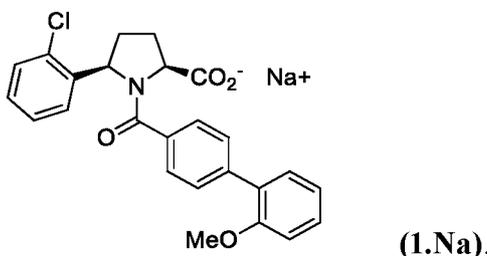
В настоящем изобретении дополнительно предложен гидрохлорид (2*S*,5*R*)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата **(6.HCl)**:



Настоящее изобретение также относится к (2*S*)-1-трет-бутил-2-метил-5-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилату **(4b)**:



Другой объект настоящего изобретения представляет собой (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (**1.Na**):



- 5 В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (**1.Na**) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-
- 10 карбоксилат натрия (**1.Na**) предназначен для применения в качестве лекарственного средства. В одном варианте реализации (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (**1.Na**) предназначен для применения для лечения и/или предотвращения воспаления.

15 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В контексте настоящего изобретения следующие термины имеют следующие значения:

- «Спиртовой растворитель» относится к веществу, которое растворяет растворенное вещество (химически отличную жидкость, твердое вещество или газ) с образованием раствора, и которое представляет собой спирт, т.е. органическое соединение, содержащее по меньшей мере одну гидроксильную функциональную группу (-ОН), связанную с атомом углерода. Примеры спиртовых растворителей включают метанол, этанол и изопропиловый спирт.
- «Эпимер» относится к одному из пары диастереомеров. Два эпимера имеют 25 противоположную конфигурацию только у одного стереогенного центра из по меньшей мере двух. Все остальные стереогенные центры в молекуле являются

одинаковыми в каждом эписмере. Эписмеризация относится к взаимопревращению одного эписмера в другой эписмер.

- 5 - «**Введение**» или его варианты (например, «вводить») означают обеспечение активного агента или активного ингредиента, отдельно или в составе фармацевтически приемлемой композиции, пациенту, патологическое состояние, симптом или заболевание которого подлежит лечению или предотвращению.
- 10 - «**Пациент**» относится к млекопитающему, более предпочтительно человеку, ожидающему получение или получающему медицинскую помощь, и/или которое является/будет являться объектом медицинской процедуры.
- «**Фармацевтически приемлемый**» относится к ингредиентам фармацевтической композиции, которые совместимы друг с другом и не вредны для субъекта, которому их вводят.
- 15 - «**Фармацевтически приемлемый носитель**» относится к веществу, которое не вызывает неблагоприятную, аллергическую или иную нежелательную реакцию при введении животному, предпочтительно человеку. Он включает любые и все неактивные вещества, такие как, например, растворители, соразтворители, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие агенты, эмульгирующие агенты, буферные агенты, рН-модифицирующие агенты, консерванты (или консервирующие агенты), антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты изотоничности, гранулирующие агенты или связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители, скользящие добавки, разбавители или наполнители, адсорбенты, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, агенты для покрытий, 20 объемообразующие агенты, желатин (для мягких и твердых капсул), разделительные агенты, агенты для замедления абсорбции, подсластители, ароматизаторы и т.п. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, в соответствии с требованиями регламентирующих органов, таких 25 как, например, Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов 30

и лекарственных средств (FDA) или Европейское агентство лекарственных средств (EMA).

- 5 - «**Предотвращать**», «**предотвращающий**» и «**предотвращение**» в данном контексте относятся к способу отсрочки или недопущения возникновения патологического состояния или заболевания и/или его сопутствующих
10 симптомов, предотвращения приобретения пациентом патологического состояния или заболевания или снижения риска приобретения пациентом патологического состояния или заболевания.
- 15 - «**Терапевтически эффективное количество**» относится к количеству или дозе активного ингредиента, которое, не вызывая существенные негативные или неблагоприятные побочные эффекты у субъекта, предназначено для (1)
20 отсрочки или предотвращения возникновения заболевания, такого как воспалительное заболевание, у субъекта; (2) снижения тяжести или частоты возникновения заболевания, такого как воспалительное заболевание; (3)
25 замедления или остановки прогрессирования, ухудшения или усугубления одного или более симптомов заболевания, такого как воспалительное заболевание, поражающих субъекта; (4) облегчения симптомов заболевания, такого как воспалительное заболевание, поражающее субъекта; или (5)
30 исцеления заболевания, такого как воспалительное заболевание, поражающее субъекта. Терапевтически эффективное количество можно вводить до возникновения заболевания, такого как воспалительное заболевание, для профилактического или превентивного действия. Альтернативно или дополнительно, терапевтически эффективное количество можно вводить после начала заболевания, такого как воспалительное заболевание, для
терапевтического действия.
- «**Лечить**» или «**лечение**» относится к терапевтическому лечению; при этом задача заключается в предотвращении или замедлении рассматриваемого патологического состояния или заболевания, такого как воспалительное
заболевание. Субъект или млекопитающее является успешно «вылеченным» от
заболевания или поражения, или патологического состояния, такого как
воспалительное заболевание, если после приема лечения согласно настоящему

- изобретению субъект или млекопитающее демонстрирует одно или более из следующего: наблюдаемое и/или измеримое уменьшение или отсутствие одного или более симптомов, связанных с конкретным заболеванием или патологическим состоянием, таким как воспалительное заболевание, снижение заболеваемости и смертности; и/или улучшение аспектов качества жизни. Вышеуказанные параметры для оценки успешного лечения и улучшения заболевания могут быть без труда измерены обычными способами, известными врачам.
- 5
- «Субъект» относится к млекопитающему, предпочтительно к человеку. В одном варианте реализации у субъекта диагностировано заболевание, такое как воспалительное заболевание. В одном варианте реализации субъектом является пациент, предпочтительно пациент-человек, который ожидает получения или получает медицинскую помощь, или который был/является/будет субъектом медицинской процедуры, или который проходит наблюдение на предмет развития или прогрессирования заболевания, такого как воспалительное заболевание. В одном варианте реализации субъектом является пациент-человек, который проходит лечение и/или наблюдение на предмет развития или прогрессирования заболевания, такого как воспалительное заболевание. В одном варианте реализации субъектом является субъект мужского пола. В другом варианте реализации субъектом является субъект женского пола. В одном варианте реализации субъект является взрослым. В другом варианте реализации субъект является ребенком.
- 10
- 15
- 20

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

25 *Способ получения кислотного соединения (1)*

Таким образом, настоящее изобретение относится к новому масштабируемому способу получения кислотного соединения (1).

Получение промежуточной гидрохлоридной соли (6.HCl)

В одном варианте реализации спиртовой растворитель, используемый на стадии кристаллизации и/или перекристаллизации, выбран из изопропилового спирта, метанола и их смесей.

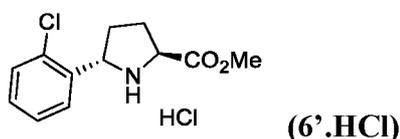
5 В одном варианте реализации растворитель, используемый на стадии перекристаллизации, является таким же, как растворитель, используемый на стадии кристаллизации.

10 В одном варианте реализации растворитель, используемый на стадии кристаллизации и/или перекристаллизации, представляет собой изопропиловый спирт. В другом варианте реализации растворитель, используемый на стадии кристаллизации и/или перекристаллизации, представляет собой смесь изопропилового спирта и изопропилацетата. В другом варианте реализации растворитель, используемый на стадии кристаллизации и/или перекристаллизации, представляет собой смесь метанола и изопропилацетата.

15 В одном варианте реализации продолжительность стадии кристаллизации составляет от 0,5 часа до 24 часов, предпочтительно по меньшей мере 1 час.

В одном варианте реализации температура на стадии кристаллизации составляет от 0 °С до комнатной температуры (примерно 25 °С), предпочтительно от 0 °С до 15 °С, более предпочтительно от 0 °С до 5 °С.

20 На стадии образования и кристаллизации гидрохлоридной соли образуется также соответствующий эписомер гидрохлоридной соли ((6'.HCl):



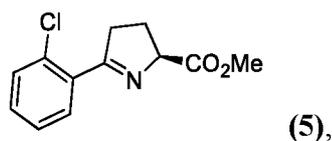
25 В одном варианте реализации при таком способе получения гидрохлоридную соль (6.HCl) выделяют в эписомерном соотношении (6.HCl):(6'.HCl), составляющем по меньшей мере 94:6, предпочтительно по меньшей мере 98:2, более предпочтительно более 99:1. В соответствии с одним вариантом реализации, соотношение эписомеров может быть выражено в процентах площадей по ВЭЖХ, в

массовых процентах или в молярных процентах. Отношения, выраженные в массовых процентах и в молярных процентах, являются одинаковыми. В одном варианте реализации соотношения, выраженные в процентах площадей по ВЭЖХ, в массовых процентах и в молярных процентах, являются одинаковыми.

5 *Получение смеси эимеров (6) и (6')*

Смесь эимеров (6) и (6') должна демонстрировать соотношение эимеров (6):(6') по меньшей мере 4:1, чтобы гидрохлоридную соль (6.HCl) можно было выделить с высокой степенью чистоты.

В одном варианте реализации смесь эимеров (6) и (6'), в которой соотношение эимеров (6):(6') составляет по меньшей мере 4:1, получают восстановлением триацетоксиборгидридом натрия соединения (5):



в присутствии кислоты, в растворителе, выбранном из дихлорметана, ацетонитрила, изопропилацетата и их смесей.

15 В одном варианте реализации кислота выбрана из уксусной кислоты и трифторуксусной кислоты; предпочтительно кислота представляет собой уксусную кислоту.

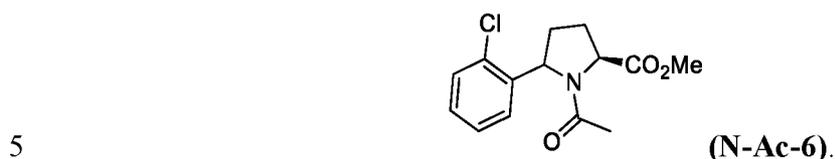
В одном варианте реализации растворитель предпочтительно представляет собой дихлорметан, более предпочтительно сухой дихлорметан.

20 В одном варианте реализации раствор, содержащий соединение (5), кислоту и растворитель реакции, постепенно добавляют в раствор, содержащий триацетоксиборгидрид натрия и растворитель реакции.

В одном варианте реализации восстановление проводят при температуре от 0 °С до 5 °С.

25 В одном варианте реализации реакцию останавливают до полного восстановления (5). Предпочтительно, реакцию восстановления останавливают по истечении

времени реакции от 3 часов до 20 часов, предпочтительно от 9 часов до 20 часов, более предпочтительно от 12 часов до 18 часов. Это обеспечивает преимущество во избежание образования слишком большого количества следующего ацилированного побочного продукта (**N-Ac-6**):

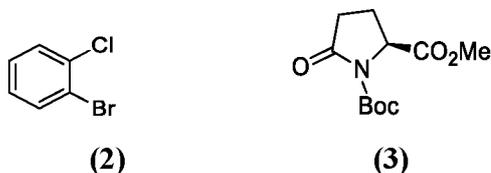


В одном варианте реализации реакцию останавливают, добавляя насыщенный раствор карбоната натрия.

