

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391064** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.08

(51) Int. Cl. **C07D 207/48** (2006.01)
C07C 63/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.06

(54) **СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

(31) **2015885.3**

(32) **2020.10.07**

(33) **GB**

(86) **PCT/GB2021/052580**

(87) **WO 2022/074385 2022.04.14**

(71) Заявитель:
**ИНФЕКС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:

**Уилкинсон Эндрю, Купер Иан, Опп
Дэвид, Финлэйсон Джонатан, Бант
Адам, Киркхэм Джеймс, Лит Дэвид,
Блейдс Кевин (GB)**

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

(57) Изобретение относится к синтезу соединений, которые можно использовать для лечения бактериальных инфекций в сочетании с другими антибактериальными средствами, и более конкретно, в сочетании с классом антибактериальных средств, известных как карбапенемы. Соединения, полученные с помощью новых способов по настоящему изобретению, являются ингибиторами ферментов и, более конкретно, являются ингибиторами металло-β-лактамаз.

A1

202391064

202391064

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577411EA/081

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Настоящее изобретение относится к синтезу соединений, которые можно использовать для лечения бактериальных инфекций в сочетании с другими антибактериальными средствами и, более конкретно, в сочетании с классом антибактериальных средств, известных как карбапенемы. Соединения, полученные с помощью новых способов по настоящему изобретению, являются ингибиторами ферментов и, более конкретно, являются ингибиторами металло- β -лактамаз.

Каждый год в Европе более 4 миллионов человек заражаются бактериальной инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, что приводит к ~37000 смертей (Public Health England). Растущая распространенность бактерий с множественной лекарственной устойчивостью ухудшила результаты лечения пациентов, увеличила продолжительность пребывания в больнице и вызвала необходимость использования «последнего варианта» и потенциально токсичных противомикробных препаратов, таких как колистин и полимиксин В. Подсчитано, что к 2050 году без вмешательства антибиотикорезистентные бактерии будут ежегодно вызывать смерть более 10 миллионов человек, что будет равносильно экономическому бремени в 100 триллионов долларов США.

В клинике устойчивые к антибиотикам грамотрицательные патогены вызывают различные инфекции, включая пневмонию, инфекции кровотока, инфекции в области хирургического вмешательства, инфекции кожи и мягких тканей, а также инфекции мочевыводящих путей. Эффективные варианты лечения этих микроорганизмов ограничены, а эмпирическая антибиотикотерапия часто неэффективна у пациентов, инфицированных грамотрицательными организмами группы патогенов ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*).

В феврале 2017 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала приоритетный список бактериальных патогенов, чтобы помочь государствам-членам сосредоточить исследования и разработки на наиболее востребованных областях. Из этих бактерий ВОЗ классифицировала следующие грамотрицательные организмы как критически приоритетные: устойчивые к карбапенемам *A. baumannii*; устойчивые к карбапенемам *P. aeruginosa*; устойчивые к карбапенемам и ESBL-продуцирующие *Enterobacteriaceae* (включая *K. pneumoniae* и *E. coli*). Следовательно, устойчивые к карбапенемам грамотрицательные бактерии были определены как критическая неудовлетворенная медицинская потребность. Механизм действия β -лактамов, таких как карбапенемы, включает ковалентное связывание с активным центром транспептидаз, связывающих пептидогликановые цепи клеточной оболочки бактерии. Это приводит к ингибированию синтеза клеточной оболочки и, в конечном итоге, к гибели клеток. Преимущество карбапенемов заключается в более широком спектре действия по

сравнению с большинством других β -лактамов, и до недавнего времени их использование не было существенно затронуто развитием резистентности.

Использование карбапенемов в качестве последней линии защиты от грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью было скомпрометировано появлением карбапенемаз из класса металло- β -лактамаз (MBL). Эти ферменты связываются с карбапенемами и расщепляют β -лактамное кольцо, что приводит к дезактивации антибиотика. Система классификации Ambler делит известные ферменты β -лактамазы на четыре класса в соответствии с аминокислотной последовательностью. β -лактамазы классов А, С и D расщепляют β -лактамы за счет транзитного связывания сериновой группы в активном центре фермента с карбонилем β -лактамного кольца. Это приводит к образованию ацилфермента и расщеплению β -лактамного кольца. Затем активированная молекула воды деацилирует промежуточное соединение ацилфермента, гидролизуя связь между серином и карбонилем, высвобождая дезактивированный β -лактам. MBL механически и структурно отделены от серин- β -лактамаз класса А, С и D. В этом случае расщепление β -лактамов происходит в одну стадию, без образования ковалентного интермедиата. MBL координируют молекулы воды и ионы цинка с остатками His, Cys и Asp в их активном центре, где молекулы воды способствуют нуклеофильной атаке и расщеплению связей внутри β -лактамного кольца. Подклассы MBL структурно различаются, при этом ферменты В1 и В3 содержат два иона цинка в активном центре и демонстрируют широкий субстратный профиль. Ферменты группы В2 основываются на одном ионе цинка и гидролизуют только карбапенемы. В клинической практике наиболее распространены MBL класса В1, включая NDM, VIM и IMP, и часто идентифицируются в составе мобильных генетических элементов.

Ранее существовавшие ингибиторы серин- β -лактамаз (эффективные против β -лактамаз класса А, С и некоторых β -лактамаз класса D по классификации Ambler) успешно восстанавливали активность многочисленных β -лактамов. Ингибиторы временно или постоянно связываются с активным центром фермента с высокой аффинностью, эффективно превосходя связывание β -лактамов. Имеющиеся на рынке комбинации β -лактама/ингибитора β -лактамаз включают амоксициллин и клавулановую кислоту (Ко-амоксиклав), и цефтазидим и авибактам (Avycaz). В настоящее время не существует ингибиторов металло- β -лактамазы (MBL) в клинической разработке или клинически доступных, что указывает на коммерческий потенциал MBLI широкого спектра действия, который восстанавливает активность карбапенемов.

Первым карбапенемом, использованным в клинической практике, был имипенем для лечения сложных микробных инфекций. Недостатком имипенема является его гидролиз в почках млекопитающих под действием дегидропептидазы I (DHPI), что требует совместного применения с ингибитором дегидропептидазы циластатином. Последующие итерации карбапенема, включая меропенем, не подвержены гидролизу DHPI из-за отсутствия метильной группы в положении 1- β карбапенемового фрагмента. Меропенем менее эффективен, чем имипенем, в отношении грамположительных

патогенов, но обладает повышенной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов и широко используется в клинике. Для борьбы с устойчивостью к карбапенемам авторы изобретения обнаружили ряд соединений, которые ингибируют ферменты металло- β -лактамазы. Соединения значительно повышают эффективность меропенема против устойчивых к лекарственным средствам бактерий при совместном применении с меропенемом. Изобретение относится, в частности, к способам получения таких соединений.

Предполагается, что другие одобренные карбапенемы также могут получить пользу от совместного применения с соединениями по изобретению. Другие одобренные в настоящее время карбапенемы включают: эртапенем, дорипенем, панипенем, биапенем и тебипенем.

До сравнительно недавнего времени бактериальные инфекции были одной из наиболее частых причин смерти, увечий и инвалидности. В течение 19 века был разработан ряд классов антибиотиков, благодаря чему успешное лечение бактериальных инфекций стало обычным делом. Однако устойчивость микроорганизмов к антибиотикам становится значительной проблемой, и многие считают, что это станет одной из самых серьезных проблем для здоровья человека. Действительно, у некоторых бактериальных патогенов множественная лекарственная устойчивость уже стала обычным явлением.

Самой большой неудовлетворенной медицинской потребностью является нехватка эффективных методов лечения грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Поэтому открытие новых антибиотиков, которые активны против перечисленных ВОЗ патогенов, вызывающих серьезную озабоченность, или лекарственных средств, которые обходят существующие механизмы бактериальной резистентности, имеет важное значение.

В WO2019/220125 и GB1916915.0 (неопубликованные) раскрыт ряд соединений, которые являются ингибиторами металло- β -лактамаз, используемых в комбинации с антибактериальными средствами для лечения бактериальных инфекций.

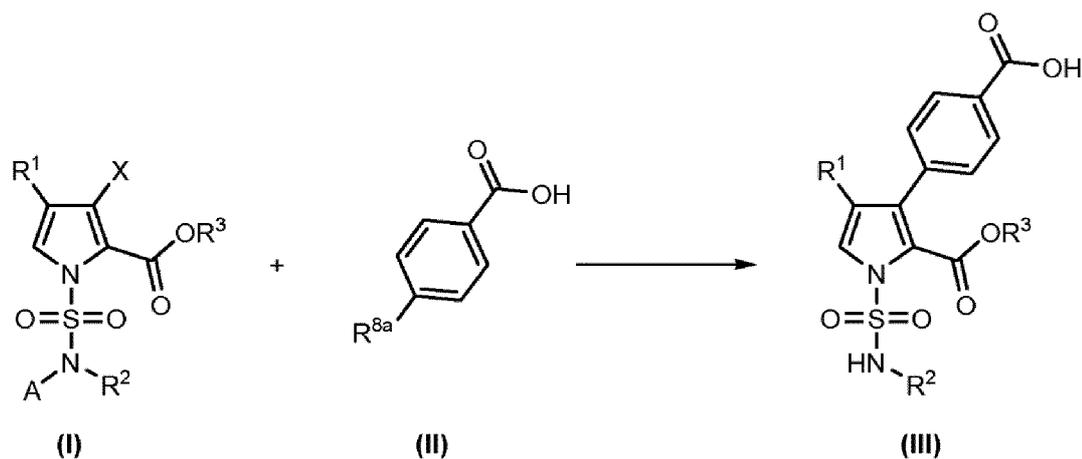
Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление альтернативных способов синтеза ингибиторов металло- β -лактамаз. Целью является предоставление способов синтеза ингибиторов металло- β -лактамаз, которые являются более масштабируемыми, обеспечивают более чистый продукт или являются более ресурсоэффективными, чем раскрытые ранее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В каждом из нижеприведенных аспектов изобретения соединения формул (I)-(XIX) могут быть в форме свободной кислоты или свободного основания, как показано, или могут быть их фармацевтически приемлемой солью.

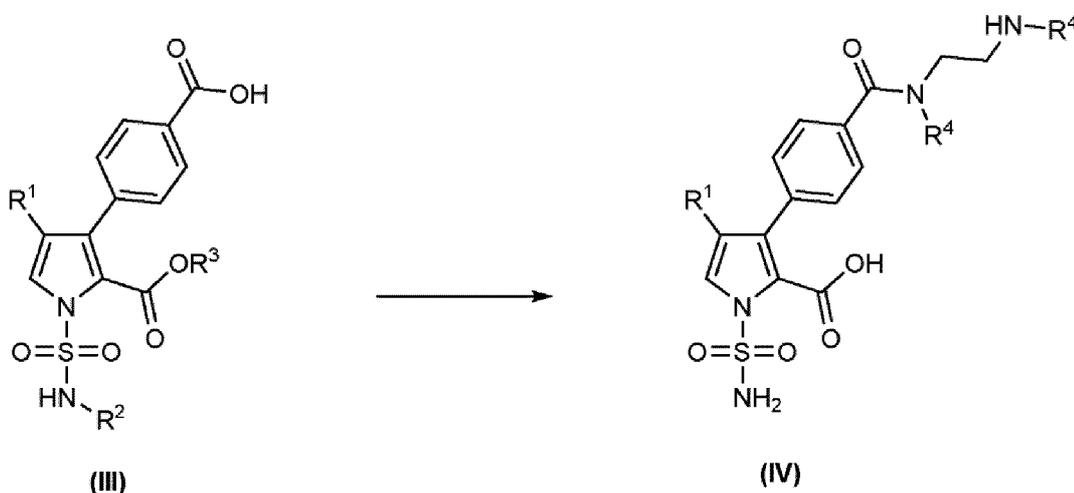
В первом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) взаимодействие соединения формулы (I) с соединением формулы (II) в присутствии Pd/C с образованием соединения формулы (III):



; и

(b) получение соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли из соединения формулы (III):



где

X независимо выбран из Cl, Br, I, N₂⁺ или OSO₂CF₃;

R¹ представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R² представляет собой защитную группу;

R³ независимо выбран из -CH₂-арила или *трет*-бутила;

каждый R⁴ независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₄ алкил;

R^{8a} представляет собой BF₃K или B(OR^{9a})₂; где или R^{9a} в каждом случае представляет собой H или C₁₋₄ алкил; или два заместителя R^{9a} вместе образуют (CR^aR^b)_n; или два заместителя R^{9a} вместе образуют -C(O)-(CR^aR^b)-N(R_c)-(CR^aR^b)-C(O)-;

R^a, R^b и R^c в каждом случае независимо выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

n имеет значение 2 или 3;

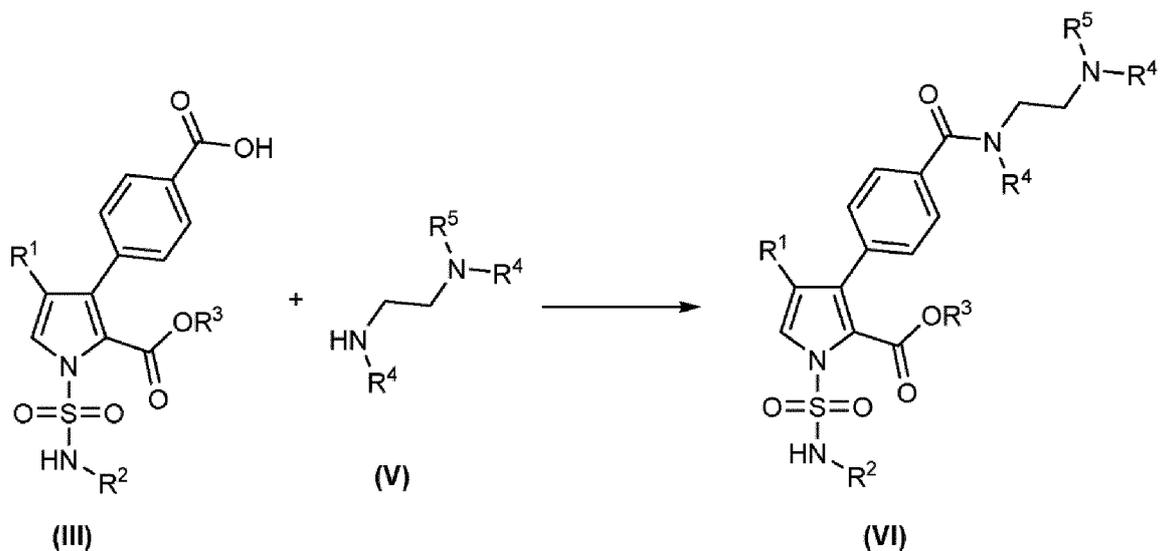
и

A представляет собой H или катион.