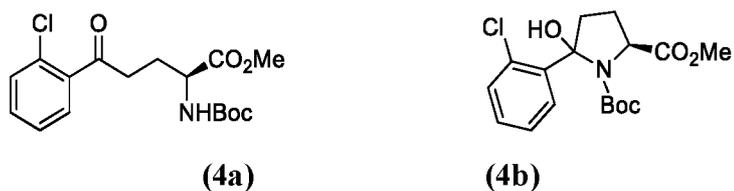
Получение промежуточного циклического имина (5)

В одном варианте реализации соединение (**5**) получают посредством:

- 10 а) осуществления реакции Кнохеля-Гриньяра между соединением (**2**) и соединением (**3**):



- 15 в присутствии изопропилмагнийхлорида и хлорида лития с получением смеси соединений (**4a**) и (**4b**):

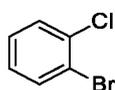
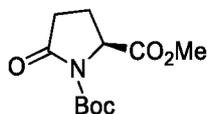


и

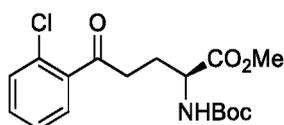
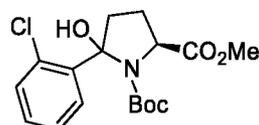
- 20 б) приведения в контакт смеси соединений (**4a**) и (**4b**), полученной на стадии а), с кислотой; в растворителе, выбранном из дихлорметана, метанола, изопропилового спирта и их смесей; при температуре от 0 °С до 25 °С; с получением соединения (**5**).

В одном варианте реализации соединение (**5**) получают посредством:

- а) осуществления реакции Кнохеля-Гриньяра между соединением **(2)** и соединением **(3)**:

**(2)****(3)**

- 5 в присутствии изопрропилмагнийхлорида и хлорида лития, после чего реакцию гасят, добавляя водный раствор, содержащий кислоту, что приводит к получению смеси соединений **(4a)** и **(4b)**:

**(4a)****(4b)**

10

и

- б) приведения в контакт смеси соединений **(4a)** и **(4b)**, полученной на стадии а), с кислотой; в растворителе, выбранном из дихлорметана, метанола, изопрропилового спирта и их смесей; при температуре от 0 °С до 25 °С; с получением соединения **(5)**.

- 15 В одном варианте реализации на стадии а) **сначала** получают реагент Гриньяра из 1-бром-2-хлорбензола **(2)** в присутствии изопрропилмагнийхлорида и хлорида лития. Затем реагент Гриньяра добавляют к метиловому эфиру N-Вос-L-пироглутаминовой кислоты **(3)** с получением промежуточных соединений **(4a)** и **(4b)**.

- 20 В одном варианте реализации стадию а) осуществляют в ТГФ в качестве растворителя, предпочтительно в сухом ТГФ.

- В одном варианте реализации стадию а) проводят при температуре от 0 °С до 25 °С. Предпочтительно, получение реагента Гриньяра проводят при температуре от 15 °С до 25 °С, после чего смешивают реагенты при температуре от 0 °С до 5 °С. В 25 одном варианте реализации получение промежуточных соединений **(4a)** и **(4b)** из реагента Гриньяра проводят при температуре от 0 °С до 5 °С.

В одном варианте реализации реакцию на стадии а) гасят, добавляя водный раствор.

«Гасить» или родственный термин «гасили» относится к действию по деактивации непрореагировавших реагентов химической реакции. В реакции Кнохеля-Гриньяра, используемой в способе согласно настоящему изобретению, непрореагировавший реагент Гриньяра деактивируют посредством добавления водного раствора.

В одном варианте реализации реакцию на стадии а) гасят посредством обработки кислотой, посредством добавления водного раствора, содержащего кислоту. В одном варианте реализации водный раствор, содержащий кислоту, который используют для того, чтобы погасить реакцию, выбран из водных растворов лимонной кислоты или уксусной кислоты. Предпочтительно, реакцию гасят водным раствором лимонной кислоты. В одном варианте реализации гашение реакции посредством добавления водного раствора, содержащего кислоту, не обязательно приводит к получению реакционной смеси с кислотным рН. В одном варианте реализации гашение посредством обработки кислотой обеспечивает возможность изменения рН реакционной смеси с исходного значения рН 12 до рН 4.

В одном варианте реализации реакцию на стадии а) не гасят посредством обработки основанием.

В одном варианте реализации промежуточные соединения **(4a)** и **(4b)** не разделяют, еще реже посредством очистки методом флэш-хроматографии.

В одном варианте реализации кислота, используемая на стадии b), представляет собой трифторуксусную кислоту (ТФК) или хлористоводородную кислоту; предпочтительно трифторуксусную кислоту.

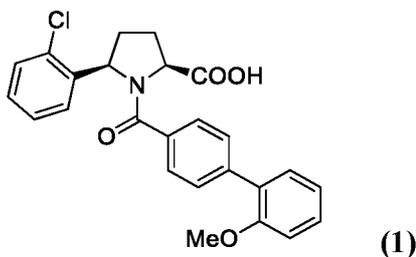
В одном варианте реализации растворитель, используемый на стадии b), предпочтительно представляет собой дихлорметан, более предпочтительно сухой дихлорметан. В одном варианте реализации на стадии b) растворителем является

дихлорметан, предпочтительно сухой дихлорметан, если в качестве кислоты использована ТФК. В другом варианте реализации растворитель, используемый на стадии b), предпочтительно представляет собой метанол или изопропиловый спирт. В одном варианте реализации на стадии b) растворителем является метанол или
 5 изопропиловый спирт, если в качестве кислоты использована хлористоводородная кислота.

В одном варианте реализации стадию b) проводят в течение от 1 часа до 50 часов, предпочтительно от 15 часов до 50 часов; более предпочтительно от 20 часов до 45 часов. В одном варианте реализации кислота, используемая на стадии b),
 10 представляет собой ТФК, и реакцию проводят в течение от 15 часов до 50 часов; предпочтительно от 18 часов до 48 часов; от 18 часов до 23 часов или от 24 часов до 44 часов.

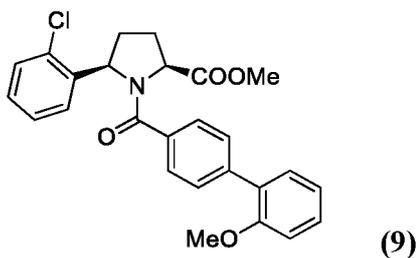
Получение соединения (1)

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу получения
 15 аморфной формы (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты **(1)**:



включающему:

- 20 а) способ получения гидрохлоридной соли **(6.HCl)** согласно настоящему изобретению;
- б) получение метилового эфира **(9)** из соединения **(6.HCl)**, полученного на стадии а),



b1) посредством ацилирования соединения **(6.HCl)** соединением **(7)**:

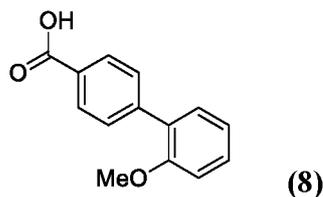


в присутствии карбоната калия, в смеси толуола и воды в качестве растворителя;

5

или

b2) посредством связывания соединения **(6.HCl)** соединением **(8)**:



в присутствии основания и агента, активирующего кислоту;

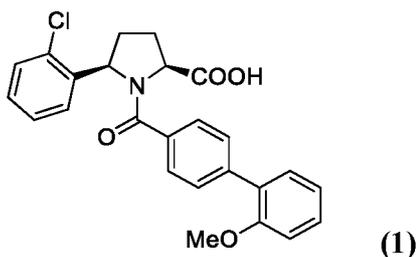
10

и

с) омыление метилового эфира **(9)** в присутствии гидроксида натрия и бромида тетра-*n*-бутиламмония (ТВАВ) в смеси толуола и воды в качестве растворителя с получением аморфного кислотного соединения **(1)**.

15

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу получения аморфной формы **(2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (1)**:



включающему:

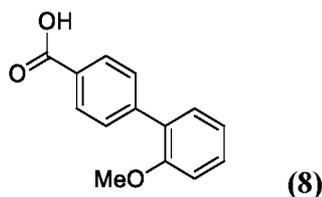
- a) способ получения гидрохлоридной соли **(6.HCl)** согласно настоящему изобретению;
- b) (b1) получение метилового эфира **(9)** посредством ацилирования соединения **(6.HCl)**, полученного на стадии а), соединением **(7)**:



в присутствии карбоната калия, в смеси толуола и воды в качестве растворителя; и

- c) омыление метилового эфира **(9)** в присутствии гидроксида натрия и бромида тетра-*n*-бутиламмония (ТВАВ) в смеси толуола и воды в качестве растворителя с получением аморфного кислотного соединения **(1)**.

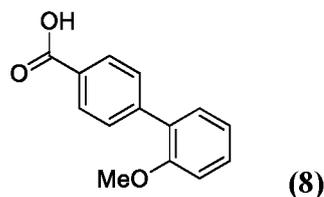
В одном варианте реализации хлорангидрид кислоты **(7)** получают из соответствующей кислоты **(8)**:



- 15 посредством взаимодействия с SOCl_2 в присутствии каталитического диметилформаида (ДМФА), предпочтительно в толуоле в качестве растворителя.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу получения аморфной формы **(2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (1)**, включающему:

- a) способ получения гидрохлоридной соли **(6.HCl)** согласно настоящему изобретению;
- b) (b2) получение метилового эфира **(9)** посредством связывания соединения **(6.HCl)** соединением **(8)**:



в присутствии основания и агента, активирующего кислоту;

и

- 5 с) омыление метилового эфира (9) в присутствии гидроксида натрия и бромиды тетра-*n*-бутиламмония (ТВАВ) в смеси толуола и воды в качестве растворителя с получением аморфного кислотного соединения (1).

На стадии b2) агент, активирующий кислоту, может быть выбран из известных активирующих агентов для конденсации кислоты с амином, таких как, например: пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР),
 10 N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDCI-HCl) или гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (НАТУ). В одном варианте реализации агент, активирующий кислоту, выбран из ТЗР, DCC, EDCI-HCl и НАТУ, предпочтительно агент, активирующий кислоту,
 15 представляет собой ТЗР.

На стадии b2) основание представляет собой, например, триэтиламин (ТЭА), диизопропилэтиламин (DIEA) или N-метилморфолин (NMM).

В одном варианте реализации стадию b2) проводят в растворителе, выбранном из диметилформамида (ДМФА), дихлорметана (ДХМ), изопропилацетата (iPrOAc) и
 20 ацетонитрила (ACN).