В некоторых вариантах осуществления стадия (b) первого аспекта может включать стадии

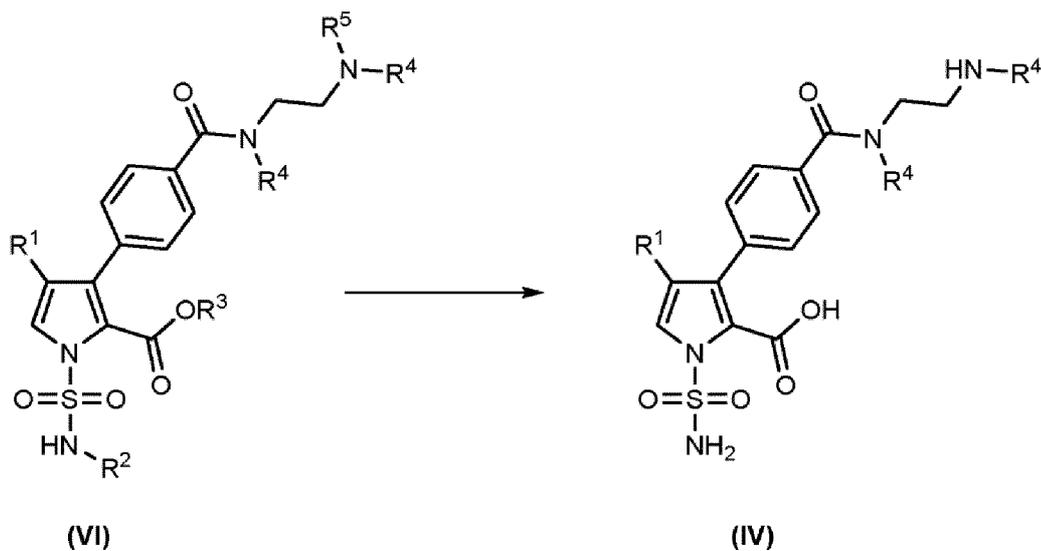
(i) взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (V) с

образованием соединения формулы (VI):



и

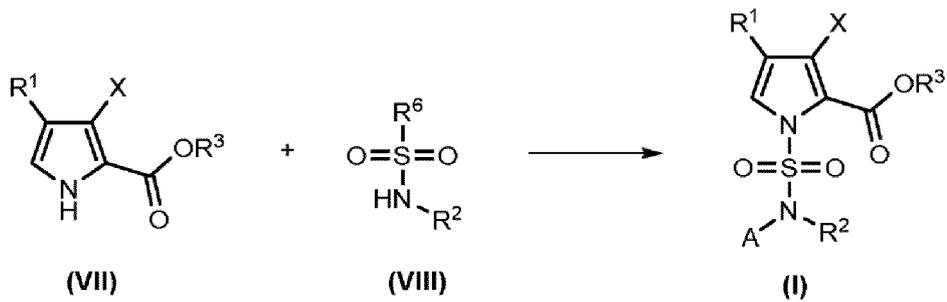
(ii) отщепления заместителей R^2 , R^3 и R^5 от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:



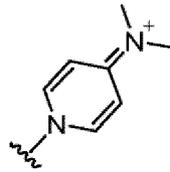
где

R^5 представляет собой защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) получают путем взаимодействия соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (I):

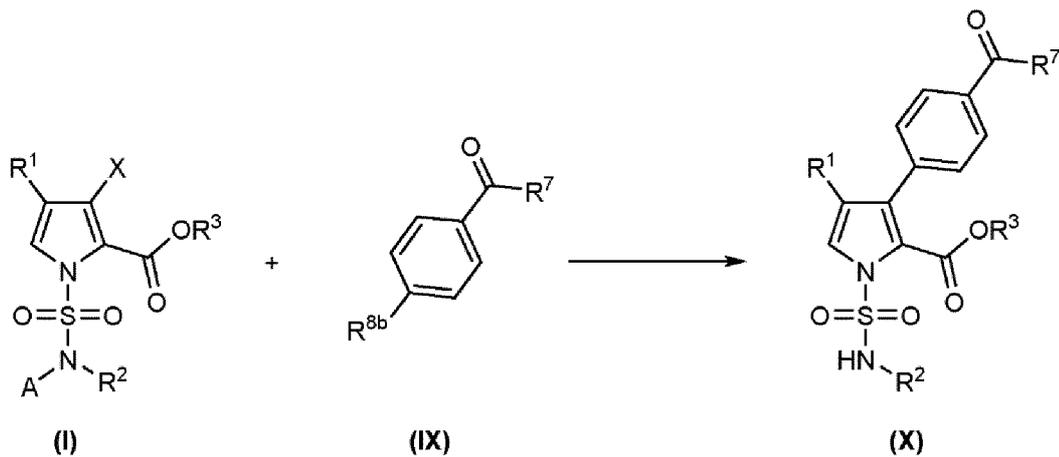


где R^6 независимо выбран из F, Cl, Br, I или

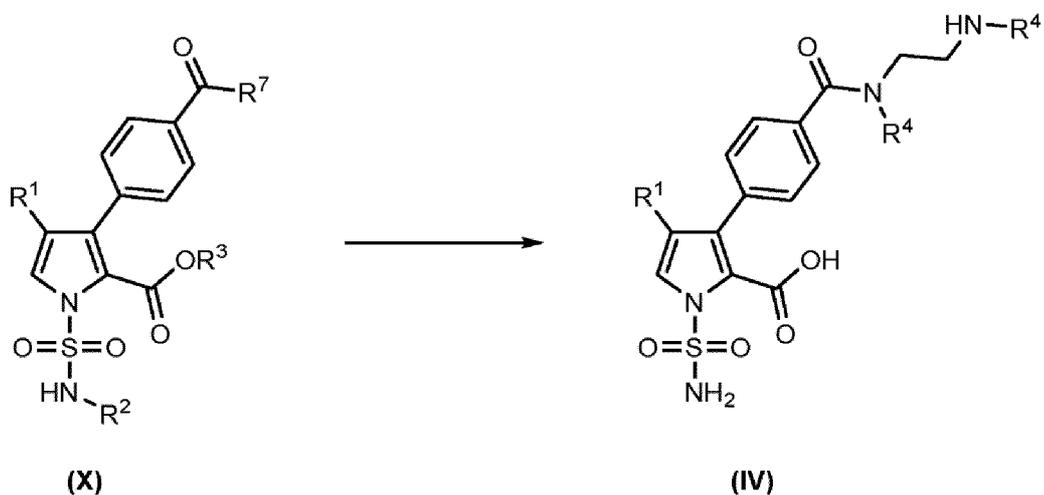


Во втором аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы **(IV)** или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) взаимодействие соединения формулы **(I)** с соединением формулы **(IX)** с образованием соединения формулы **(X)**;



(b) получение соединения формулы **(IV)** или его фармацевтически приемлемой соли из соединения формулы **(X)**:



где

X независимо выбран из Cl, Br, I или OS(O)₂CF₃;

R¹ независимо выбран из H или C₁₋₄ алкила;

R² представляет собой защитную группу;

R³ независимо выбран из -CH₂-арила или *трет*-бутила;

каждый R⁴ независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₆ алкил;

R⁵ представляет собой защитную группу;

R⁷ независимо выбран из -OR^{7a} или -N(R⁴)CH₂CH₂NR⁴R⁵;

R^{7a} выбран из -C₁₋₆ алкила и -CH₂-арила; R^{8b} независимо выбран из BF₃K или B(OR^{9b})₂, где каждый R^{9b} представляет собой H или C₁₋₄ алкил; или два заместителя R^{9b} вместе образуют (CR^aR^b)_n; или два заместителя R^{9a} вместе образуют -C(O)-(CR^aR^b)-N(R^c)-(CR^aR^b)-C(O)-;

R^a, R^b и R^c в каждом случае независимо выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

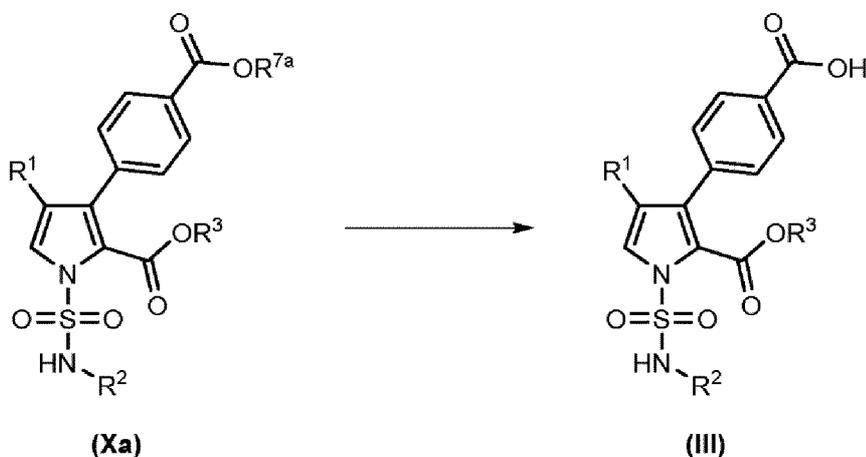
n имеет значение 2 или 3;

и

A независимо выбран из H или катиона.

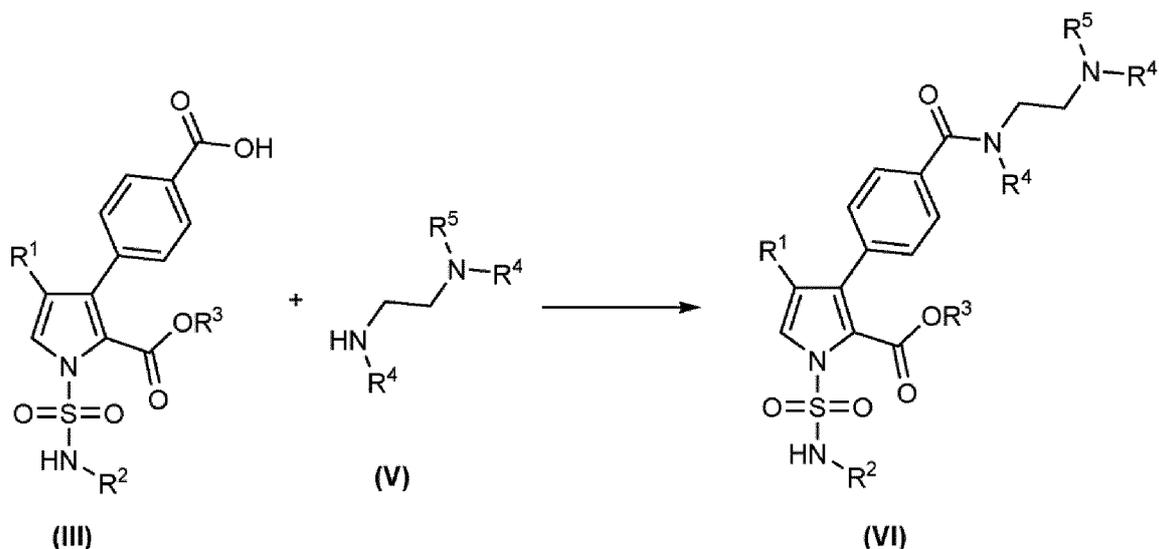
В некоторых вариантах осуществления второго аспекта, когда R⁷ представляет собой -OR^{7a}, стадия (b) может включать

(i) отщепление заместителя R^{7a} от соединения формулы (Xa) с образованием соединения формулы (III);



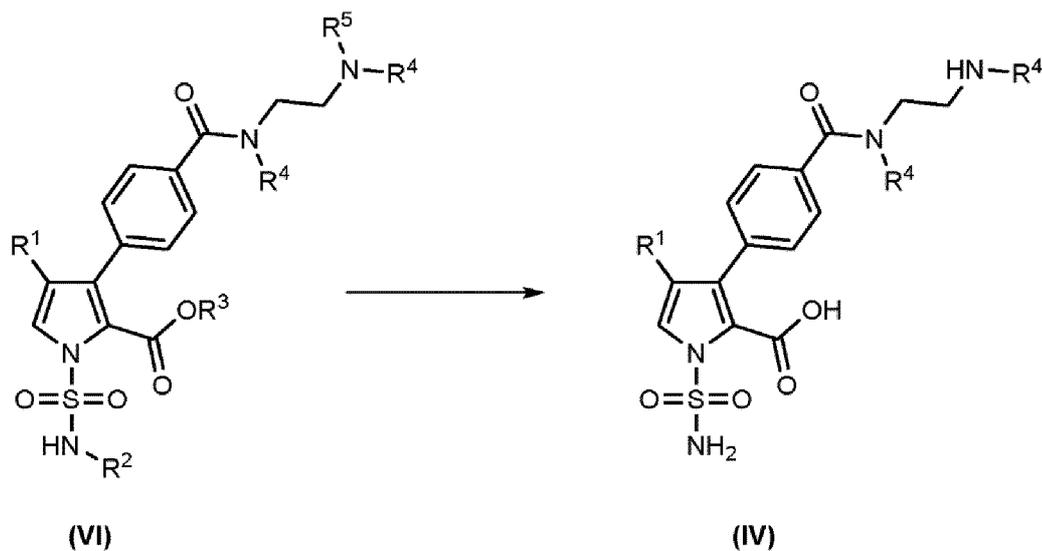
, и

(ii) взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (VI):

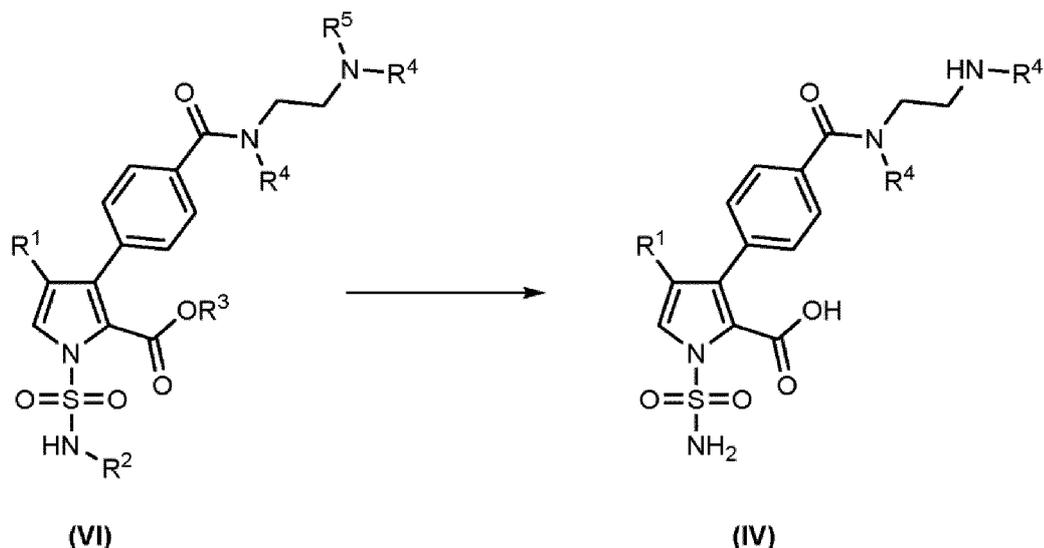


и

(iii) отщепление заместителей R², R³ и R⁵ от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:

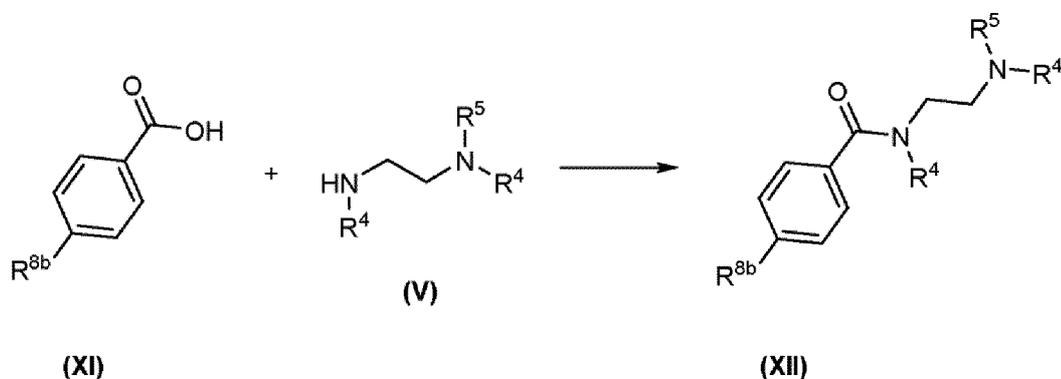


В другом варианте осуществления второго аспекта, когда R⁷ представляет собой -N(R⁴)CH₂CH₂NR⁴R⁵ (т.е. соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (VI) стадия (b) может включать отщепление заместителей R², R³ и R⁵ от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:



Эта реакция может быть такой, как описано выше для первого аспекта изобретения. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления заместители R^2 , R^3 и R^5 могут быть отщеплены от соединения формулы (VI) путем каталитического гидрирования, например, как описано для первого аспекта изобретения.

В дополнительных вариантах осуществления способ может включать взаимодействие соединения формулы (XI) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (XII) (конкретный пример соединения формулы (IX)):

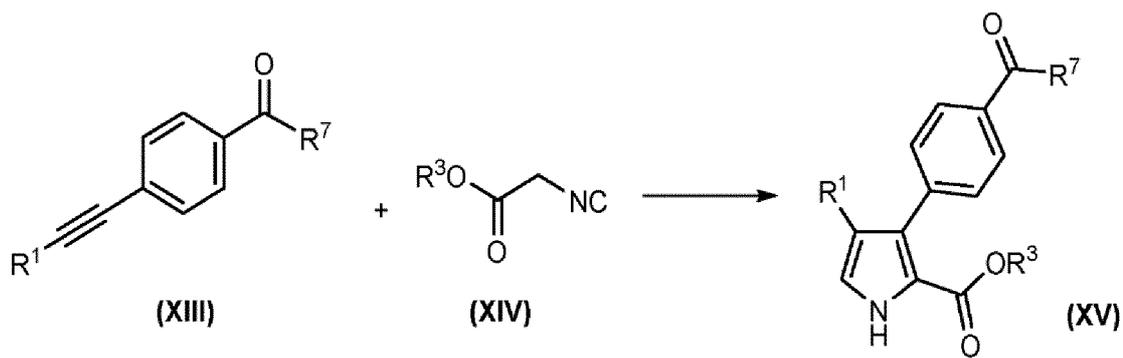


Затем соединение формулы (XII) может быть подвергнуто взаимодействию с соединением формулы (I).

Соединение формулы (I) может быть получено, как описано выше для первого аспекта изобретения.

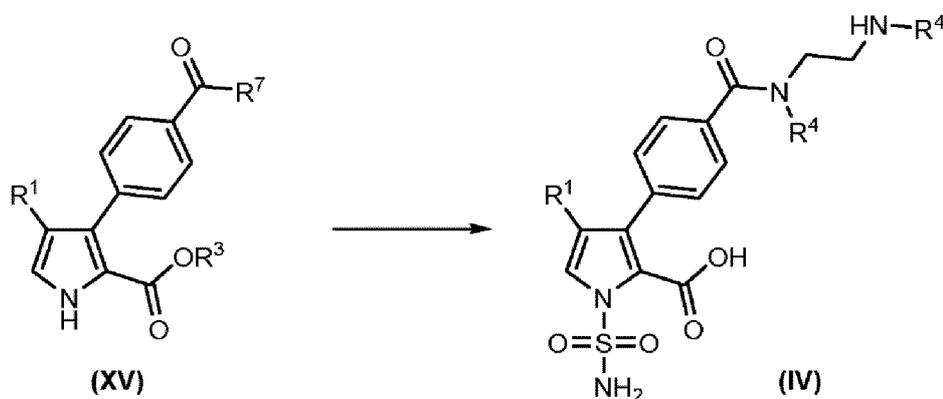
В третьем аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

(а) взаимодействие соединения формулы (XIII) с соединением формулы (XIV) с образованием соединения формулы (XV):



и

(b) получение соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли из соединения формулы (XV):



где

R^1 независимо выбран из H или C_{1-4} алкила;

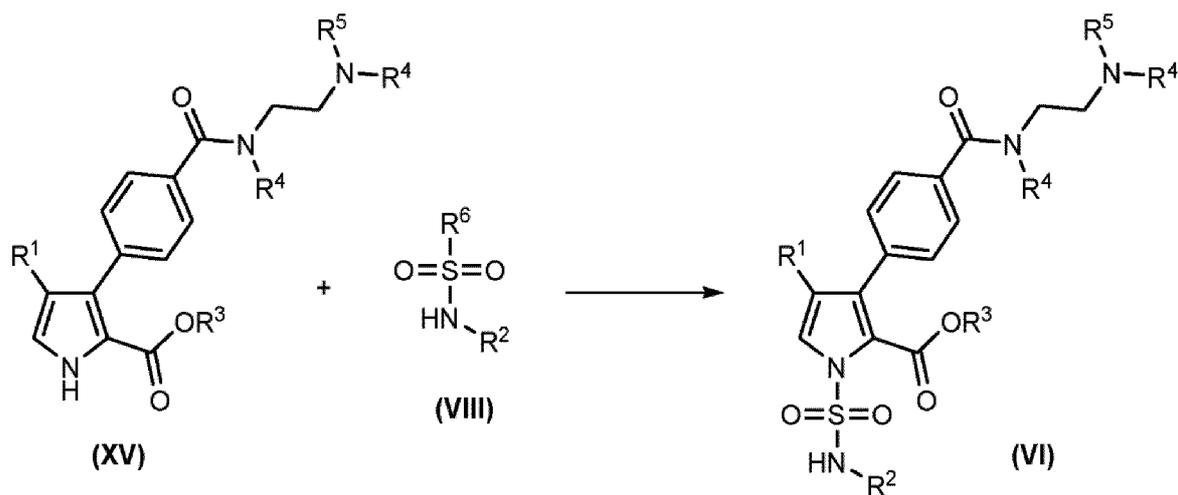
R^3 независимо выбран из $-CH_2$ -арила или *трет*-бутила;

каждый R^4 независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил;

R^7 независимо выбран из $-OR^{7a}$ и $-N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$; и

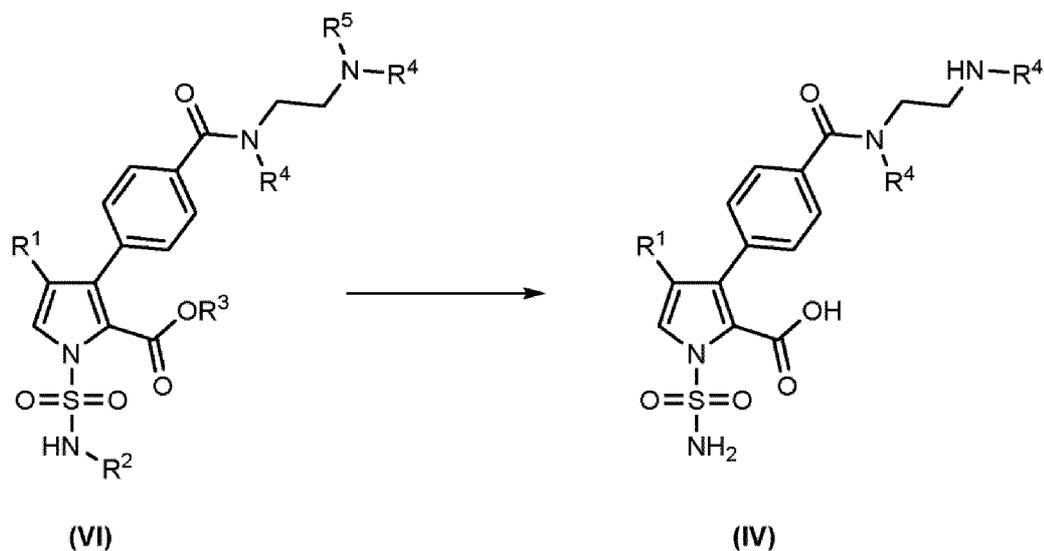
R^{7a} представляет собой C_{1-6} алкил или CH_2 -арил. В некоторых вариантах осуществления третьего аспекта, когда R^7 представляет собой $-N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$, стадия (b) может включать

(i) взаимодействие соединения формулы (XV) с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (VI):

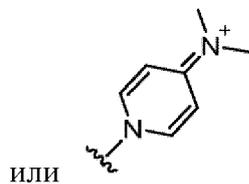


и

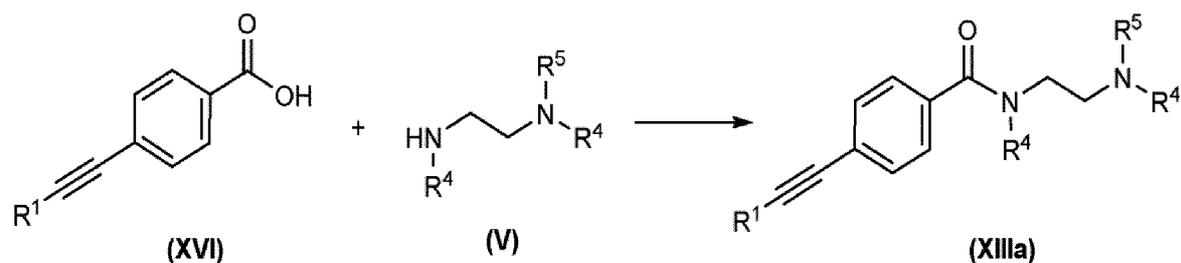
(ii) отщепление заместителей R², R³ и R⁵ от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:



где R⁵ представляет собой защитную группу; и R⁶ независимо выбран из F, Cl, Br, I