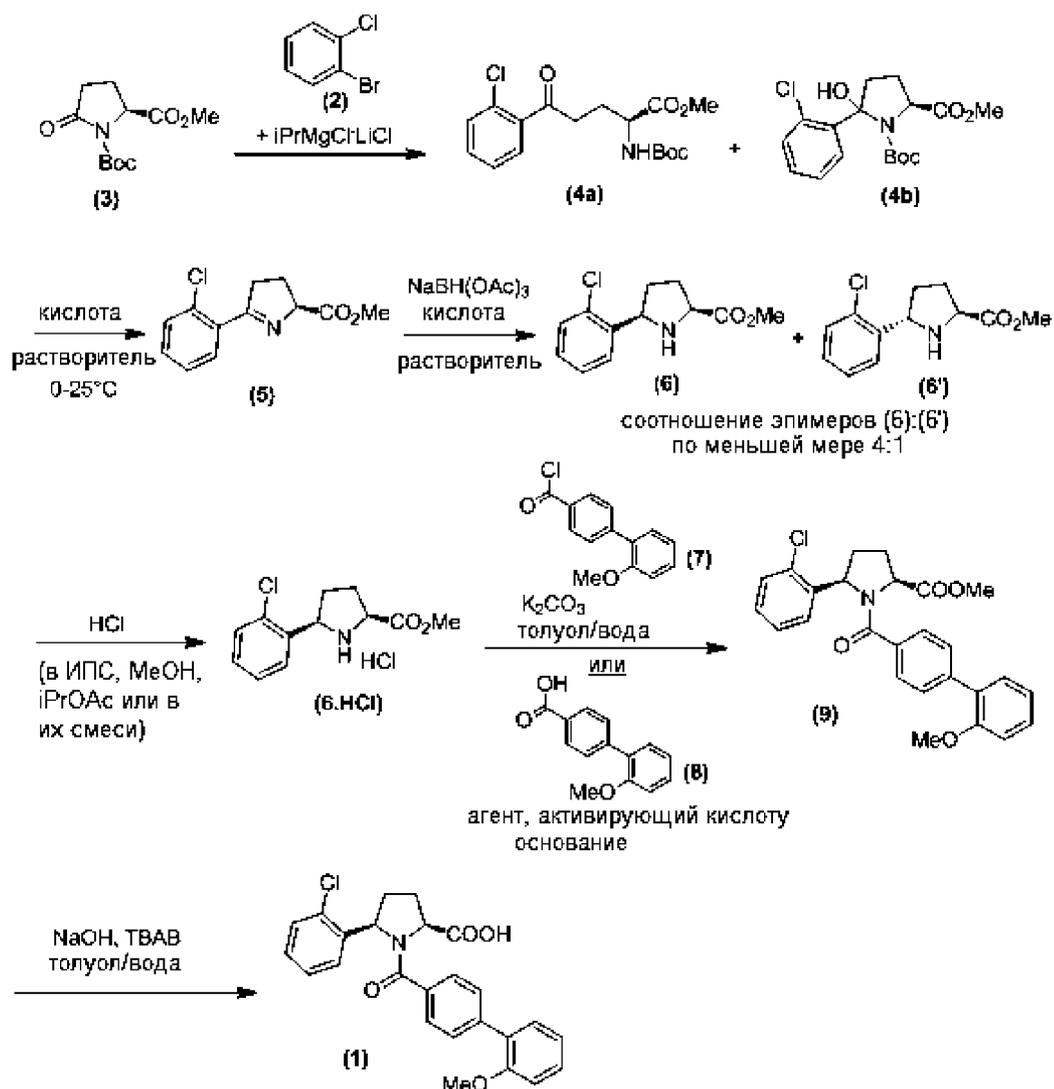
В одном варианте реализации стадию b2) проводят при температуре от комнатной температуры (примерно 25 °C) до 60 °C.

В одном варианте реализации продолжительность стадии b2) составляет от 1 часа до 20 часов.

В одном варианте реализации способ получения соединения **(1)** дополнительно включает следующую стадию d) осаждения в присутствии циклогексана. В соответствии с одним вариантом реализации, по окончании омыления на стадии с), можно осуществлять частичное выпаривание толуола для концентрирования реакционной смеси, а затем может быть добавлен циклогексан в объемном соотношении толуол:циклогексан от 1:8 до 1:10.

В одном варианте реализации стадия b) способа получения соединения **(1)** не включает очистку методом флэш-хроматографии.

В одном варианте реализации способ получения соединения **(1)** является таким, как показано на следующей схеме:

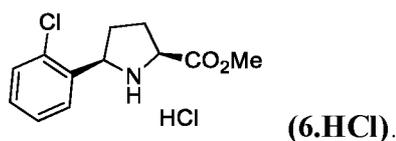


Такой способ получения обеспечивает возможность получения аморфного кислотного соединения **(1)** с общим выходом по меньшей мере 10% мол., предпочтительно по меньшей мере 15% мол.; более предпочтительно по меньшей мере 30% мол. В одном варианте реализации общий выход при получении аморфного кислотного соединения **(1)** составляет от 12% мол. до 34% мол.

Промежуточные продукты синтеза

Как упомянуто выше, использование промежуточного гидрохлорида **(6.HCl)** является необходимым для обеспечения масштабируемого процесса согласно настоящему изобретению, в частности, потому, что промежуточное соединение **(6.HCl)** выделяют с высокой степенью чистоты и без необходимости в осуществлении флэш-хроматографии для выделения эписмера **(6)**, но при этом с превосходным энантиомерным и диастереомерным избытком. В одном варианте реализации промежуточный гидрохлорид **(6.HCl)** получают с диастереомерным избытком (д.и.) по меньшей мере 97,5%, обычно с д.и. примерно 99,6%. В одном варианте реализации промежуточный гидрохлорид **(6.HCl)** получают с энантиомерным избытком (э.и.) примерно 99,9% и даже с э.и. более 99,9%.

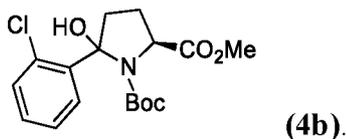
Таким образом, настоящее изобретение также относится к гидрохлориду (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата **(6.HCl)**:



Использование промежуточного соединения **(4b)** вместе с описанным ранее промежуточным соединением **(4a)** обеспечивает возможность осуществления способа согласно настоящему изобретению с получением промежуточного соединения **(5)** с улучшенным выходом, по сравнению с описанным ранее способом. Промежуточное соединение **(4b)** не было получено в описанном ранее способе. Получение соединения **(4b)** обеспечивает возможность осуществления способа согласно настоящему изобретению посредством кислотной обработки,

используемой для того, чтобы погасить реакцию Кнохеля-Гриньяра, которую проводят с реагентами (2) и (3).

Таким образом, настоящее изобретение также относится к (2S)-1-трет-бутил-2-метил-5-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилату (4b):

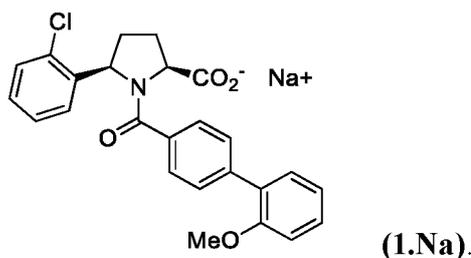


Натриевая соль соединения (1)

Как подробно описано в экспериментальном разделе, показано, что натриевая соль соединения (1), т.е. соединение (1.Na), неожиданно имеет улучшенные свойства по сравнению с кислотной формой соединения (1) и с другими солями. В частности, натриевая соль (1.Na) демонстрирует более высокую растворимость в воде и улучшенную стабильность.

10

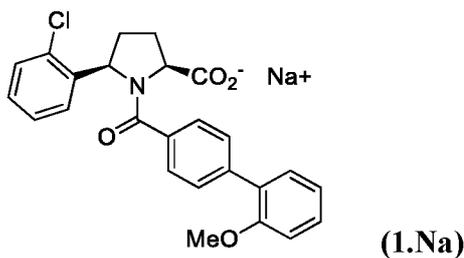
Таким образом, настоящее изобретение также относится к (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилату натрия (1.Na):



В одном варианте реализации (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (1.Na) является аморфным.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия (1.Na):

20



включающему:

- a) способ согласно настоящему изобретению получения кислотного соединения **(1)**, описанный выше; и
- 5 b) стадию получения натриевой соли, включающую приведение в контакт кислотного соединения **(1)**, полученного на стадии а), с гидроксидом натрия в метаноле в качестве растворителя с получением аморфной натриевой соли **(1.Na)**.

В одном варианте реализации способ получения натриевой соли **(1.Na)** дополнительно включает необязательную стадию с) осаждения в присутствии изопропилового спирта. В одном варианте реализации стадию с) осуществляют посредством перегонки с заменой растворителя.

Такой способ получения обеспечивает возможность получения натриевой соли **(1.Na)** с общим выходом по меньшей мере 10% мол., предпочтительно по меньшей мере 15% мол., более предпочтительно по меньшей мере 30% мол. В одном варианте реализации способ согласно настоящему изобретению обеспечивает получение натриевой соли **(1.Na)** с общим выходом от 10 до 33% мол. Такой способ получения также обеспечивает возможность получения натриевой соли **(1.Na)** с энантиомерным и диастереомерным избытком более 97,6%, предпочтительно более 99,5%.

Как и соответствующая кислотная форма, натриевая соль **(1.Na)** особенно подходит для лечения воспалительных заболеваний. Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия **(1.Na)** и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилату натрия (**1.Na**) для применения в качестве лекарственного средства.

5 В частности, настоящее изобретение относится к (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилату натрия (**1.Na**) для применения для лечения и/или предотвращения воспаления.

В одном варианте реализации соединение (**1.Na**) предназначено для применения для отсрочки начала воспалительного заболевания у пациента.

10 В одном варианте реализации соединение (**1.Na**) предназначено для применения для лечения и/или предотвращения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из ревматоидного артрита; воспалительной болезни кишечника (ВБК), включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Крона и язвенный колит; колита; коллагенозного колита; лимфоцитарного колита; иммунозависимого энтероколита (включая энтероколит в качестве неблагоприятного явления в ответ на противораковую
15 терапию с ингибиторами контрольных точек, такими как ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1); паучита; целиакию; синдром раздраженного кишечника; кишечного дисбактериоза, включая дисбактериоз, вызванный антибиотиками, приводящий к бактериальной инфекции (например, инфекции *C. difficile*, легочной пневмококковой инфекции и т.д.); болезни Педжета; остеопороза; множественной
20 миеломы; увеита; острого и хронического миелогенного лейкоза; деструкции β -клеток поджелудочной железы; ревматоидного спондилита; остеоартрита; подагрического артрита и других артритных состояний; подагры; респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS); хронических легочных воспалительных заболеваний; силикоза; саркоидоза легких; псориаза; ринита; анафилаксии;
25 контактного дерматита; панкреатита; аллергии; гепатита, включая инфекцию вируса гепатита В; астмы; мышечной дегенерации; кахексии, такой как кахексия на фоне инфекции или злокачественного заболевания, кахексия на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита; синдрома Рейтера; диабета I типа; заболевания, связанного с резорбцией кости; реакции «трансплантат против хозяина»;
30 ишемически-реперфузионного повреждения; травмы головного мозга; рассеянного

склероза; церебральной малярии; сепсиса; септического шока; синдрома токсического шока; эндотоксического шока; грамотрицательного сепсиса; лихорадки и миалгии вследствие инфекции, такой как грипп; изжоги; воспалительных состояний вследствие высвобождения анорексигенных гормонов
5 желудочно-кишечного тракта (например, PYY, GLP-1), таких как воспалительные состояния, наблюдаемые при нарушениях, связанных с гиперфагией, ожирение, диабет 2 типа и т.д.; связанных с микробиотой неврологических нарушений и расстройств настроения, включая расстройства аутистического спектра, шизофрению, депрессию, большое депрессивное расстройство, и нейродегенеративных
10 заболеваний, характеризующихся нейровоспалением, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

В одном варианте реализации соединение (**1.Na**) предназначено для применения для лечения и/или предотвращения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из воспалительной болезни кишечника (ВБК), включая, но не ограничиваясь ими,
15 болезнь Крона и язвенный колит; колита; коллагенозного колита; лимфоцитарного колита; иммунозависимого энтероколита (включая энтероколит в качестве неблагоприятного явления в ответ на противораковую терапию с ингибиторами контрольных точек, такими как ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1); паучита; целиакии; синдрома раздраженного кишечника, кишечного дисбактериоза,
20 включая дисбактериоз, вызванный антибиотиками, приводящий к бактериальной инфекции (например, инфекции *C. difficile*, легочной пневмококковой инфекции и т.д.).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения воспаления у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному
25 пациенту терапевтически эффективного количества (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия (**1.Na**).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ отсрочки начала воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного

количества (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия (**1.Na**).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы, состоящей из

5 ревматоидного артрита; воспалительной болезни кишечника (ВБК), включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Крона и язвенный колит; колита; коллагенозного колита; лимфоцитарного колита; иммунозависимого энтероколита (включая энтероколит в качестве неблагоприятного явления в ответ на противораковую

10 терапию с ингибиторами контрольных точек, такими как ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1); паучита; целиакию; синдром раздраженного кишечника; кишечного дисбактериоза, включая дисбактериоз, вызванный антибиотиками, приводящий к бактериальной инфекции (например, инфекции *C. difficile*, легочной пневмококковой инфекции и т.д.); болезни Педжета; остеопороза; множественной миеломы; увеита; острого и хронического миелогенного лейкоза; деструкции β -

15 клеток поджелудочной железы; ревматоидного спондилита; остеоартрита; подагрического артрита и других артритных состояний; подагры; респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS); хронических легочных воспалительных заболеваний; силикоза; саркоидоза легких; псориаза; ринита; анафилаксии; контактного дерматита; панкреатита; аллергии; гепатита, включая инфекцию

20 вируса гепатита В; астмы; мышечной дегенерации; кахексии, такой как кахексия на фоне инфекции или злокачественного заболевания, кахексия на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита; синдрома Рейтера; диабета I типа; заболевания, связанного с резорбцией кости; реакции «трансплантат против хозяина»; ишемически-реперфузионного повреждения; травмы головного мозга; рассеянного

25 склероза; церебральной малярии; сепсиса; септического шока; синдрома токсического шока; эндотоксического шока; грамотрицательного сепсиса; лихорадки и миалгии вследствие инфекции, такой как грипп; изжоги; воспалительных состояний вследствие высвобождения анорексигенных гормонов желудочно-кишечного тракта (например, PYY, GLP-1), таких как воспалительные

30 состояния, наблюдаемые при нарушениях, связанных с гиперфагией, ожирение, диабет 2 типа и т.д.; связанных с микробиотой неврологических нарушений и

расстройств настроения, включая расстройства аутического спектра, шизофрению, депрессию, большое депрессивное расстройство, и нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся нейровоспалением, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона; у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия (**1.Na**).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из группы, состоящей из воспалительной болезни кишечника (ВБК), включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Крона и язвенный колит; колита; коллагенозного колита; лимфоцитарного колита; иммунозависимого энтероколита (включая энтероколит в качестве неблагоприятного явления в ответ на противораковую терапию с ингибиторами контрольных точек, такими как ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1); паучита; целиакии; синдрома раздраженного кишечника, кишечного дисбактериоза, включая дисбактериоз, вызванный антибиотиками, приводящий к бактериальной инфекции (например, инфекции *C. difficile*, легочной пневмококковой инфекции и т.д.); у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия (**1.Na**).

Настоящее изобретение также относится к применению (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия (**1.Na**) для производства лекарственного средства для лечения и/или предотвращения воспаления.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения (**1.Na**) для производства лекарственного средства для отсрочки начала воспалительного заболевания у пациента.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения (**1.Na**) для производства лекарственного средства для лечения и/или

предотвращения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из ревматоидного артрита; воспалительной болезни кишечника (ВБК), включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Крона и язвенный колит; колита; коллагенозного колита; лимфоцитарного колита; иммунозависимого энтероколита (включая энтероколит в качестве неблагоприятного явления в ответ на противораковую терапию с ингибиторами контрольных точек, такими как ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1); паучита; целиакию; синдром раздраженного кишечника; кишечного дисбактериоза, включая дисбактериоз, вызванный антибиотиками, приводящий к бактериальной инфекции (например, инфекции *C. difficile*, легочной пневмококковой инфекции и т.д.); болезни Педжета; остеопороза; множественной миеломы; увеита; острого и хронического миелогенного лейкоза; деструкции β -клеток поджелудочной железы; ревматоидного спондилита; остеоартрита; подагрического артрита и других артритных состояний; подагры; респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS); хронических легочных воспалительных заболеваний; силикоза; саркоидоза легких; псориаза; ринита; анафилаксии; контактного дерматита; панкреатита; аллергии; гепатита, включая инфекцию вируса гепатита В; астмы; мышечной дегенерации; кахексии, такой как кахексия на фоне инфекции или злокачественного заболевания, кахексия на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита; синдрома Рейтера; диабета I типа; заболевания, связанного с резорбцией кости; реакции «трансплантат против хозяина»; ишемически-реперфузионного повреждения; травмы головного мозга; рассеянного склероза; церебральной малярии; сепсиса; септического шока; синдрома токсического шока; эндотоксического шока; грамотрицательного сепсиса; лихорадки и миалгии вследствие инфекции, такой как грипп; изжоги; воспалительных состояний вследствие высвобождения анорексигенных гормонов желудочно-кишечного тракта (например, PYY, GLP-1), таких как воспалительные состояния, наблюдаемые при нарушениях, связанных с гиперфагией, ожирение, диабет 2 типа и т.д.; связанных с микробиотой неврологических нарушений и расстройств настроения, включая расстройства аутистического спектра, шизофрению, депрессию, большое депрессивное расстройство, и нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся нейровоспалением, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения **(1.Na)** для производства лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из воспалительной болезни кишечника (ВБК), включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Крона и язвенный колит; колита; коллагенозного колита; лимфоцитарного колита; иммунозависимого энтероколита (включая энтероколит в качестве неблагоприятного явления в ответ на противораковую терапию с ингибиторами контрольных точек, такими как ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1), паучита; целиакии; синдрома раздраженного кишечника, кишечного дисбактериоза, включая дисбактериоз, вызванный антибиотиками, приводящий к бактериальной инфекции (например, инфекции *C. difficile*, легочной пневмококковой инфекции и т.д.).

Обычно натриевая соль **(1.Na)** может быть составлена в виде фармацевтического препарата, содержащего **(1.Na)** и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и/или адъювант, и необязательно одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений.

В качестве неограничивающих примеров такая лекарственная форма может быть представлена в форме, подходящей для перорального введения, для парентерального введения (такого как внутривенная, внутримышечная или подкожная инъекция или внутривенная инфузия), для местного применения (включая офтальмологическое введение), для введения посредством ингаляции, с помощью кожного пластыря, с помощью имплантата, с помощью суппозитория и т.д. Такие подходящие формы введения, которые могут быть твердыми, полутвердыми или жидкими в зависимости от способа введения, а также способы и носители, разбавители и вспомогательные вещества для применения при их составлении, известны специалистам в данной области техники; сделана ссылка на последнее издание публикации Remington's Pharmaceutical Sciences.

Некоторые предпочтительные, но не ограничивающие примеры таких фармацевтических препаратов включают таблетки, пилюли, порошки, пастилки,

саше, крахмальные облатки, эликсиры, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли, мази, кремы, лосьоны, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, капли, стерильные растворы для инъекций и стерильные упакованные порошки (которые обычно разводят перед применением) для введения в виде болюсного и/или непрерывного введения, которые могут быть составлены с носителями, вспомогательными веществами и разбавителями, которые подходят *per se* для таких лекарственных форм, такими как лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, целлюлоза, (стерильная) вода, метилцеллюлоза, метил- и пропилгидроксibenзоаты, тальк, стеарат магния, съедобные масла, растительные масла и минеральные масла или их подходящие смеси. Лекарственные формы могут необязательно содержать другие вещества, которые обычно используются в фармацевтических лекарственных формах, такие как смазывающие агенты, увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, диспергирующие агенты, разрыхлители, сухие разбавители, наполнители, консерванты, подсластители, ароматизаторы, регуляторы текучести, агенты, влияющие на высвобождение, и т.д. Композиции также могут быть составлены для обеспечения быстрого, устойчивого или замедленного высвобождения активного соединения(ий), содержащегося в них.

Фармацевтические препараты согласно настоящему изобретению предпочтительно представлены в единичной лекарственной форме, и могут быть соответствующим образом упакованы, например, в коробку, блистер, флакон, бутылку, саше, ампулу или любую другую подходящую емкость или контейнер для одной дозы или нескольких доз (которые могут иметь соответствующую маркировку); необязательно с одним или более вкладышами, содержащими информацию о продукте и/или инструкции по применению. Обычно такие разовые дозы содержат от 0,05 до 1000 мг, и обычно от 1 до 500 мг натриевой соли (**1.Na**), например, примерно 10, 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг на одну разовую дозу.

Обычно, в зависимости от патологического состояния, подлежащего предотвращению или лечению, а также от способа введения, натриевую соль (**1.Na**) можно, как правило, вводить в количестве от 0,01 до 100 мг на килограмм, чаще от 0,1 до 50 мг, например, от 1 до 25 мг, например, примерно 0,5, 1, 5, 10, 15, 20 или 5 25 мг на килограмм массы тела пациента в сутки, и указанное количество можно вводить в виде разовой суточной дозы, суточной дозы, разделенной на одну или более доз, или по существу непрерывно, например, с помощью капельницы.

ПРИМЕРЫ

10 Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Схемы реакций, описанные в разделе примеров, иллюстрируют различные возможные подходы на различных примерах.

Материалы и способы

15 Все указанные температуры выражены в градусах Цельсия (°C); все реакции проводили при комнатной температуре (комн. т-ра), если не указано иное. Термин «комнатная температура» в данном контексте означает температуру, составляющую от 10 °C до 30 °C, предпочтительно 20±5 °C.

Реагенты: Растворители, реагенты и исходные материалы приобретали и использовали в той форме, в которой они были получены от коммерческих 20 поставщиков, если не указано иное.