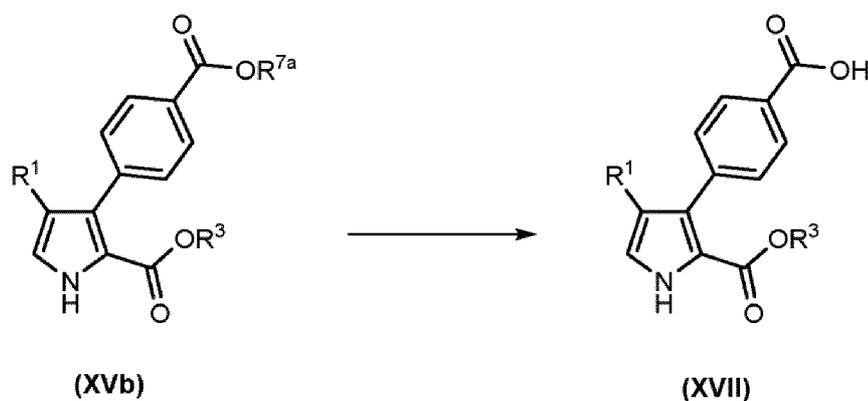
В некоторых вариантах осуществления третьего аспекта, когда R⁷ представляет собой -N(R⁴)CH₂CH₂NR⁴R⁵, соединение формулы (XIIIa) может быть получено взаимодействием соединения формулы (XVI) с соединением формулы (V):



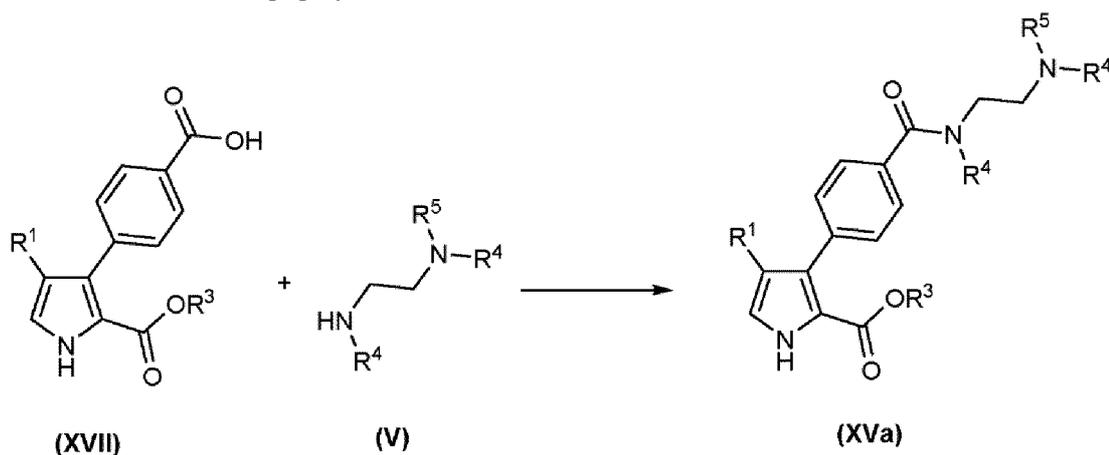
где R^5 представляет собой защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления третьего аспекта, когда R^7 представляет собой $-\text{OR}^{7a}$, стадия (b) может включать

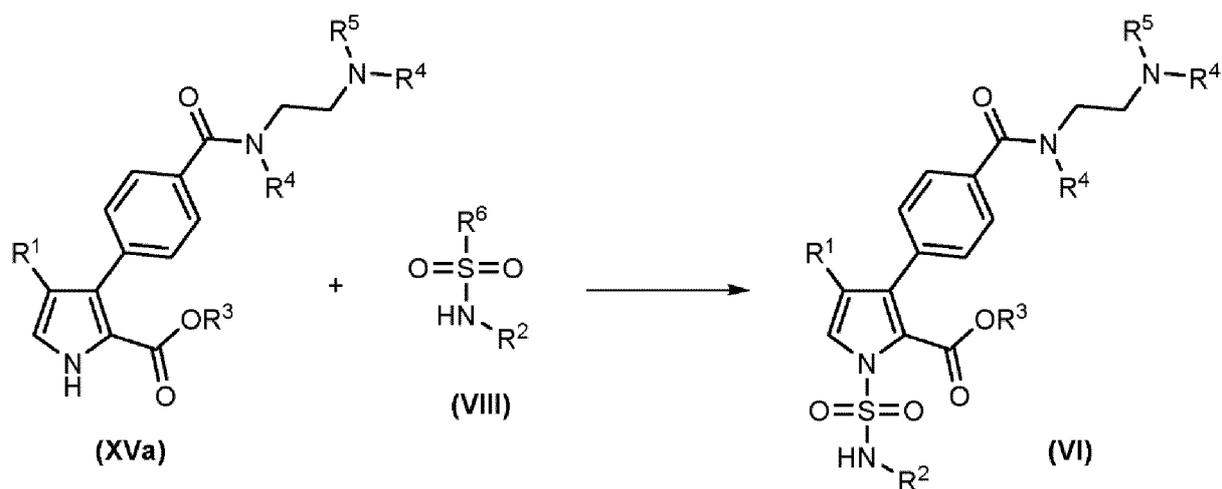
(i) отщепление заместителя R^{7a} от соединения формулы (XVb) с образованием соединения формулы (XVII);



(ii) взаимодействие соединения формулы (XVII) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (XVa);

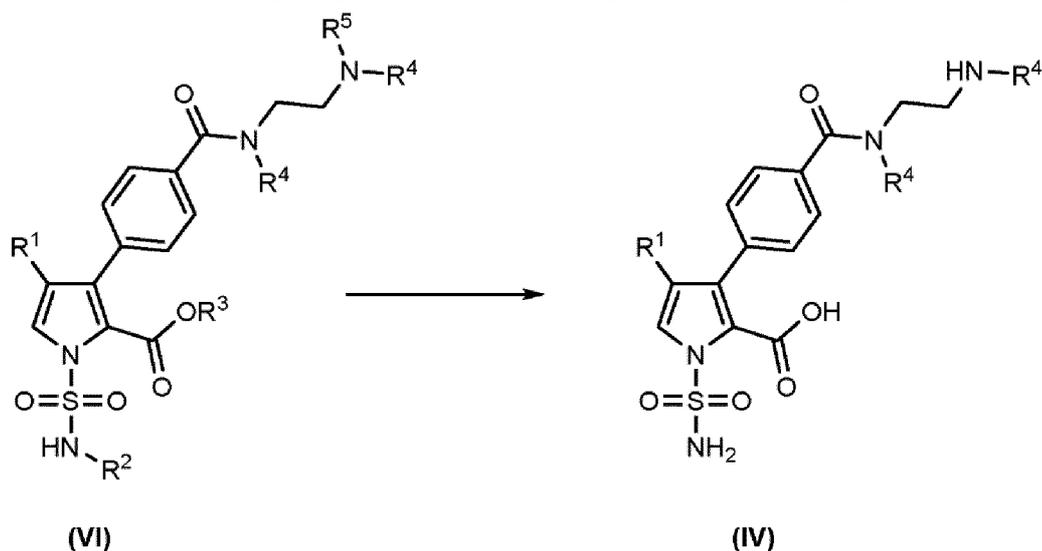


(iii) взаимодействие соединения формулы (XVa) с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (VI):

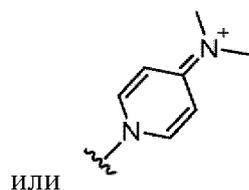


и

(iv) отщепление заместителей R^2 , R^3 и R^5 от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:

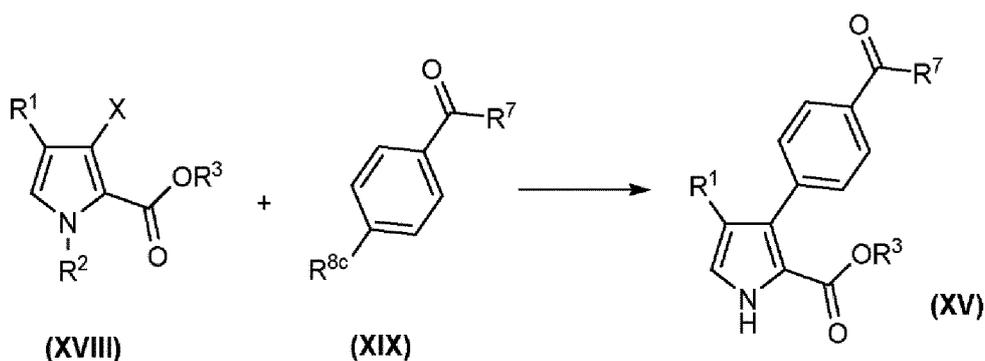


где R^5 представляет собой защитную группу; и R^6 независимо выбран из F, Cl, Br, I



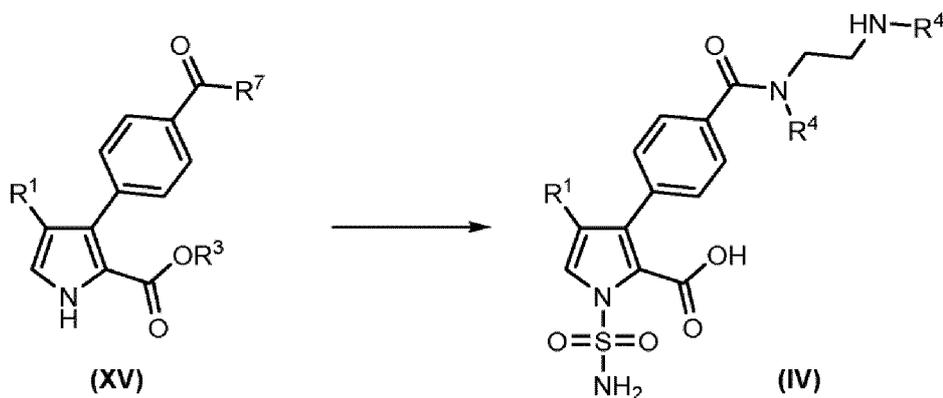
В четвертом аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) взаимодействие соединения формулы (XVIII) с соединением формулы (XIX) с образованием соединения формулы (XV):



; и

(b) получение соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли из соединения формулы (XV):



где

R^1 независимо выбран из H или C_{1-4} алкила;

R^2 представляет собой защитную группу;

R^3 независимо выбран из $-CH_2$ -арила или *tert*-бутила;

каждый R^4 независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил;

R^7 независимо выбран из $-OR^{7a}$ и $-N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$;

R^{7a} представляет собой C_{1-6} алкил или CH_2 -арил; и

R^{8c} представляет собой BF_3K или $B(OR^{9c})_2$; где или R^{9c} в каждом случае представляет собой H или C_{1-4} алкил; или два заместителя R^{9c} вместе образуют $(CR^aR^b)_n$; или два заместителя R^{9c} вместе образуют $-C(O)-(CR^aR^b)-N(R^c)-(CR^aR^b)-C(O)-$.

В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта, стадия (b) может включать превращение соединения формулы (XV) в соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из подходов, описанных выше для третьего аспекта.

R^1 может представлять собой H. R^1 может представлять собой C_{1-4} алкил.

R^2 может быть независимо выбран в каждом случае из: трет-бутилоксикарбонильной группы (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz), *tert*-бутила (^tBu), пара-метоксибензила (PMB) и фталимида. R^2 может быть независимо выбран из трет-бутилоксикарбонильной группы (Boc) или бензилоксикарбонила (Cbz). R^2 может представлять собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). R^2 может представлять

собой бензилоксикарбонил (Cbz).

R^3 может представлять собой $-\text{CH}_2$ -арил, e.g. бензил или пара-метоксибензил. R^3 может представлять собой бензил. R^3 может представлять собой *трет*-бутил.

R^4 может быть независимо выбран в каждом случае из метила, этила, *n*-пропила или изопропила. R^4 может представлять собой метил. R^4 может представлять собой этил.

R^5 может быть независимо выбран из: трет-бутилоксикарбонильной группы (Boc) или бензилоксикарбонила (Cbz). R^5 может представлять собой трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc). R^5 может представлять собой бензилоксикарбонил (Cbz).

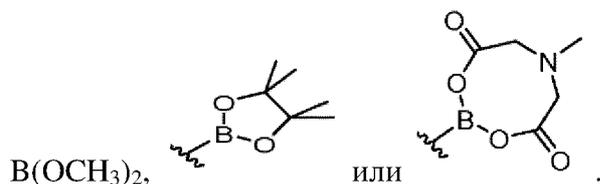
Возможен случай, когда R^2 представляет собой Cbz, R^5 представляет собой Cbz и R^3 представляет собой бензил. Возможен случай, когда R^2 представляет собой Boc, R^5 представляет собой Boc и R^3 представляет собой трет-бутил.

R^2 , R^3 и R^5 могут быть выбраны таким образом, что каждый из R^2 , R^3 и R^5 отщеплялся в одинаковых условиях. Например, каждый из R^2 , R^3 и R^5 может быть отщеплен путем каталитического гидрирования (например, когда R^2 , R^5 и R^3 представляют собой бензил- и Cbz-группы). Альтернативно, каждый из R^2 , R^3 и R^5 может быть отщеплен с использованием кислоты Бренстеда (например, где R^2 , R^5 и R^3 представляют собой трет-бутил и Boc-группы).

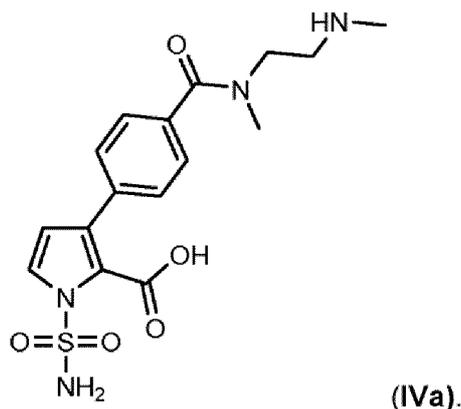
Альтернативно, может быть так, что R^2 , R^3 и R^5 выбраны так, что все они отщепляются в разных условиях, или так, что любые два из R^2 , R^3 и R^5 отщепляются в разных условиях по отношению к оставшемуся одному из R^2 , R^3 и R^5 . Таким образом, возможен случай, когда R^2 , R^3 и R^5 могут быть выбраны так, что R^2 и R^5 не отщепляются в условиях, которые приводят к отщеплению R^3 .