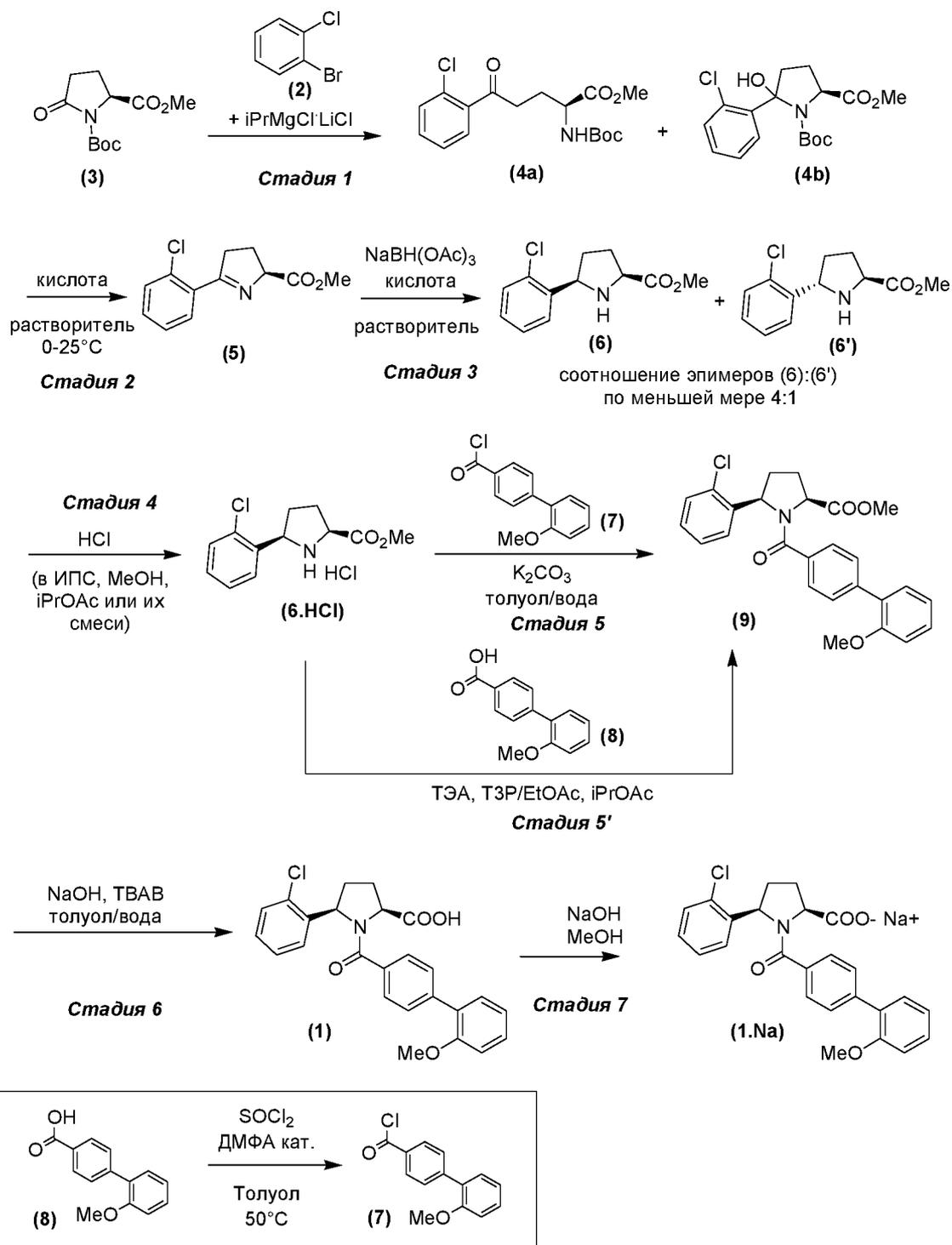
Использованы следующие сокращения:

a%: процент площади по ВЭЖХ,
 AcOH: уксусная кислота,
 конц.: концентрат,
 25 ДМФА: диметилформамид,
 д.о.: диастереомерное отношение,
 э.и.: энантиомерный избыток,
 экв.: эквивалент,

- г: грамм(ы),
ГХ: газовая хроматография,
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография,
ИПС: изопропиловый спирт,
5 iPrOAc: изопропилацетат,
л: литр(ы),
MeCN: ацетонитрил,
MeOH: метанол,
М: моль/л,
10 мл: миллилитр(ы),
моль: моль(и),
ммоль: миллимоль(и),
мин: минута(ы),
MTBE: метил-*трет*-бутиловый эфир,
15 насыщ.: насыщенный,
ТЗР: пропилфосфоновый ангидрид;
ТЭА: триэтиламин;
ТФК: трифторуксусная кислота,
ТГФ: тетрагидрофуран,
20 об.: объем(ы).

Названия всех соединений, описанных в настоящей заявке, составлены с помощью программы ChemDraw Ultra 12[®], приобретенной у CambridgeSoft (Кембридж, штат Массачусетс, США).

- 25 Общий способ: На следующей схеме представлен общий способ синтеза:



Аналитика

Метод обращенно-фазовой ВЭЖХ

- Для стадий 1-2

Колонка: Kinetex EVO C18 100*2,1 мм*2,6 мкм

Элюент: А: H₂O с 0,1% ТФК, В: ACN

Поток: 0,5 мл/мин

Температура: 25 °С

5 Градиент: А:В 98:2(1 мин)-9-10:90(3 мин)-0,1-98:2 (9,9 мин)

Обнаружение: 210 нм

Время удерживания: **(3)** 8,6 мин; **(4a)** 10,7 мин; **(4b)** 10,9 мин; **(5)** 8,0 мин

- Для стадий 3-4

Колонка: Poroshell 120 EC-C18 150 x 4,6 мм x 2,7 мкм

10 Элюент: А: 20 ммоль ацетата аммония в H₂O, В: MeCN

Температура: 25 °С

Поток: 0,5 мл/мин

Градиент: А:В 95:5(2 мин)-12 мин-10:90(3 мин)-0,1 мин-95:5 (7,9 мин)

Обнаружение: 210 нм

15 Время удерживания: **(5)** 12,7 мин; **(N-Ac-6)** 13,1 мин; **(6)** 14,0 мин; **(6')** 14,4 мин;
(5) 8,0 мин

- Для стадий 5-7

Колонка: Kinetex EVO C18 100*2,1 мм*2,6 мкм

Элюент: А: H₂O с 0,1% ТФК, В: ACN

20 Температура: 25 °С

Поток: 0,5 мл/мин

Градиент: А:В 95:5(0 мин)-10-45:55(5 мин)-4-10:90(3 мин)-0,1-95:5 (7,9 мин)

Обнаружение: 210 нм

Образцы растворяли в смеси MeCN:вода:(ТФК) = 50:50:(0,1%)

25 Время удерживания: **(8)** 11,7 мин; **(1)** 13,6 мин; **(1.Na)** 13,6 мин; **(9)** 14,7 мин;

Метод хиральной ВЭЖХ (с нормальными фазами)

- Для стадий 3-4

Колонка: Lux i-Cellulose-5 100x4,6 мм x 5 мкм

Элюент: А: n-Гексан:ИПС:ДЭА = 80:20:0,1

Поток: 0,5 мл/мин

Температура: 25 °С

Обнаружение: 230 нм

Градиент: А: 100 (25 мин)

5 Образцы растворяли в элюенте в количестве ~1 мг/мл

Время удерживания: (6) 7,1 мин; смесь (6), (6'), энантиомер (6), энантиомер (6'): 7,1 мин, 5,8 мин, 8,0 мин и 4,7 мин, соответственно.

- Для стадий 6-7

Колонка: Lux i-Amylose-1 100x4,6 мм x 5 мкм

10 Элюент: А: н-Гексан:ИПС:ТФК = 80:20:0,1

Поток: 0,5 мл/мин

Температура: 37 °С

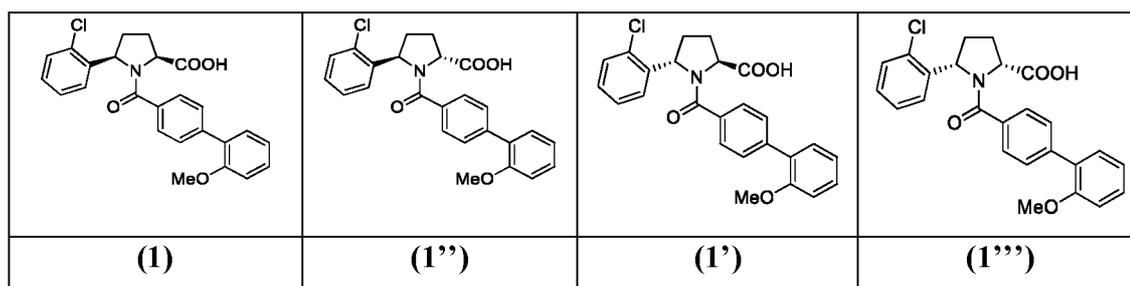
Градиент: А: 100 (30 мин)

Обнаружение: 280 нм

15 Образцы растворяли в элюенте в количестве ~0,5 мг/мл

Время удерживания: (1''') 9,8 мин; (1'') 11,5 мин; (1') 17,1 мин и (1/1.Na) 22,4 мин

Структура диастереомеров кислоты:



Пример 1: Получение соединения (1) и его натриевой соли (1.Na) в масштабе

20 **25 г**

Стадия 1: Синтез (4a) и (4b): (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(2-хлорфенил)-5-оксопентаноата и (2S)-1-трет-бутил-2-метил-5-(2-хлорфенил)-5-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата

При 0-5 °С в атмосфере азота по каплям, в течение 10 минут добавляли 39,35 г (205,5 ммоль, 1,0 экв) 1-бром-2-хлорбензола (**2**) в 34,0 мл ТГФ к перемешиваемому раствору 192 мл (211,2 ммоль, 1,02 экв.) $iPrMgCl \cdot LiCl$ в ТГФ (доступный в продаже, 1,1 М в ТГФ) в 32 мл ТГФ. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры на 30 минут, затем перемешивали в течение 1 часа при 15-25 °С. Снова охлаждали смесь до 0 °С и по каплям, в течение 100 минут добавляли раствор 50,0 г (50,0 ммоль, 1,0 экв.) метилового эфира Вос-L-пироглутаминовой кислоты (**3**) в 110 мл ТГФ при 0 °С – 5 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С до завершения реакции (1 час). За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции, поддерживая температуру ниже 5 °С, к охлажденной реакционной смеси добавляли 190 мл 10% мас. раствора лимонной кислоты (рН 3,5), затем оставляли смесь нагреваться до 20-25 °С с получением двух прозрачных слоев. Отгоняли ТГФ при 40 °С при 200-250 мбар на ротационном испарителе в течение одного часа. Оставшуюся водную фазу с желтым маслянистым веществом экстрагировали, используя 2 x 75 мл CH_2Cl_2 . Содержание воды в объединенных органических фазах (272 г) составляло 0,55% мас./мас. Из полученного раствора выпаривали примерно 100 г растворителя. К полученному концентрату добавляли 100 г CH_2Cl_2 и удаляли в вакууме (500 мбар при 400 °С), и снова повторяли указанный прием. В общей сложности из продукта удаляли 3 x 100 г растворителя с получением содержания воды <0,01% мас./мас. Для определения содержания полученного раствора (151 г) выпаривали 1,315 г (1 мл) с получением 603 мг маслянистого вещества. Расчетный выход: 94% (69,2 г); Чистота по ВЭЖХ: 59,6 а% (**4b**) и 28,9 а% (**4a**).

Стадия 2: Синтез (5): (S)-метил-5-(2-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилата

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл в атмосфере азота загружали 90,0 мл (133,2 г, 1168 ммоль, 6,0 экв.) ТФК и 245 мл сухого CH_2Cl_2 . Охлаждали раствор до 0-10 °С, затем, поддерживая указанную температуру, добавляли 69,2 г (194 ммоль, 1,0 экв.) неочищенной смеси (**4a**) и (**4b**) (ВЭЖХ: 59 а% (**4b**)), растворенной в 61 мл (81 г) CH_2Cl_2 (в виде 151 г раствора, полученного по реакции Гриньяра), в течение 30 минут. Полученную желтую смесь оставляли нагреваться

до 20-25 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и отслеживали по ВЭЖХ. Смесь постепенно становилась темнее. После завершения реакции (24 часа перемешивания) добавляли 274 мл насыщенного раствора Na_2CO_3 (полученного из 56,5 г, 533 ммоль Na_2CO_3 и 257 г деионизированной воды) при 20-
 5 25 °С (температура не повышалась). Значение рН стало 7-8. Отделяли органическую фазу; экстрагировали водную фазу, используя 50 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы выпаривали (при 40 °С в вакууме) с получением 38,46 г пурпурного маслянистого вещества CH_2Cl_2 (**5**) (выход 83%). Чистота по ВЭЖХ: 94,0 а%.

10 **Стадия 3: Синтез смеси (6) и (6'): (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата и (2S,5S)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата**

Все реакции проводили в инертной атмосфере.

Смесь «А» – Получение $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$. В стеклянную колбу загружали 6,23 г (164,6 ммоль, 1,25 экв.) NaBH_4 и 157 мл сухого CH_2Cl_2 . Охлаждали суспензию до 0 °С и
 15 при указанной температуре добавляли 28,25 мл (29,66 г, 493,8 ммоль, 3,75 экв.) AcOH . Наблюдали интенсивное выделение газа. Оставляли реакционную смесь нагреваться до 20 °С и перемешивали при указанной температуре в течение 15 минут, затем снова охлаждали до 0-5 °С.

*Раствор «В» – Получение раствора (**5**).* Добавляли 30,1 мл (31,6 г, 526,8 ммоль, 4,0 экв.) AcOH к охлажденному (0-5 °С) раствору 31,3 г (131,7 ммоль, 1,0 экв.) соединения (**5**) (выделенного) в 31 мл сухого CH_2Cl_2 .

Поддерживая температуру в пределах 0-5 °С, добавляли раствор «В» (1,0 экв. (**5**) и 4,0 экв. AcOH в CH_2Cl_2) к смеси «А» (1,25 экв. $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ в CH_2Cl_2) в течение 45 минут. Параллельно добавляли также 125 мл сухого CH_2Cl_2 к смеси «В», чтобы она
 25 оставалась пригодной для перемешивания. Полученный коричневатый раствор перемешивали при 0-5 °С в течение 24 часов и отслеживали по ВЭЖХ. Поддерживая температуру ниже 10 °С, к реакционной смеси добавляли 200 мл насыщенного раствора Na_2CO_3 , доводя рН с 4 до 7 (интенсивное выделение газа). Разделяли полученные слои, водный слой экстрагировали 50 мл CH_2Cl_2 .

Объединенные органические слои выпаривали в вакууме при 40 °С на ротационном испарителе. Выход: 98,3% (31,05 г смеси **(6)** и **(6')**, 129,5 ммоль) коричневого маслянистого вещества. Чистота по ВЭЖХ: 73,8 а% соединения **(6)** (д.о.: 84/16).

Стадия 4: Кристаллизация гидрохлоридной соли (6.HCl) – гидрохлорида (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата

В инертной атмосфере растворяли 27,5 г (114,7 ммоль) **(6)** и **(6')** (ВЭЖХ 73,8 а% **(6)**; д.о.: 84/16) в 25 мл (1 об.) ИПС. Полученный раствор (поддерживая температуру ниже 15 °С) добавляли к смеси 13,15 г HCl в ИПС (содержание HCl: 4,99 г, 137 ммоль, 1,19 экв.) и 3 мл ИПС. Прекращали добавление на половине, поскольку смесь становилась слишком плотной. Чтобы ее разбавить, добавляли 28 мл iPrOAc, затем продолжали добавление. Охлаждали смесь до 0-5 °С, перемешивали в течение 20 минут, затем фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали 4 x 14 мл холодного iPrOAc и сушили в вакууме при 30 °С. Полученное белое твердое вещество (19,3 г) имело 94 а% по ВЭЖХ. Поэтому полученную соль (19,3 г) очищали в суспензии с 58 мл горячего ИПС. После охлаждения до 0-5 °С и перемешивания в течение 30 минут фильтровали смесь, промывали 2 x 10 мл холодного ИПС и сушили в вакууме при 30 °С. Выход: 51,5% (16,3 г) белого твердого вещества **(6.HCl)**. Чистота по ВЭЖХ: 99,9 а%; хиральная чистота по ВЭЖХ: 99,9 а%.

Стадия 5: Синтез метилового эфира (9): (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата

Раствор «А»: В инертной атмосфере суспендировали 27,47 г (120,4 ммоль, 1,0 экв.) 2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты **(8)** в 137 мл сухого толуола, затем добавляли 425 мкл (0,05 экв.) ДМФА. Добавляли 9,6 мл (156,4 ммоль, 1,3 экв.) SOCl₂ при 20-25 °С. Полученную суспензию нагревали до 50 °С и перемешивали при указанной температуре в течение 24 часов с получением 2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонилхлорида **(7)**. Суспензия становилась желтым раствором. Контроль: ВЭЖХ

Смесь «В»: Суспендировали 26,7 г (96,79 ммоль, 0,9 экв.) (**6.HCl**) в 81 мл толуола в инертной атмосфере. К полученной суспензии добавляли 80,27 г (581 ммоль, 5,4 экв.) K_2CO_3 , растворенного в 72 мл воды, при 10 °С.

Через 20 минут перемешивания добавляли раствор «А» к смеси «В», поддерживая температуру в пределах 0-10 °С. Оставляли реакционную смесь нагреваться до 20-25 °С и перемешивали в течение ночи. Разделяли слои, экстрагировали водную фазу 20 мл толуола, промывали объединенную органическую фазу 20 мл насыщенного раствора NaCl. Выход: 95% (41,38 г) (**9**). Чистота по ВЭЖХ: 97 а% при 254 нм. В виде раствора в толуоле массой 186 г.

10 **Стадия 6: Синтез соединения (1): (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты**

В инертной атмосфере растворяли раствор 9,3 г (232,57 ммоль, 4,0 экв.) NaOH в 65 мл воды и добавляли 185 мг (0,58 ммоль, 0,01 экв.) ТВАВ к 26,16 г (58,14 ммоль, 1,0 экв., 91,23 г раствора) соединения (**9**) (при 20-25 °С) в толуоле. Затем перемешивали смесь при 20-25 °С в течение 18 часов и отслеживали по ВЭЖХ (получение образца: 20 мкл реакционной смеси добавляли к 100 мкл толуола и 200 мкл 2 М HCl, отделяли органическую фазу и выпаривали).

Выделение продукта: К полученной смеси добавляли 23 мл (268 ммоль) конц. HCl для доведения до pH 1. Разделяли слои, экстрагировали водную фазу, используя 26 мл толуола, промывали объединенную органическую фазу 2 x 30 мл насыщ. раствора NaCl. Удаляли воду из органической фазы с помощью насадки Дина-Старка (температура масла 130 °С). Концентрированный толуольный раствор (1 объем относительно содержания (**1**)) добавляли к 8 объемам циклогексана, затем перемешивали смесь при 20-25 °С в течение 4 часов и фильтровали. Выход: 88% (22,2 г) аморфного (**1**). Чистота по ВЭЖХ: 95,9 а%. Хиральная чистота по ВЭЖХ: 97,4 а%. Содержание воды: 0,14% мас./мас.

Стадия 7: Получение натриевой соли (1.Na): (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия

Способ А: В инертной атмосфере растворяли 25 г (57,35 ммоль, 1,0 экв.) соединения **(1)** в 75 мл сухого MeOH. Полученный раствор охлаждали до 20-25 °С, затем добавляли 13,1 мл раствора NaOMe (содержащего 3,09 г, 57,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (25% мас.). (Температура повышалась до 32 °С). После перемешивания в течение 1,5 часа при комнатной температуре выпаривали раствор в вакууме при 40 °С с получением 25,6 г белого аморфного вещества. Выход: 97% (25,6 г) **(1.Na)**. Чистота по ВЭЖХ: 96,6 а% (при 210 нм). Хиральная чистота по ВЭЖХ: 99,5 а%.

Способ В (замена растворителя): В инертной атмосфере растворяли 10 г (22,94 ммоль, 1,0 экв.) соединения **(1)** в 30 мл сухого MeOH. Полученный раствор охлаждали до 20-25 °С, затем добавляли 5,25 мл раствора NaOMe (содержащего 1,24 г, 22,94 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (25% мас.) (температура повышалась до 32 °С). После перемешивания в течение 1,5 часа при комнатной температуре добавляли 240 мл ИПС (MeOH:ИПС=1:8) и подвергали полученную суспензию замене растворителя ($T_{\text{масла}}=95\text{ °С}$, при $T_{\text{масла}}=50\text{ °С}$ смесь становилась прозрачным раствором). Концентрированный раствор (8 об., он становился мутным) охлаждали до 20-25 °С, затем фильтровали. Выход: 92% (9,7 г) **(1.Na)**. Чистота по ВЭЖХ: 95,2 а% (при 210 нм). Хиральная чистота по ВЭЖХ: 97,5 а%.

Пример 2: Получение гидрохлоридной соли (6.HCl) в масштабе 400 г

Стадия 1: Синтез (4a) и (4b): (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(2-хлорфенил)-5-оксопентаноата и (2S)-1-трет-бутил-2-метил-5-(2-хлорфенил)-5-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата

В атмосфере азота в стеклянный реактор объемом 20 л загружали 5100 мл (5,610 моль, 1,05 экв) $iPrMgCl.LiCl$ в ТГФ (доступный в продаже, 1,1 М в ТГФ) и 820 мл сухого ТГФ. Охлаждали смесь до 0-5 °С, затем к раствору $iPrMgCl.LiCl$ по каплям, в течение 45 минут добавляли 1043,6 г (5,451 ммоль, 1,02 экв.) 1-бром-2-хлорбензола **(2)**, растворенного в 910 мл сухого ТГФ, поддерживая температуру ниже 10 °С. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры на 30 минут, затем перемешивали в течение 1 часа при 15-25 °С. За ходом реакции следили с помощью ГХ (получение образца: 200 мкл реакционной смеси добавляли в смесь

500 мкл насыщ. NaCl и 500 мкл ТГФ, отделяли и использовали органическую фазу как есть).

По завершении реакции снова охлаждали смесь до 0-5 °С в течение 30 минут и по каплям, в течение 90 минут добавляли раствор 1,30 кг (5,344 ммоль, 1,0 экв.) метилового эфира Вос-L-пироглутаминовой кислоты (**3**) в 2880 мл сухого ТГФ при 0 °С – 5 °С. Перемешивали полученную смесь при 0 °С до завершения реакции (1-2 часа). За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ. По завершении реакции, поддерживая температуру ниже 15 °С, к охлажденной реакционной смеси добавляли 5470 мл 10% мас. раствора лимонной кислоты (из смеси 600 г моногидрата лимонной кислоты и 5,4 л деионизированной воды) для доведения рН с 12 до 4, затем оставляли смесь нагреваться до 20-25 °С с получением двух прозрачных слоев. Отгоняли ТГФ (~8,3 л) при 35-40 °С (внутренняя температура, а температура термостата составляла 50 °С) под вакуумом 150-250 мбар в течение 4 часов. Оставшуюся водную фазу с желтой маслянистой жидкостью охлаждали до 20-25 °С, затем экстрагировали 2 x 2,4 л CH₂Cl₂. Содержание воды в объединенных органических фазах (~6 л) составляло 0,74% мас./мас. Для уменьшения содержания воды удаляли 5 x 1,5 л CH₂Cl₂ (каждый раз после отгонки 1,5 л CH₂Cl₂ его заменяли свежим CH₂Cl₂) при 30-35 °С под вакуумом 550-600 мбар в течение 5 часов. Содержание воды становилось 0,2% мас./мас. Для определения содержания полученного раствора объемом 4,61 л (5650 г) выпаривали 51 мл (63 г) с получением 18,9 г желтого маслянистого вещества. Расчетный выход: 89% (1693,4 г, 4,75 моль) в виде раствора: 4,61 л (5650 г) в CH₂Cl₂. Чистота раствора по ВЭЖХ: 39,6 а% (**4b**), 15,9 а% (**4a**).