R^7 может представлять собой $-\text{OR}^{7a}$, например, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. R^7 может представлять собой $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. R^7 может представлять собой *O*-бензил. Альтернативно, R^7 может представлять собой $\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, например, $\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^4\text{Cbz}$ или $\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^4\text{Boc}$.

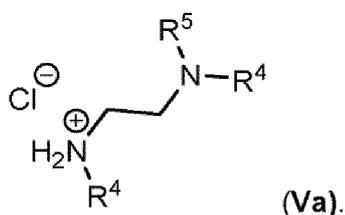
R^{8a} , R^{8b} или R^{8c} , каждый независимо, может быть выбран из BF_3K , $-\text{B}(\text{OH})_2$, -



В некоторых вариантах осуществления любого из первого, второго или третьего аспектов соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IVa):



В некоторых вариантах осуществления любого из первого, второго или третьего аспектов соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (Va):



X может быть независимо выбран из Cl, Br и I. X может представлять собой Cl. X может представлять собой Br.

Возможно, когда R^{9a} в каждом случае H. Таким образом, R^{8a} может представлять собой B(OH)₂.

Взаимодействие соединения формулы (I) с соединением формулы (II) можно проводить в присутствии неорганического основания, например, NaHCO₃. Взаимодействие соединения формулы (I) с соединением формулы (II) можно проводить в смеси воды и C₁-C₄-спирта, например, метанола. Взаимодействие соединения формулы (I) с соединением формулы (II) можно проводить в смеси воды и ароматического углеводорода, например, толуола.

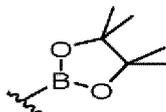
Взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (V) можно проводить сначала путем превращения соединения формулы (III) в хлорангидрид и последующего взаимодействия хлорангидрида с амином (V). Превращение формулы (III) в хлорангидрид может быть осуществлено с использованием оксалилхлорида, например, в присутствии DMAP или DMF. В качестве альтернативы это может быть осуществлено с использованием тионилхлорида, например, в присутствии DMAP или DMF. Взаимодействие хлорангидрида с амином (V) можно проводить в присутствии основания, например, неорганического основания, например, NaHCO₃.

Взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (V) может быть осуществлено с использованием подходящего реагента, связывающего амиды, например ангидрида пропанфосфоновой кислоты. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего органического основания, например, триэтиламина. Реакцию можно проводить в ацетонитриле.

Превращение соединения формулы (VI) в соединение формулы (IV) может быть осуществлено с использованием катализируемого палладием гидрирования, например, с использованием H_2 и Pd/C. Реакцию можно проводить в присутствии NH_3 и метанола. Реакцию можно проводить в 1,4-диоксане. Реакцию можно проводить в полифторированном C_1 - C_4 -спирте, например, 2,2,2-трифторэтаноле или 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле.

Взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII) обычно проводят в присутствии основания, например, NaH. Реакцию можно проводить в THF.

A может представлять собой Na.



Возможен случай, когда R^{8b} представляет собой

Взаимодействие соединения формулы (I) с соединением формулы (IX) обычно проводят в присутствии палладия, например, Pd/C, XPhos Pd G2, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂. Реакцию можно проводить в присутствии XPhos Pd G2, Pd(PPh₃)₄ или Pd(dppf)Cl₂. Реакцию можно проводить в присутствии неорганического основания, например, K₃PO₄. Реакцию можно проводить в 1,4-диоксане.

Возможен случай, когда R^7 выбран из -O- C_{1-6} -алкила или -O-CH₂-арила. Возможен случай, когда R^7 выбран из -O-трет-бутила и O-бензила. Когда R^7 выбран из -O- C_{1-6} -алкила или -O-CH₂-арила, R^2 и R^3 предпочтительно выбраны так, чтобы они не отщеплялись в тех же условиях, что и R^7 . Возможен случай, когда R^7 представляет собой -O- C_{1-6} -алкил, например, -O-трет-бутил. Когда R^7 представляет собой -O- C_{1-6} -алкил, например, -O-трет-бутил, R^2 предпочтительно представляет собой Cbz и R^3 предпочтительно представляет собой бензил. Возможен случай, когда R^7 представляет собой -O-CH₂-арил, например, -O-бензил. Когда R^7 представляет собой -O-CH₂-арил, например, -O-бензил, R^2 предпочтительно представляет собой Voc и R^3 предпочтительно представляет собой tBu.

Когда R^7 представляет собой -O-трет-бутил, превращение соединения формулы (Xa) с образованием соединения формулы (III) можно проводить в присутствии кислоты Бренстеда, например, TFA. Превращение можно проводить в DCM.

Когда R^7 представляет собой -O-бензил, превращение соединения формулы (Xa) с образованием соединения формулы (III) с использованием катализируемого палладием гидрирования, например, с использованием H_2 и Pd/C. Реакцию можно проводить в присутствии NH_3 и метанола. Реакцию можно проводить в 1,4-диоксане.

R^7 может представлять собой $N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$, например, $N(R^4)CH_2CH_2NR^4Cbz$ или $N(R^4)CH_2CH_2NR^4Voc$. R^7 может представлять собой $N(Me)CH_2CH_2NMeR^5$, например, $N(Me)CH_2CH_2NMeCbz$ или $N(Me)CH_2CH_2NMeVoc$.

Взаимодействие соединения формулы (XI) с соединением формулы (V) можно проводить сначала путем превращения соединения формулы (XI) в хлорангидрид и

последующего взаимодействия хлорангидрида с амином (V). Превращение формулы (XI) в хлорангидрид может быть осуществлено с использованием оксалилхлорида, например, в присутствии DMAP или DMF. В качестве альтернативы это может быть осуществлено с использованием тионилхлорида, например, в присутствии DMAP или DMF. Взаимодействие хлорангидрида с амином (V) можно проводить в присутствии основания, например, неорганического основания, например, NaHCO_3 .

Взаимодействие соединения формулы (XIII) с соединением формулы (XIV) можно проводить в присутствии соли серебра или медной соли. Реакцию можно осуществлять в присутствии соли серебра, например, Ag_2CO_3 . Реакцию можно осуществлять в присутствии медной соли. Медная соль может представлять собой Cu(I) соль, например, $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CuBr}$, $\text{Cu}_2\text{O}/1,10$ -фенантролин, или Cu(I) тиофен-2-карбоксилат. Медная соль может представлять собой Cu(II) соль, например, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Реакцию можно проводить в 1,4-диоксане.

Взаимодействие соединения формулы (XVIII) с соединением формулы (XIX) можно проводить в присутствии палладия, например, Pd/C, XPhos Pd G2, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Реакцию можно проводить в присутствии XPhos Pd G2, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Реакцию можно проводить в присутствии неорганического основания, например, K_3PO_4 . Реакцию можно проводить в 1,4-диоксане/воде.

Взаимодействие соединения формулы (XV) с соединением формулы (VIII) обычно проводят в присутствии основания, например, NaNH. Реакцию можно проводить в THF.

Взаимодействие соединения формулы (XVI) с соединением формулы (V) можно осуществлять в присутствии NBTU. Реакцию можно проводить в DCM.

Подробное описание

Химические термины, используемые в описании, имеют общепринятые значения в данной области.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин «алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной одновалентной углеводородной цепи. Например, C_1 - C_6 -алкил может относиться к метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу, н-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу и н-гексилу. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими заместителями.

Термин «алкилен» относится к линейной насыщенной двухвалентной углеводородной цепи. Алкиленовые группы могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими заместителями.

Термин «галогеналкил» относится к углеводородной группе, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае из: фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может находиться в любом положении углеводородной цепи. Например, C_1 - C_6 -галогеналкил может относиться к хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу, например, 1-хлорэтилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например, 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-

фторэтилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу. Галогеналкильная группа может представлять собой фторалкильную группу, т.е. углеводородную цепь, замещенную по меньшей мере одним атомом фтора. Таким образом, галогеналкильная группа может иметь любое количество галогенных заместителей. Группа может содержать один галогенный заместитель, может иметь два или три галогенных заместителя или может быть насыщена галогенными заместителями.

Термин «алкенил» относится к разветвленной или линейной углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Двойная связь(связи) может присутствовать в виде изомера E или Z. Двойная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи; например, «C₂-C₆- алкенил» может относиться к этенилу, пропенилу, бутенилу, бутаденилу, пентенилу, пентаденилу, гексенилу и гексаденилу. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими заместителями.

Термин «алкинил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь. Тройная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, «C₂-C₆-алкинил» может относиться к этинилу, пропинилу, бутинилу, пентинилу и гексинилу. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими заместителями.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей, например, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Например, «C₃-C₆-циклоалкил» может относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими заместителями.

Термин «гетероциклоалкил» может относиться к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, имеющей указанное число атомов в кольцевой системе и включающей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе (другими словами, 1 или 2 атома, образующих кольцевую систему, выбраны из O, S и N). Под частично насыщенным подразумевается, что кольцо может содержать одну или две двойные связи. Это относится, в частности, к моноциклическим кольцам, состоящим из 5-6 членов. Двойная связь обычно находится между двумя атомами углерода, но может быть между атомом углерода и атомом азота. Примеры гетероциклоалкильных групп включают; пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидрофуран, тетрагидропиран, дигидропиран, диоксан, азепин. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или замещена одним или несколькими заместителями.

Термин «арил» может относиться к любой ароматической карбоциклической кольцевой системе (т.е. к кольцевой системе, содержащей $2(2n+1)\pi$ электронов). Арильные группы могут иметь от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой системе. Арильные

группы обычно представляют собой фенильные группы. Арильные группы могут быть нафтильными группами или бифенильными группами.

Термин «гетероарил» или «гетероароматический» означает любую ароматическую (т.е. кольцевую систему, содержащую $2(2n+1)\pi$ электронов) 5-10-членную кольцевую систему, включающую от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N (другими словами от 1 до 4 атомов, образующих кольцевую систему, выбраны из O, S и N). Таким образом, любые гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из: 5-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; и 6-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1-3 (например, 1-2) атомами азота; 9-членных бициклических гетероарильных групп, в которых гетероароматическая система замещена 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; 10-членных бициклических гетероарильных групп, в которых гетероароматическая система замещена 1-4 атомами азота. В частности, гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из: пиррола, фурана, тиофена, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, триазола, тиазола, изотиазола, оксадиазола, тиадиазола, тетразола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, индола, изоиндола, бензофурана, изобензофурана, бензотиофена, индазола, бензимидазола, бензоксазола, бензотиазола, бензизоксазола, бензофуразина, пурина, хинолина, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, птеридина, фталазина, нафтиридина, карбазола, феназина, бензоизохинолина, пиридопиразина, тиофенофурана, 2H-фуропиразина, 5H-пиридооксазина, 1H-пиразолоксазола, 4H-имидазотиазола, пиразиноперидазина, имидазотиазола, имидазотриазина.

Термин «защитная группа», используемый в настоящем описании, имеет свое обычное значение, понятное специалистам в данной области. Он используется в настоящем описании для обозначения группы, подходящей для защиты атомов азота или кислорода. Примеры защитных групп, подходящих для защиты азота, включают трет-бутилоксикарбонильную группу (Boc-группу), бензилоксикарбонильную группу (Cbz), трет-бутильную группу (^tBu), пара-метоксибензил (PMB) и фталимид. Примеры защитных групп, подходящих для защиты кислорода, включают бензильную группу (Bn) и трет-бутильную группу (^tBu).

Если в одном и том же соединении присутствует несколько защитных групп, защитные группы могут быть или не быть ортогональными друг другу (т.е. если первую защитную группу можно удалить без удаления второй защитной группы, две группы называются ортогональными). В способах по настоящему изобретению защитные группы обычно не ортогональны друг другу.

Соединения, описанные в настоящем документе, содержащие один или несколько асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединение содержит двойную связь, такую как группа C=C или C=N, возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. В том случае, когда

структурные изомеры превращаются друг в друга через низкий энергетический барьер, может возникнуть таутомерная изомерия («таутомерия»). Это может принимать форму протонной таутомерии в соединениях, раскрытых в настоящем документе, содержащих, например, имино-, кето- или оксимную группу, или так называемой валентной таутомерии в соединениях, содержащих ароматический фрагмент. Отсюда следует, что одно соединение может проявлять более одного типа изомерии.

В объем настоящего изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений, полученных способами по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и смеси одного или нескольких из них.

Соединения, полученные способами по изобретению, можно получать, хранить и/или использовать в форме фармацевтически приемлемой соли. Подходящие соли включают, но не ограничиваются ими, соли приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли агрономически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, муциновая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, эдетовая, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли также включают соли неорганических и органических оснований, например противоионы, такие как Na, Ca, K, Li, Mg, аммоний, триметилсульфоний. Соединения также можно получать, хранить и/или использовать в форме N-оксида. Также включены соли присоединения кислот или соли оснований, в которых противоион является оптически активным; например, d-лактат или L-лизин, или рацемический; например, dl-тарtrat или dl-аргинин.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, полученных способами по изобретению, могут быть получены, например, одним или несколькими из следующих способов:

- (i) взаимодействием соединения с желаемой кислотой или основанием;
- (ii) удалением кислото- или основание-неустойчивой защитной группы из подходящего предшественника соединения по изобретению или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или основания; или
- (iii) превращением одной соли соединения в другую путем взаимодействия с соответствующей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Эти методы обычно проводят в растворе. Образующаяся соль может выпадать в осадок и собираться фильтрованием или может быть выделена путем выпаривания растворителя. Степень ионизации в полученной соли может варьироваться от полностью

ионизированной до почти неионизированной.

Цис/транс-изомеры можно разделить обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Традиционные методики получения/выделения индивидуальных энантиомеров, когда это необходимо, включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Таким образом, хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантимерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно ВЭЖХ, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего 0-50% по объему изопропанола, обычно от 2% до 20%, и для конкретных примеров, 0-5% по объему алкиламина, например 0,1% диэтиламина. Концентрация элюата дает обогащенную смесь.