25 **Стадия 2: Синтез (5): (S)-метил-5-(2-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилата**

В атмосфере азота в стеклянный реактор объемом 20 л загружали 5,2 л сухого CH₂Cl₂ и 2268 мл (3356 г, 29,43 ммоль, 6,0 экв.) ТФК. Охлаждали раствор до 0-10 °С, затем, поддерживая указанную температуру, добавляли 4,2 л (5556 г, содержание 1745 г, 4,91 моль, 1,0 экв.) неочищенной смеси (**4a**) и (**4b**) в виде раствора CH₂Cl₂, полученного по реакции Гриньяра (на стадии 1), в течение 70

минут. Полученную желтую смесь оставляли нагреваться до 20-25 °С (на 40 мин) и перемешивали при комнатной температуре (в течение 21 часа), и отслеживали по ВЭЖХ. Смесь постепенно становилась темнее. По завершении реакции (21 час перемешивания) добавляли 6,6 л насыщенного раствора Na₂CO₃ (из смеси 1540 г Na₂CO₃ и 7,0 л деионизированной воды) при 20-25 °С (температура не повышалась) для доведения pH с 1 до 7,5 – 8,0 (это заняло 90 минут). Отделяли органическую фазу, водный слой экстрагировали 1,0 л CH₂Cl₂. Содержание воды в объединенных органических фазах (10,1 л) составляло 0,22% мас./мас. Полученный органический раствор концентрировали до 3,9 л и объединяли с 1,0 л сухого CH₂Cl₂, использованного для промывания реактора для удаления остатка продукта. Выход определяли посредством выпаривания небольшого образца при 40 °С в вакууме (образец массой 35,8 г содержал 6,9 г продукта). Расчетный выход: 89% (1041 г) (5). Чистота по ВЭЖХ: 66,7 а%.

Стадия 3: Синтез смеси (6) и (6'): (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата и (2S,5S)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата

Все реакции проводили в инертной атмосфере.

Смесь «А» – Получение NaB(OAc)₃H. В стеклянный реактор объемом 20 л загружали 5,17 л сухого CH₂Cl₂ и 165,7 г (4,38 ммоль, 1,25 экв.) NaBH₄. Полученную белую суспензию охлаждали до 0-5 °С и при указанной температуре добавляли 789 г (751 мл, 14,02 моль, 3,75 экв.) AcOH в течение 30 минут. Наблюдали интенсивное выделение газа. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 20 °С и перемешивали в течение 10 часов, полученную белую суспензию охлаждали до 0-5 °С в течение 1 часа.

Раствор «В» – Получение смеси AcOH и (5) В стеклянную колбу объемом 10 л загружали 918 г (3,86 моль с поправкой на 3,5 ммоль (80% по ВЭЖХ), 1,0 экв.) (5) в растворе в CH₂Cl₂ (2,0 л (2502 г)) и 3800 мл сухого CH₂Cl₂. Охлаждали смесь до 0-5 °С и добавляли 841,7 г (802 мл, 14,01 моль, 4,0 экв.) AcOH.

Поддерживая температуру в пределах 0-5 °С, добавляли раствор «В» (1,0 экв. (5) и 4,0 экв. AcOH в CH₂Cl₂) к смеси «А» (1,25 экв. NaB(OAc)₃H в CH₂Cl₂) в течение 1,5

часа. Полученный коричневато-пурпурный раствор перемешивали при 0-5 °С и контролировали по ВЭЖХ. Через 13 часов перемешивания при 0-5 °С количество исходного материала составляло менее 3 а%, реакцию смесь подвергали выделению продукта. Значение рН смеси составляло ~4. Реакционную смесь **(6) и (6')** (12,0 л) извлекали из реактора и поддерживали при температуре ниже 10 °С. В стеклянный реактор объемом 20 л загружали 5,0 л насыщ. раствора Na₂CO₃. Поддерживая температуру ниже 15 °С (в течение 2 часов) добавляли 12,0 л раствора реакционной смеси **(6) и (6')** к насыщ. раствору Na₂CO₃. Наблюдали интенсивное образование газа и пены. После добавления рН составлял 7. Для доведения рН до 7-8 потребовалось еще 400 мл насыщ. раствора Na₂CO₃. После корректировки рН перемешивали смесь в течение 20 минут. Разделяли полученные два слоя, водную фазу экстрагировали 1 л CH₂Cl₂. Объединенный органический слой (~10,5 л) выпаривали в вакууме (600 мбар) при 40 °С (термостат: 50 °С, внутренняя температура 30-33 °С). Выход: 91% (834,8 г неочищенной смеси **(6) и (6')** в 4713 г раствора в CH₂Cl₂). Чистота по ВЭЖХ: 74 а% соединения **(6)** (д.о. 88/12).

Стадия 4: Кристаллизация гидрохлоридной соли **(6.HCl) – гидрохлорида **(2S,5R)**-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата**

В инертной атмосфере 4,1 г раствора CH₂Cl₂ (содержащего 1720 г **(6) и (6')**) подвергали замене растворителя на 2-пропанол. T_{реакции}: 15-40 °С, P: 100-600 мбар в течение 4 часов, с получением 3822 мл раствора. Затем в стеклянный реактор объемом 20 л загружали 1950 мл ИПС (охлажденного до температуры ниже 5 °С) и 850 мл (822 г, содержание 287 г, 7,89 моль, 1,1 экв. HCl) HCl в растворе в ИПС. Охлаждали смесь до 0-5 °С и к полученной смеси добавляли 3,822 кг (содержание 1,719 кг, 7,17 моль, 1,0 экв. **(6) и (6')**) в ИПС в течение 1 часа. Полученный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником (72 °С в течение 1 часа), перемешивали при указанной температуре в течение 10 минут и снова охлаждали до 20-25 °С (в течение 2 часов), затем добавляли 1,72 л iPrOAc. Охлаждали смесь до -5 °С в течение 2,5 часа. В смесь вносили затравку при 60 °С и при 34 °С. После перемешивания в течение ночи при -5 °С брали образец: приблизительно 10 мл смеси содержали 220 мг осадка, что означает общий выход соли 192 г.

Реакционную смесь (суспензию) оставляли перемешиваться при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ еще на 20 часов, но, по результатам анализа образца, выход соли составил лишь 271 г. Для увеличения выхода удаляли растворитель: удаляли 5160 мл растворителя при $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 50-100 мбар. К остатку добавляли 1750 мл (1 об.) $i\text{PrOAc}$ и охлаждали суспензию до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, и перемешивали в течение 17 часов. По результатам анализа образца, выход влажного материала составлял 900 г. Проводили фильтрование на стеклянном фильтре G3, промывая 2 x 1 л ИПС: $i\text{PrOAc}$ = 1:1, 2 x 0,5 л $i\text{PrOAc}$. Влажная масса: 822 г, высушивали при $20\text{-}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 200-300 мбар в течение ночи. Выход: 21% (480 г) розоватого твердого вещества (**6.HCl**) после продолжительной сушки. Чистота по ВЭЖХ: 96,1 а%; хиральная ВЭЖХ: э.и.: 99,9%, д.о.: 96,3/3,5.

Перекристаллизация (**6.HCl**): В стеклянную колбу объемом 2 л с магнитной мешалкой загружали 1500 мл ИПС, который нагревали до $67\text{ }^{\circ}\text{C}$. При указанной температуре добавляли 478,6 г (**6.HCl**), нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 50 минут. По достижении $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (раствора) оставляли смесь остывать до $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ на 80 минут. Полученную суспензию фильтровали, промывали 200 мл ИПС и сушили в вакууме при $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Высушенный продукт: 398 г белого твердого вещества (**6.HCl**). Чистота по ВЭЖХ: 99,5 а% (д.о.: 99,5 а%). Хиральная чистота по ВЭЖХ: 98,9 а% (д.о.: 98,9/1,1).

Пример 3: Получение гидрохлоридной соли (**6.HCl**) в масштабе 350 г

20 **Стадия 4: Кристаллизация гидрохлоридной соли (**6.HCl**) – гидрохлорида (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата**

В инертной атмосфере раствор (**6 и 6'**) (1174 г неочищенной смеси (**6 и 6'**) в 3404 г CH_2Cl_2 ; ВЭЖХ: 64,9 а% (**6**)) подвергали замене растворителя с CH_2Cl_2 на $i\text{PrOAc}$ посредством перегонки при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в вакууме (200-400 мбар) с получением 1378 г (содержание 1174 г **6 и 6'**) раствора (растворитель $i\text{PrOAc}$). Затем в стеклянный реактор объемом 5 л с механической мешалкой загружали 996 г (904 мл, содержание 199,2 г, 5,457 моль, 1,1 экв. HCl) HCl в растворе в $i\text{PrOAc}$ и 290 мл сухого MeOH . Охлаждали смесь до $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и к полученной смеси добавляли 1378 г (содержание 1174 г, 4,897 моль, 1,0 экв.) неочищенной смеси (**6 и 6'**) в $i\text{PrOAc}$ в

течение 1 часа. (Соотношение растворителей в конце: MeOH:iPrOAc = 1:4). В полученный раствор вносили затравку, и он превращался в суспензию. Полученную суспензию перемешивали при 0-5 °С в течение ночи (18 часов), затем отфильтровывали. После фильтрования на стеклянном фильтре G3 и промывания 3 x 470 мл холодной смеси MeOH:iPrOAc = 1:4 получали влажную массу 458 г. После сушки при 30 °С при 200-300 мбар в течение 2 часов получали 392,7 г белого твердого вещества (**6.HCl**). Чистота по ВЭЖХ: 96,0 а% (д.о.: 98,4/1,6). Хиральная чистота по ВЭЖХ: 98,0 а% (д.о.: 98,4/1,6).

Перекристаллизация (**6.HCl**): При 20-25 °С в стеклянную колбу объемом 5 л с механической мешалкой загружали 785 мл (2 об.) смеси MeOH:iPrOAc = 1:4, затем добавляли 392,7 г (**6.HCl**), нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 30 минут. По достижении 80 °С (раствора) перемешивали смесь при указанной температуре в течение 10-15 минут, затем охлаждали до 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 минут фильтровали суспензию и промывали 2 x 225 мл холодной смеси MeOH:iPrOAc = 1:4. Получали влажную массу: 398 г, которую сушили в вакууме (200-300 мбар) при 30 °С в течение ночи с получением 341,4 г белого твердого вещества (**6.HCl**). Чистота по ВЭЖХ: 97,8 а% (д.о.: 98,9/1,1). Хиральная чистота по ВЭЖХ: 98,7 а% (д.о.: 98,8/1,2 а%).

Пример 4: Синтез метилового эфира (9) – альтернативная стадия сочетания
5'

Стадия 5': Синтез метилового эфира (9): (2S,5R)-метил-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата

Смесь «А»: Суспендировали 4,34 г (15,71 ммоль, 1,0 экв.) (**6.HCl**) в 22 мл (5 об.) сухого iPrOAc в инертной атмосфере. К полученной суспензии добавляли 3,3 мл (23,57 ммоль, 1,5 экв.) ТЭА (содержание воды: 0,05%) и перемешивали полученную белую суспензию (смесь «А») при комнатной температуре в течение 1 часа.

Раствор «В»: В круглодонной колбе объемом 100 мл в инертной атмосфере суспендировали 3,59 г (15,71 ммоль, 1,0 экв.) (**8**) в 22 мл (5 об.) сухого iPrOAc. К

полученной суспензии добавляли 4,4 мл (31,42 ммоль, 2,0 экв.) ТЭА (содержание воды: 0,05%). К полученной суспензии по каплям, в течение 2 минут добавляли 20,00 г 50% мас. раствора ТЗР/EtOAc (31,42 ммоль, 2,0 экв., 10,00 г ТЗР), поддерживая температуру в пределах 20-25 °С во время добавления. Полученный опалесцирующий раствор «В» перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

Через 1 час перемешивания добавляли раствор «В» к смеси «А» при комнатной температуре, затем перемешивали в атмосфере азота в течение ночи и контролировали по ВЭЖХ. Затем гасили реакционную смесь, используя 90 мл воды, поддерживая температуру ниже 20 °С. После разделения фаз промывали органическую фазу 80 мл воды (рН=1-2) и 2 x 40 мл 5% раствора Na₂CO₃ (рН=10).