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или, в случае, когда соединение по изобретению содержит кислотный или основной фрагмент, основанием или кислотой, такой как 1-фенилэтиламин или винная кислота. Полученную диастереомерную смесь можно разделить хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера превратить в соответствующий чистый энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалисту в данной области.

При кристаллизации любого рацемата возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип представляет собой упомянутое выше рацемическое соединение (истинный рацемат), в котором образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где две формы кристаллов образуются в эквимолярных количествах, каждая из которых содержит один энантиомер.

Хотя обе кристаллические формы, присутствующие в рацемической смеси, имеют идентичные физические свойства, они могут иметь разные физические свойства по сравнению с истинным рацематом. Рацемические смеси могут быть разделены обычными методами, известными специалистам в данной области, см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области (см. обсуждение в "Advanced Organic Chemistry", 7th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2013).

Настоящее изобретение также охватывает соединения, полученные способами по изобретению, как определено в настоящем документе, которые включают одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может быть в любой изотопной форме, включая ^1H , $^2\text{H(D)}$ и $^3\text{H (T)}$; С может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; и

О может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; и тому подобное. Точно так же можно использовать изотопные варианты N, S и P.

Возможен случай, когда стадии, описанные выше, как отдельные стадии, осуществляют в тандеме. Другими словами, возможен случай, когда продукт реакции с одной стадии не выделяют и не очищают перед следующей стадией. Возможен случай, когда реагенты для одной стадии добавляют в реакционную смесь, полученную на непосредственно предшествующей стадии, после завершения реакции первой стадии. Например, если последовательность реакций включает реакцию Сузуки (например, стадия а) или первый аспект изобретения), за которой следует гидрогенолиз, может быть, что H_2 просто добавляют к реакционной смеси после реакции Сузуки после завершения реакции.

Во всем описании и формуле изобретения слова «включать» и «содержать» и их варианты означают «включая, но не ограничиваясь этим», и они не предполагают (и не предназначены) исключения других фрагментов, добавок, компонентов, целых чисел или стадий. Во всем описании и пунктах формулы изобретения единственное число охватывает множественное число, если контекст не требует иного. В частности, если используется неопределенный артикль, подробное описание следует понимать как подразумевающее множественность, а также единственность, если контекст не требует иное.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанным в настоящем документе, если только не являются несовместимыми.

Внимание читателя обращается на все статьи и документы, которые были поданы одновременно с этой спецификацией или раньше в связи с этой заявкой и которые открыты для публичного ознакомления с этой спецификацией, и содержание всех таких бумаг и документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представляют конкретные способы получения соединения формулы (IV).

Общая экспериментальная часть

Использованы следующие сокращения:

Bn - бензил

Cbz - карбоксибензил

DCM - дихлорметан

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин

DMAP - N,N-диметил-4-аминопиридин

DMF - N,N-диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

HBTU - N, N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат

HFIP - 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол

T3P - ангидрид пропанфосфоновой кислоты

TFA - трифторуксусная кислота

TFE - 2,2,2-трифторэтанол

THF - тетрагидрофуран

XPhos - 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

XPhos Pd G2 - хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

Аналитические методы

Все спектры ^1H ЯМР получали на приборе Bruker AVI 500 с 5 мм QNP. Химические сдвиги (δ) выражены в миллионных долях (м.д.) и отнесены по растворителю. Константы спин-спинового взаимодействия (J) выражены в герцах (Гц).

ЖХ-МС получали на Waters Alliance ZQ (Способы А и В) или Waters Acquity H-class UPLC (Способ С) с использованием способов, подробно описанных ниже. Длины волн были 254 и 210 нм.

Способ А

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0 x 50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем вводимой пробы: 6 мкл.

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% муравьиная кислота.

Время	%А	%В	%С
начальное	90	5	5
4,0	0	95	5
6,0	0	95	5

Способ В

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0 x 50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем вводимой пробы: 6 мкл.

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% муравьиная кислота.

Время	%А	%В	%С
начальное	95	0	5
2,0	95	0	5
12,0	0	95	5
14,0	0	95	5

Способ С

Колонка: CSH C18, 2,1x50 мм, 1,7 мкм. Скорость потока: 1,0 мл/мин. Объем вводимой пробы: 5 мкл.

Подвижная фаза: А=вода+0,1% муравьиная кислота, В=ацетонитрил+0,1%

муравьиная кислота.

Время	%А	%В
начальное	98	2
0,2	98	2
2,5	2	98
3,0	2	98
3,1	98	2
3,5	98	2

Синтез промежуточного соединения

Промежуточное соединение 1: Бензил N-метил-N-[2-(метиламино)этил]карбамат



К охлажденному (0°C) раствору N, N'-диметилэтан-1,2-диамина (130 мл, 1,20 моль) в DCM (500 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимида (60 г, 241 ммоль) в DCM (500 мл) в течение ~90 минут и перемешивали еще 2,5 часа при комнатной температуре.

Обработка А: выделение соли HCl

Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток повторно растворяли в этилацетате (1500 мл) и промывали водой (2×750 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (500 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением бесцветного масла. Масло повторно растворяли в этилацетате (500 мл), охлаждали до 0°C и 4 М HCl в 1,4-диоксане (78,2 мл, 313 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору. Образовавшийся осадок выделяли фильтрованием, промывали этилацетатом, затем петролейным эфиром с получением желаемой соли HCl в виде белого твердого вещества (49,1 г, 79%).

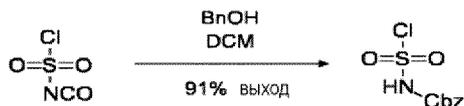
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19-8,97 (м, 2H), 7,42-7,30 (м, 5H), 5,08 (с, 2H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,03 (уш.с, 2H), 2,94-2,85 (м, 3H), 2,57-2,48 (м, 3H).

Обработка В: Дистилляция свободного основания

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды (300 мл) и экстракцией диэтиловым эфиром (2 x 300 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Полученное желтое масло очищали путем короткой дистилляции (продукт перегоняется при 116°C при 0,45 мбар) с получением желаемого свободного основания в виде бесцветного масла (36 г, 64%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,28 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,41 (уш.с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,80-2,69 (м, 2H), 2,49-2,36 (м, 3H).

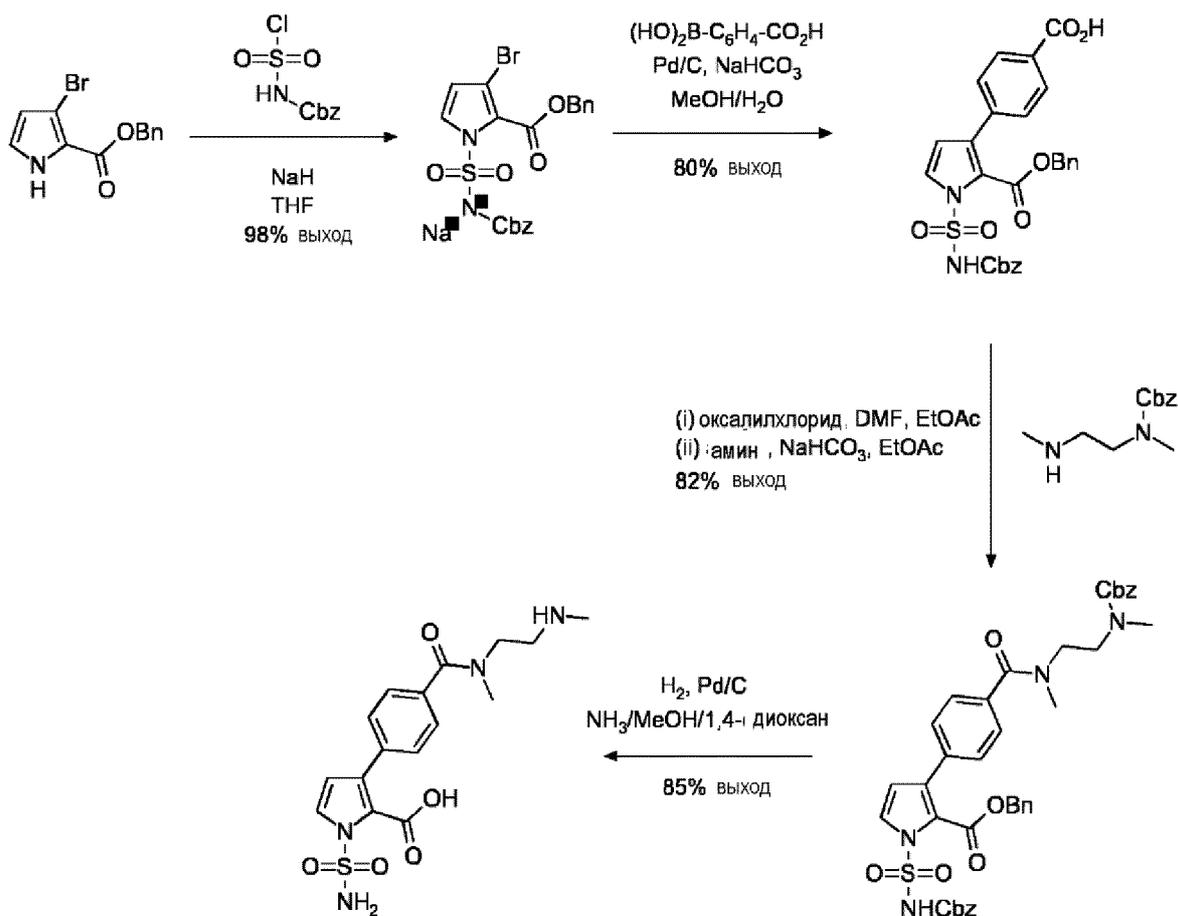
Промежуточное соединение 2: Бензил N-хлорсульфонилкарбамат



Хлорсульфонилизотиоцианат (30 мл, 346 ммоль) добавляли к DCM (500 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. После охлаждения к смеси медленно добавляли раствор бензилового спирта (37,4 г, 35,7 мл, 346 ммоль) в DCM (100 мл), затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь упаривали примерно до 50% объема растворителя и при интенсивном перемешивании добавляли петролейный эфир до тех пор, пока не выпадало твердое вещество. Полученную суспензию перемешивали в течение 20 минут, затем фильтровали и сушили в токе азота в течение 1 часа с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (79 г, 91%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (уш.с, 1H), 7,40 (с, 5H), 5,31 (с, 2H).

Пример 1 - Синтез 3-[4-[метил-[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]-1-сульфамоил-пиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Натрий бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-бромпиррол-1-ил)сульфонилазанид

Суспензию гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 23,6 г, 589 ммоль) в

безводном THF (200 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере азота с последующим добавлением по каплям раствора бензил 3-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (55 г, 196 ммоль) в безводном THF (200 мл) в течение 45 минут, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа перед повторным охлаждением до -10°C . К реакционной смеси добавляли частями бензил N-хлорсульфонилкарбамат (53,9 г, 216 ммоль) в течение 30 минут, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, затем повторно охлаждали до -10°C и гасили, добавляя по каплям смесь 50:50 воды:насыщенного солевого раствора (250 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над MgSO_4 , раствор декантировали и концентрировали досуха. Остаток растирали в диэтиловом эфире (200 мл), фильтровали и отсасывали досуха, затем повторно растирали в диэтиловом эфире (250 мл), фильтровали и отсасывали досуха с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (99,8 г, 98%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56-7,52 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 9H), 6,17 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,85 (с, 2H).

Стадия 2: 4-[2-Бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойная кислота

Раствор натрий бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-бромпиррол-1-ил)сульфонилазида (20,0 г, 38,8 ммоль) и 4-карбоксифенилбороновой кислоты (7,08 г, 42,7 ммоль) в метаноле (100 мл) дегазировали азотом в течение 30 минут, затем добавляли 10% палладий на активированном угле (тип 58, стандартный, пониженный, номинально 50% увлажнения водой, 2,07 г, 0,97 ммоль) и смесь вакуумировали под вакуумом с трехкратной заменой атмосферы азотом. Дегазированный (30 минут, азот) раствор бикарбоната натрия (6,52 г, 77,6 ммоль) в воде (100 мл) медленно добавляли к реакционной смеси. По завершении добавления реакционную смесь откачивали под вакуумом и заменяли атмосферу азотом перед нагреванием до 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали через слой Celite® (предварительно кондиционированный водой), слой промывали водой (2 x 100 мл), и объединенные фильтраты экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 100 мл). Водный слой добавляли медленным устойчивым потоком в перемешиваемую смесь уксусной кислоты (30 мл) и воды (270 мл) при 50°C в течение примерно 1 часа. После завершения добавления, полученную суспензию перемешивали в течение 10 минут при 50°C , затем давали остыть до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 часа. Осажденное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой (2 x 50 мл) и сушили при 60°C в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (17,0 г, 80%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,43-7,39 (м, 3H), 7,36-7,30

(м, 5Н), 7,29-7,25 (м, 5Н), 6,42 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 5,00 (с, 2Н). ЖХ-МС (Способ А): R_T=3,42 мин, m/z=533,8 [M-H]⁻.