К полученному раствору в iPrOAc добавляли 15 мл толуола, затем его концентрировали в вакууме при 40 °С. К полученному концентрату добавляли 14 мл толуола, затем снова концентрировали. После концентрирования до 12,0 г содержание iPrOAc в полученном растворе составляло: 1,5%. Полученный толуольный раствор (9) использовали далее на стадии б гидролиза без выделения, предполагая 100% выход для реакции сочетания.

Пример 5: Свойства натриевой соли (1.Na)

5.1. Растворимость в воде

Цель. В своей кислотной форме соединение (1) слабо растворимо в воде. Проводили анализы растворимости для определения того, обладают ли соли соединения (1) улучшенными свойствами с данной точки зрения.

Метод. Растворимость в воде исследовали в соответствии со следующим описанием. 150 мг исследуемых материалов (1), (1.Na) и (1.K) переносили в стеклянный флакон и добавляли 1,0 мл деионизированной воды, в течение 5 минут применяли циклы перемешивания на вортексе и ультразвуковой обработки. Затем проверяли рН и доводили до диапазона рН=9,0-10,0, осторожно добавляя 2 М

водный раствор NaOH для **(1)** и **(1.Na)** или KOH для **(1.K)**. Затем проводили несколько циклов перемешивания на вортексе и ультразвуковой обработки в течение 30 минут. Доводили pH до диапазона pH=7,2-7,6, осторожно добавляя водные растворы NaOH или KOH, или HCl. Циклы перемешивания на вортексе и ультразвуковой обработки, а также корректировки pH повторяли до стабилизации pH в диапазоне pH=7,2-7,6. Затем центрифугировали суспензии при 3000 об./мин и отфильтровывали надосадочный раствор через мембранный фильтр. Полученный фильтрат разбавляли ДМСО в 1000 раз и анализировали методом ВЭЖХ относительно стандартного раствора с известной концентрацией. Полученные данные представлены в следующей таблице.

Результаты. Сравнение данных растворимости натриевой соли **(1.Na)** со свободной кислотой **(1)** и калиевой солью **(1.K)**:

	Собственный pH	Максимальная растворимость при pH 7,4 (мг/мл)
Свободная кислота (1)	5	> 64
Натриевая соль (1.Na)	7	129
Калиевая соль (1.K)	7	87

Подтверждено, что растворимость **(1.Na)** в воде составляет ~130 мг/мл.

Полученные выше результаты демонстрируют неожиданное увеличение стабильности в воде натриевой соли **(1.Na)** по сравнению со свободной кислотой **(1)** и калиевой солью **(1.K)**. В частности, растворимость натриевой соли **(1.Na)** увеличена в 2 раза по сравнению со свободной кислотой **(1)**, и в 1,5 раза по сравнению с калиевой солью **(1.K)**. Улучшение растворимости в воде является преимуществом для увеличения скорости растворения и биодоступности и особенно важно для составления композиций в воде с высокими концентрациями, таких как лекарственные формы, используемые для исследований максимально переносимой дозы у животных.

5.2. Стабильность

Цель. Проводили исследования принудительной деградации для определения соответствующей стабильности кислотной формы (**1**) и натриевой соли (**1.Na**).

Метод.

Для определения фотолитической стабильности использовали лампу дневного света OSRAM DULUX TWIST, 23 Вт, 1600 лм, 6500 К, расположенную на расстоянии 20 см от исследуемых образцов. Получали образцы в концентрации 1 мг/мл в растворе АСN/вода (3:7 об./об.) и подвергали их действию света в закрытых стеклянных флаконах, помещенных на отражающую поверхность при комнатной температуре (примерно 22 °С).

10 Для определения термической стабильности порошки подвергали действию повышенной температуры в закрытых стеклянных флаконах, находящихся внутри термостатической печи при 115 °С.

Образцы анализировали методами ОФ-ВЭЖХ и хиральной ВЭЖХ при T₀, через 1 неделю и через 3 недели. Для анализа ОФ-ВЭЖХ образцы анализировали непосредственно из растворов, использованных для исследования стабильности. Для хиральной ВЭЖХ аликвоты выпаривали в Genevac при 40 °С и снова растворяли в подвижной фазе.

Результаты.

Условия	Время	Чистота натриевой соли (1.Na) (%)	Чистота кислоты (1) (%)
Исходная чистота	T ₀	99,3	99,3
Фотолитическая стабильность (растворы: 1 мг/мл в смеси АСN/вода (3:7))	1 неделя	98,5	96,7
	3 недели	97,0	75,9
Термическая стабильность при 115 °С (твердые)	1 неделя	99,1	88,5
	3 недели	98,9	71,4

20 Натриевая соль (**1.Na**) демонстрировала гораздо более высокую фотолитическую и термическую стабильность через 3 недели, чем свободная кислота (**1**). В частности,

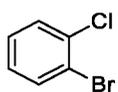
в анализе фотолитической стабильности через 3 недели кислотная форма **(1)** демонстрировала снижение чистоты на 23,6%, а чистота натриевой соли **(1.Na)** снизилась лишь на 2,3%. В анализе термической стабильности через 3 недели кислотная форма **(1)** демонстрировала снижение чистоты на 28,1%, а чистота натриевой соли **(1.Na)** снизилась лишь на 0,4%.

в растворителе, выбранном из дихлорметана, ацетонитрила, изопрпилацетата и их смесей; предпочтительно растворитель представляет собой дихлорметан.

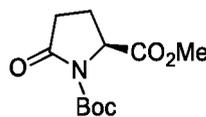
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что кислота выбрана из уксусной кислоты и трифторуксусной кислоты; предпочтительно кислота представляет собой уксусную кислоту.

6. Способ по любому из п. 4 и п. 5, отличающийся тем, что соединение (5) получают посредством:

а) осуществления реакции Кнохеля-Гриньяра между соединением (2) и соединением (3):

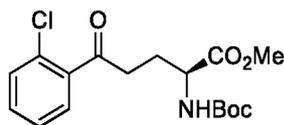


(2)

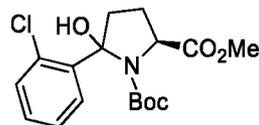


(3)

15 в присутствии изопрпилмагнийхлорида и хлорида лития, после чего реакцию гасят, добавляя водный раствор, содержащий кислоту, что приводит к получению смеси соединений (4a) и (4b):



(4a)



(4b)

и

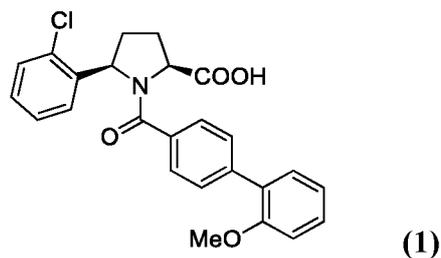
20 б) приведения в контакт смеси соединений (4a) и (4b), полученной на стадии а), с кислотой, предпочтительно трифторуксусной кислотой или хлористоводородной кислотой,

в растворителе, выбранном из дихлорметана, метанола, изопрпилового спирта и их смесей, предпочтительно в дихлорметане,

при температуре от 0 °С до 25 °С,

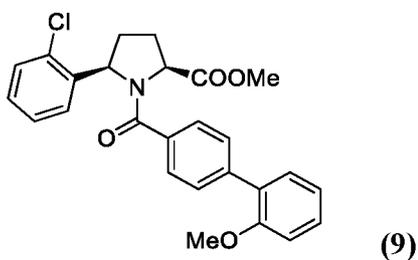
25 с получением соединения (5).

7. Способ получения (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (1):

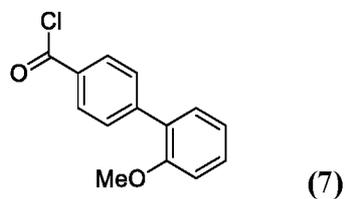


включающий:

- a) способ по любому из пп. **1 – 6**, обеспечивающий получение соединения **(6.HCl)**;
- 5 b) получение метилового эфира **(9)** из соединения **(6.HCl)**, полученного на стадии а),



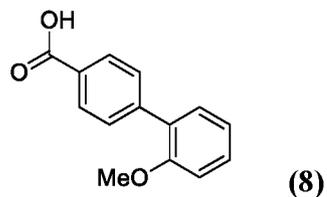
b1) посредством ацилирования соединения **(6.HCl)** соединением **(7)**:



10 в присутствии карбоната калия, в смеси толуола и воды в качестве растворителя,

или

b2) посредством связывания соединения **(6.HCl)** соединением **(8)**:

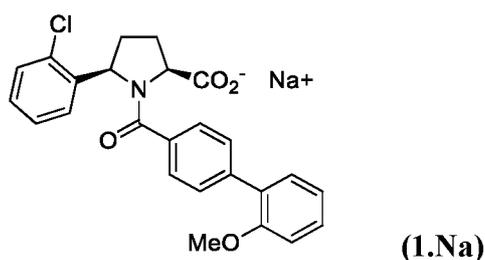


15 в присутствии основания и агента, активирующего кислоту;

и

с) омыления метилового эфира **(9)** в присутствии гидроксида натрия и бромида тетра-*n*-бутиламмония (ТВАВ) в смеси толуола и воды в качестве растворителя с получением аморфного кислотного соединения **(1)**.

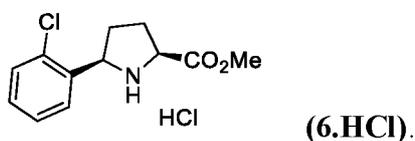
8. Способ получения (2*S*,5*R*)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилата натрия **(1.Na)**:



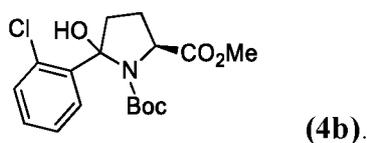
включающий:

- а) способ по п. 7, обеспечивающий получение кислотного соединения **(1)**; и
 б) стадию получения натриевой соли, включающую приведение в контакт кислотного соединения **(1)**, полученного на стадии а), с гидроксидом натрия в метаноле в качестве растворителя с получением аморфной натриевой соли **(1.Na)**.
9. Способ по п. 8, дополнительно включающий необязательную стадию с) осаждения в присутствии изопропилового спирта.

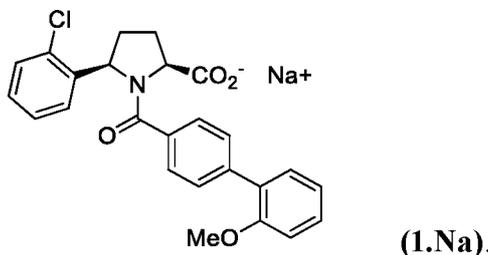
10. Гидрохлорид (2*S*,5*R*)-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилата **(6.HCl)**:



11. (2*S*)-1-Трет-бутил-2-метил-5-(2-хлорфенил)-5-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат **(4b)**:



12. (2S,5R)-5-(2-Хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (**1.Na**):



13. Фармацевтическая композиция, содержащая (2S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (**1.Na**) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.
14. (2S,5R)-5-(2-Хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (**1.Na**) для применения в качестве лекарственного средства.
- 10 15. (2S,5R)-5-(2-Хлорфенил)-1-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)пирролидин-2-карбоксилат натрия (**1.Na**) для применения при лечении и/или предотвращении воспаления.