Стадия 3: Бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

К суспензии 4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойной кислоты (15,0 г, 28,0 ммоль) в этилацетате (150 мл) добавляли DMF (43 мкл, 0,56 ммоль), затем по каплям добавляли оксалилхлорид (2,68 мл, 30,9 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 40°C в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении примерно до половины объема. Затем добавляли твердый бикарбонат натрия (5,19 г, 61,7 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора бензил N-метил-N-[2-(метиламино)этил]карбамата (7,49 г, 33,7 ммоль) в этилацетате (75 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь подкисляли добавлением 2М водного раствора HCl (100 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали 2М водным раствором HCl (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до объема ~100 мл при пониженном давлении. Нагревали до 60°C последующим медленным добавлением циклогексана (200 мл). После перемешивания при 60°C в течение 15 минут полученной суспензии давали остыть до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали циклогексаном (2 x 50 мл) и отсасывали досуха с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (17,0 г, 82%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52-7,09 (м, 20Н), 6,51-6,34 (м, 1Н), 5,20 (уш.с, 2Н), 5,14-4,78 (м, 4Н), 3,71-2,53 (м, 10Н). ЖХ-МС (Способ А): R_T=3,70 мин, m/z=739,9 [M+H]⁺.

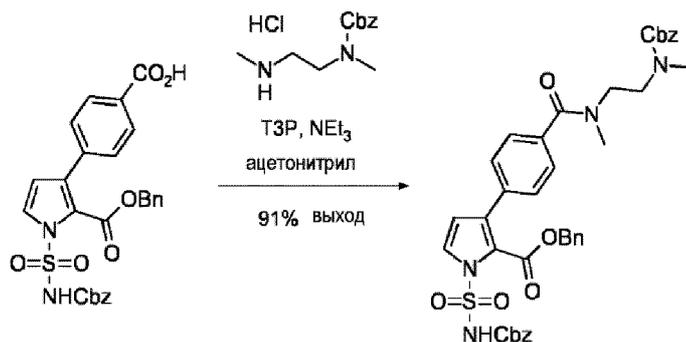
Стадия 4: 3-[4-[метил-[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]-1-сульфамоил-пиррол-2-карбоновая кислота (соединение IVa)

10% Палладия на активированном угле (тип 58, стандартный, пониженный, номинально 50% увлажнения водой, 720 мг, 0,34 ммоль) добавляли к продукту (вакуумированному под вакуумом, затем трижды замещенному азотом) раствору бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (5,00 г, 6,77 ммоль) в смеси метанола (17,5 мл) и 1,4-диоксана (17,5 мл). Реакционную смесь трижды продували вакуумом/азотом и добавляли 7М аммиак в метаноле (7,73 мл, 54,1 ммоль). Реакционную смесь один раз продували вакуумом, заменяли атмосферу водородом (1 атм) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® (предварительно кондиционированный 7М аммиаком в метаноле) и слой промывали дополнительно 7М аммиаком в метаноле (50 мл). Объединенные фильтраты разбавляли метанолом (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления приблизительно 50 мл растворителя три раза, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Образовавшийся осадок выделяли фильтрованием и сушили при 60°C в вакууме в течение ночи с получением

целевого продукта в виде белого твердого вещества (2,20 г, 85%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,51 (уш.д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=7,9$ Гц, 1,5 H), 7,37 (уш.д, $J=7,9$ Гц, 0,5 H), 7,19 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,81 (т, $J=5,7$ Гц, 1,5H), 3,69-3,65 (м, 0,5H), 3,31 (т, $J=5,7$ Гц, 1,5H), 3,15 (т, $J=6,3$ Гц, 0,5H), 3,05 (с, 0,8H), 3,01 (с, 2,2H), 2,72 (с, 2,2H), 2,53 (с, 0,8H). Наблюдаются множественные ротамеры. ЖХ-МС (Способ В): $R_T=4,93$ мин, $m/z=379,7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

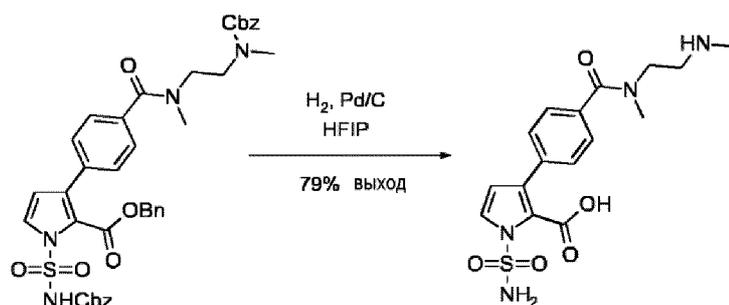
Пример 2 - Альтернативные условия для стадии 3 примера 1: Синтез бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата



К суспензии бензил N-метил-N-[2-(метиламино)этил]карбамат гидрохлорида (25,4 г, 98,2 ммоль) и 4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойной кислоты (50,0 г, 93,5 ммоль) в ацетонитриле (125 мл) добавляли триэтиламин (78,2 мл, 561 ммоль) перед перемешиванием в течение 20 минут при 20°C. Добавляли ангидрид пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 82,7 мл, 140 ммоль) в течение 1 часа, обеспечивая поддержание температуры ниже 25°C, перед перемешиванием при комнатной температуре еще в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и 5% водным раствором лимонной кислоты (500 мл), затем перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли и органическую фазу последовательно промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (500 мл) и 1M водным раствором бикарбоната натрия (500 мл). Органическую фазу концентрировали до конечного объема 100 мл, с образованием подвижной суспензии, которую разбавляли этилацетатом (150 мл) и перемешивали в течение ночи при 20°C. К суспензии добавляли н-гептан (100 мл) в течение 4 часов и смесь перемешивали в течение ночи. Продукт выделяли фильтрованием и промывали 1:3 этилацетатом:н-гептаном (100 мл), н-гептаном (100 мл) и сушили в вакууме при 40°C в течение ночи с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (63,0 г, 91%).

Аналитические данные соответствовали данным, представленным на стадии 3 примера 1.

Пример 3 - Альтернативные условия для стадии 4 примера 1: Синтез 3-[4-[метил-[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]-1-сульфамоил-пиррол-2-карбоновой кислоты

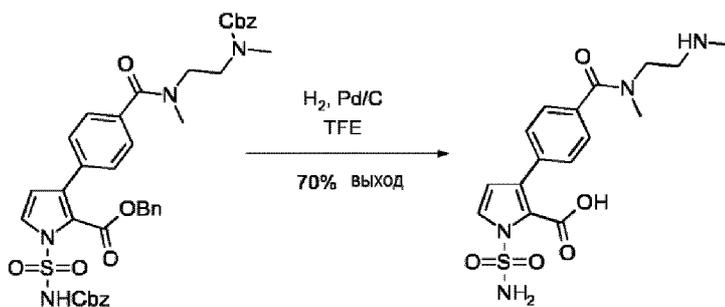


Смесь бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (100 г, 135 ммоль) и 10% палладия на активированном угле (тип 58, стандартный, пониженный, номинально 50% увлажнения водой, 4,50 г, 2,13 ммоль) в HFIP (500 мл) трижды продували вакуумом/азотом, затем три раза водородом перед повышением давления до ~850 мбар водорода. Реакционную смесь выдерживали при этом давлении при 20°C в течение 24 часов, затем продували азотом и фильтровали через слой Solka-floc (60 г), промывали HFIP (150 мл). Объединенные фильтраты перемешивали с SEM26 (60 г) при 20°C в течение 68 часов, затем фильтровали через бумажный фильтр, промывая HFIP (150 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении до конечного объема 200 мл, затем добавляли воду (100 мл) и метанол (100 мл) и, наконец, затравочные кристаллы продукта (200 мг). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 20°C, добавляли метанол (300 мл) в течение 2 часов и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Суспензию фильтровали и фильтрпрессную лепешку промывали 80:20 метанола:воды (2 x 300 мл) и сушили в течение ночи при 30°C в вакууме с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (44,5 г, выход неочищенного продукта 87%).

Стадия перекристаллизации: Суспензию неочищенного продукта (40,6 г, 107 ммоль) в DMSO (160 мл) перемешивали при 20°C до образования раствора. Добавляли воду (200 мл) в течение 1 часа, поддерживая температуру ниже 25°C, и полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа. Метанол (240 мл) загружали в течение 1 часа и смесь перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и фильтрпрессную лепешку промывали 80:20 метанола:воды (2 x 120 мл) и сушили на фильтре под вакуумом. Затем влажную фильтрпрессную лепешку суспендировали в смеси метанола (400 мл) и воды (40 мл) в течение 20 часов при 20°C, выделяли фильтрованием, промывали 80:20 метанол:вода (240 мл) и сушили в течение ночи при 30°C в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (37,1 г, выход при перекристаллизации 91%, общий выход 79%).

Аналитические данные соответствовали данным, представленным на стадии 4 примера 1.

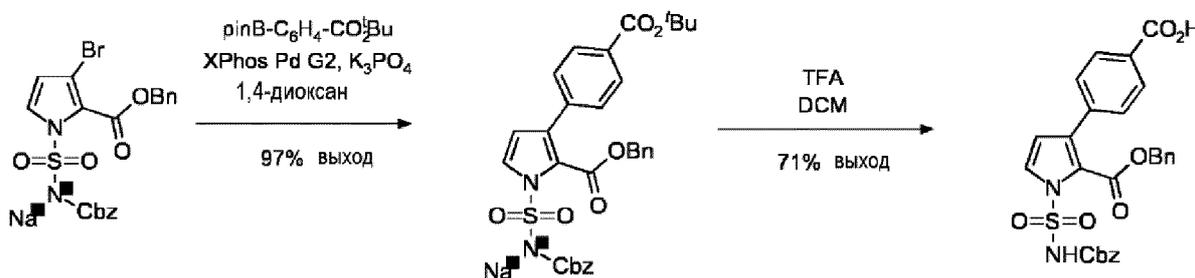
Пример 4 - Альтернативные условия для стадии 4 примера 1: Синтез 3-[4-[метил-2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]-1-сульфамоил-пиррол-2-карбоновой кислоты



Смесь бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (20 г, 27 ммоль) и 10% палладия на активированном угле (номинально 50% увлажнения водой, 2,0 г, 0,94 ммоль) в TFE (1000 мл) дважды продували вакуумом/азотом, затем три раза водородом перед повышением давления до 2-4 атм водорода. Реакционную смесь выдерживали при этом давлении при комнатной температуре в течение 16 часов, затем продували азотом и фильтровали, промывали TFE (20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении до конечного объема 160 мл, перемешивали в течение 6 часов перед выделением осажденного твердого вещества путем фильтрации. Твердое вещество ресуспендировали в метаноле (400 мл), перемешивали в течение 2 часов, выделяли фильтрованием и промывали метанолом (60 мл). Отфильтрованное твердое вещество ресуспендировали в смеси метанола (200 мл) и воды (200 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали метанолом (60 мл) и сушили в вакууме при 40°C в течение 8 часов с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (7,2 г, 70%).

Аналитические данные соответствовали данным, представленным на стадии 4 примера 1.

Пример 5 - Альтернативный путь синтеза 4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойной кислоты (через натриевую соль)



Стадия 1: Натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-{4-[(трет-бутокси)карбонил]фенил}-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанид

Перемешиваемую суспензию натрий бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-бромпиррол-1-ил)сульфонилазанида (35,0 г, 67,9 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (22,7 г, 74,7 ммоль) и XPhos Pd G2 (2,67 г, 3,40 ммоль) в 1,4-диоксане (350 мл) дегазировали и продували азотом, затем добавляли

3М водный раствор K_3PO_4 (67,9 мл, 204 ммоль). После нагревания при $45^\circ C$ в течение 2 часов, реакционной смеси давали остыть, фазы разделяли и органическую фазу концентрировали досуха. Остаток повторно растворяли в этилацетате (300 мл), промывали водой (2 x 300 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 x 300 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до ~60 мл при пониженном давлении. Разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл) и полученный раствор по каплям добавляли к петролейному эфиру при интенсивном перемешивании. Осажденное твердое вещество выделяли фильтрованием и отсасывали досуха с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (40,4 г, 97%).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (уш.д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,11-6,86 (м, 11H), 6,58 (уш.д, $J=6,7$ Гц, 2H), 5,87 (уш.с, 1H), 4,86 (уш.с, 2H), 4,78 (с, 2H), 1,61 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,93$ мин, $m/z=589,6$ $[M - H]^-$.

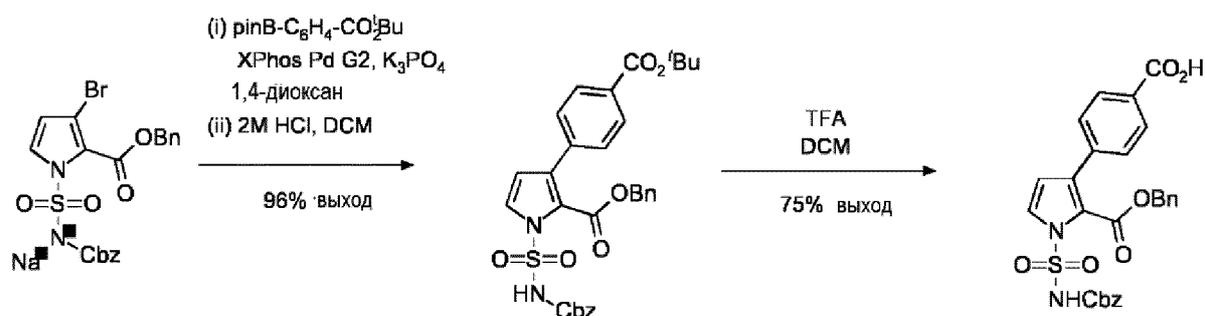
Стадия 2: 4-[2-Бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойная кислота

К перемешиваемому раствору натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-{4-[(*трет*-бутокси)карбонил]фенил}-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (40,5 г, 65,8 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли TFA (73 мл, 0,99 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали досуха. Остаток растирали с изопропанолом, фильтровали и отсасывали досуха с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (25,0 г, 71%). Вещество использовали на последующих стадиях без дополнительного удаления остаточных солей.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,85 (уш.д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,49 (уш.с, 1H), 7,44-7,23 (м, 10H), 7,19 (уш.д, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,51 (уш.с, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,12 (с, 2H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,20$ мин, $m/z=533,5$ $[M-H]^-$.

Соединение IVa синтезируют из 4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойной кислоты в соответствии со способами стадий 3 и 4 примера 1.

Пример 6 - Альтернативный путь синтеза 4-[2-Бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойной кислоты (через свободный сульфонамид)



Стадия 1: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(4-трет-

бутоксикарбонилфенил)пиррол-2-карбоксилат

Натрий бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-бромпиррол-1-ил)сульфонилазанид (51,9 г, 101 ммоль) превращали в натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-{4-[(*трет*-бутокси)карбонил]фенил}-1Н-пиррол-1-ил}сульфонил)азанид способом, аналогичным описанному выше. Полученное вещество повторно растворяли в DCM (500 мл), промывали 2М водным раствором HCl (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (58,0 г, 96%).

ЖХ-МС (Способ А): R_T=4,12 мин, m/z=589,6 [M - H]⁻.

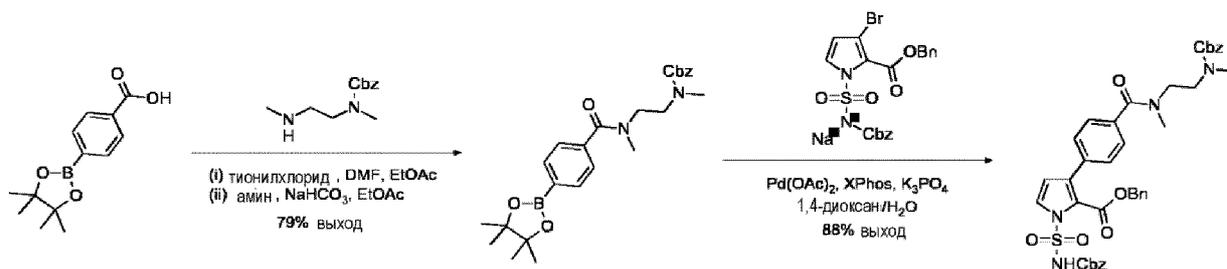
Стадия 2: 4-[2-Бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойная кислота

К перемешиваемому раствору бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(4-*трет*-бутоксикарбонилфенил)пиррол-2-карбоксилата (58,0 г, 98,2 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли TFA (109 мл, 1,47 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали досуха. Остаток растирали с изопропанолом, фильтровали и отсасывали досуха с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (39,2 г, 75%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (уш.с, 1H), 7,94 (уш.д, J=7,6 Гц, 2H), 7,65 (уш.с, 1H), 7,40-7,21 (м, 10H), 7,00 (уш.д, J=7,0 Гц, 2H), 6,29 (уш.с, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,11 (с, 2H). ЖХ-МС (Способ А): R_T=3,17 мин, m/z=533,5 [M-H]⁻.

Соединение IVa синтезируют из 4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойной кислоты в соответствии со способами стадий 3 и 4 примера 1.

Пример 7 - Альтернативный путь синтеза бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата



Стадия 1: Бензил N-метил-N-[2-[метил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]амино]этил]карбамат

К суспензии 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (1,0 г, 4,03 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли DMF (6 мкл, 81 мкмоль). После охлаждения до 0°C, по каплям добавляли тионилхлорид (0,32 мл, 4,43 ммоль), после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении

примерно до половины объема, затем добавляли твердый бикарбонат натрия (745 мг, 8,87 ммоль), затем по каплям добавляли раствор бензил N-метил-N-[2-(метиламино)этил]карбамата (986 мг, 4,43 ммоль) в этилацетате (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь фильтровали. Фильтраты концентрировали до ~5 мл, затем добавляли петролейный эфир (40 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Осажденное твердое вещество выделяли фильтрованием и отсасывали досуха с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,44 г, 79%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,77 (м, 2H), 7,39-7,20 (м, 7H), 5,18-4,93 (м, 2H), 3,77-2,63 (м, 10H), 1,35 (с, 12H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,65$ мин, $m/z=453,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

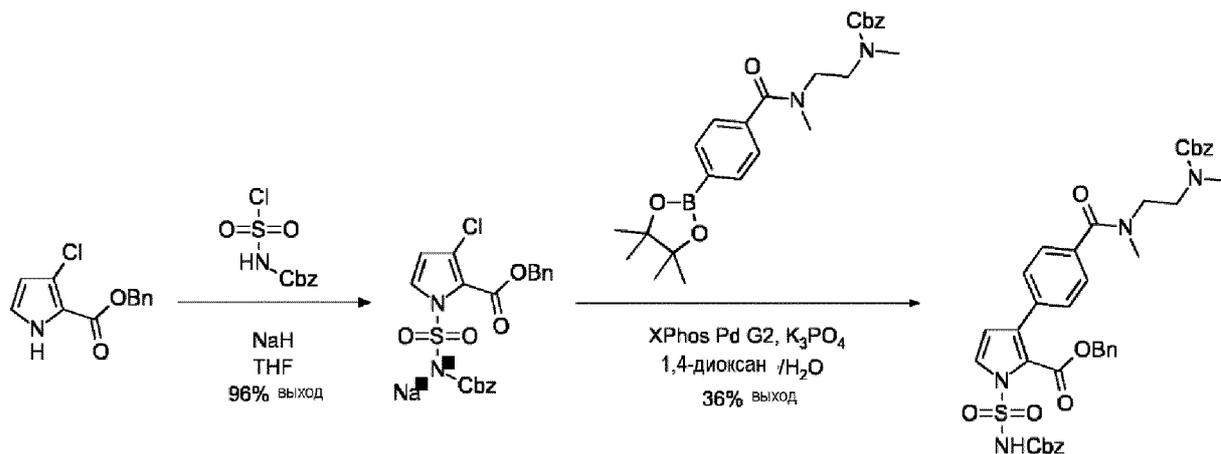
Стадия 2: Бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

XPhos (278 мг, 0,58 ммоль) и ацетат палладия(II) (44 мг, 0,19 ммоль) предварительно перемешивали в 1,4-диоксане (5 мл) в течение 5 минут перед добавлением натрий бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-бромпиррол-1-ил)сульфонилазида (2,00 г, 3,88 ммоль) и бензил N-метил-N-[2-[метил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]амино]этил]карбамата (2,28 г, 5,05 ммоль) с 1,4-диоксаном (10 мл). Смесь дегазировали и помещали в атмосферу азота перед добавлением 3М водного раствора K_3PO_4 (3,88 мл, 11,6 ммоль) и нагреванием до 60°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (~100 мл) и промывали водой (2 x ~60 мл) и насыщенным соевым раствором (~60 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха, затем остаток повторно концентрировали из IPA, растирали с диэтиловым эфиром и выделяли фильтрованием. Выделенное твердое вещество повторно растворяли в DCM с помощью метанола и подкисляли, промывая 1М водным раствором HCl. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали досуха, затем повторно концентрировали из смеси DCM и петролейного эфира с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (2,55 г, 88%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (уш.с, 1H), 7,55 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,39-7,20 (м, 17H), 7,10-7,01 (уш.м, 2H), 6,25 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,20-4,95 (м, 6H), 3,76 (уш.т, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,70-3,57 (уш.м, 2H), 3,45-3,28 (уш.м, 1H), 3,20-2,76 (м, 5H), 2,72-2,61 (уш.м, 1H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,31$ мин, $m/z=739,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение IVa синтезируют из бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата в соответствии со способом стадии 4 примера 1.

Пример 8 - Альтернативный путь синтеза бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (через сочетание с хлоридом)



Стадия 1: натрий бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-хлор-пиррол-1-ил)сульфонил-азанид

Суспензию гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 25,2 г, 630 ммоль) в безводном THF (200 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере азота с последующим добавлением по каплям раствора бензил 3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата (49,5 г, 210 ммоль) в безводном THF (200 мл) в течение 60 минут, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа перед повторным охлаждением до -10°C . К реакционной смеси частями добавляли бензил N-хлорсульфонилкарбамат (57,7 г, 231 ммоль) в течение 45 минут, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, затем повторно охлаждали до -10°C и гасили, добавляя по каплям смесь 50:50 воды:насыщенного солевого раствора (250 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над MgSO_4 , раствор декантировали и концентрировали досуха. Остаток растирали в диэтиловом эфире (200 мл), фильтровали и отсасывали досуха с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (94,5 г, 96%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54-7,50 (м, 2H), 7,36-7,25 (м, 9H), 6,13 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,85 (с, 2H). ЖХ-МС (способ А): $R_T=3,48$ мин, $m/z=447,2/449,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия 2: Бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метилкарбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)пиррол-2-карбоксилат

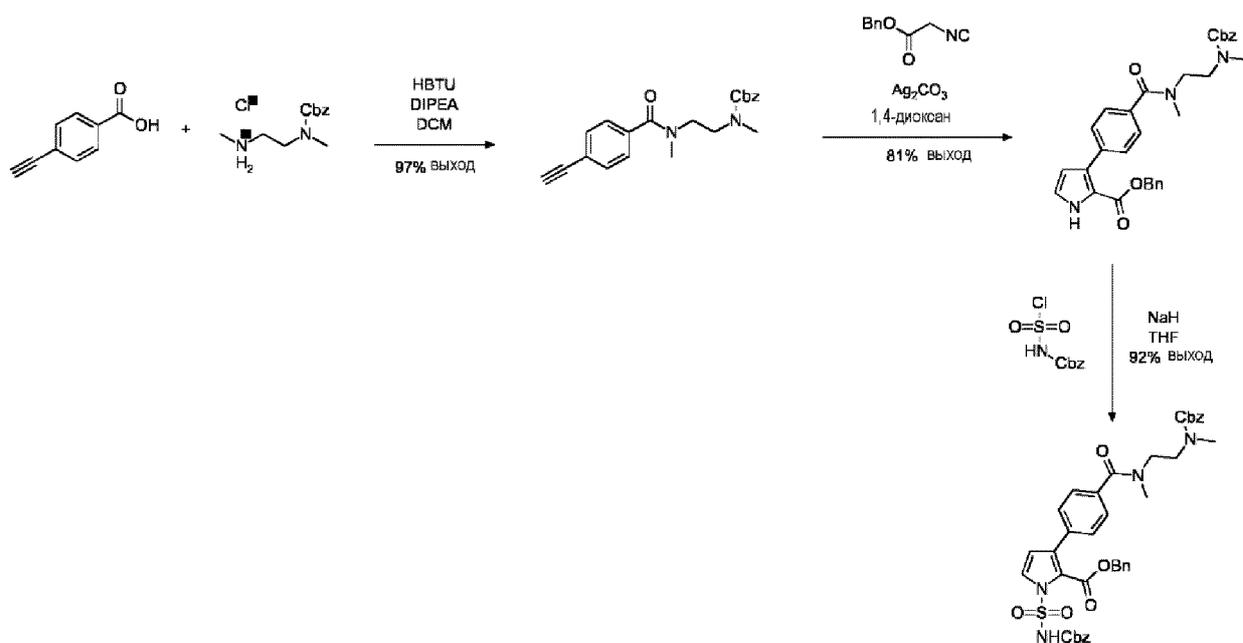
Смесь натрий бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-хлор-пиррол-1-ил)сульфонил-азанида (500 мг, 1,06 ммоль) и бензил N-метил-N-[2-[метил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]амино]этил]карбамата (606 мг, 1,34 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали барботированием азота в течение 5 минут, затем добавляли XPhos Pd G2 (88 мг, 0,11 ммоль) и раствор K_3PO_4 (711 мг, 3,35 ммоль) в воде (1 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота в течение 2 часов. По истечении этого периода реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры,

разбавляли смесью 50:50 вода:насыщенный солевой раствор (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 3 мл). Объединенные органические фазы промывали 2М водным раствором HCl (5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 90:10 до 0:100) с получением желаемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (280 мг, 36% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,45-7,17 (м, 20H), 6,46-6,32 (м, 1H), 5,19 (уш.с, 2H), 5,13-4,99 (м, 4H), 3,71-2,72 (м, 10H). ЖХ-МС (Способ А): R_T=3,73 мин, m/z=740,0 [M+H]⁺.

Соединение IVa синтезируют из бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата в соответствии со способом стадии 4 примера 1.

Пример 9 - Альтернативный путь синтеза бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата



Стадия 1: Бензил N-{2-[1-(4-этинилфенил)-N-метилформамидо]этил}-N-метилкарбамат

К смеси 4-этинилбензойной кислоты (6,86 г, 46,9 ммоль) и бензил N-метил-N-[2-(метиламино)этил]карбамат гидрохлорида (13,4 г, 51,6 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли HBTU (23,1 г, 61,0 ммоль), затем DIPEA (36,1 мл, 211 ммоль) перед перемешиванием при 20°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в этилацетате (400 мл), промывали 2М водным раствором HCl (2 x 200 мл), водой (200 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 200 мл), водой (200 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над

MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) с получением желаемого продукта в виде бледно-желтой смолы (16,0 г, 97%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (уш.д, J=7,8 Гц, 2H), 7,40-7,25 (м, 7H), 5,20-4,90 (м, 2H), 3,74 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,68-3,27 (уш.м, 3H), 3,17-2,79 (м, 6H), 2,76-2,65 (уш.м, 1H). ЖХ-МС (Способ С): R_T=1,76 мин, m/z=351,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Бензил 3-{4-[(2-[[бензилокси]карбонил](метил)амино]этил)(метил)карбамоил]фенил}-1H-пиррол-2-карбоксилат

Смесь бензил N-{2-[1-(4-этинилфенил)-N-метилформамидо]этил}-N-метилкарбамата (3,50 г, 9,99 ммоль) и карбоната серебра (551 мг, 2,00 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) нагревали до 100°C в атмосфере аргона. К нагретой суспензии добавляли по каплям (~80 минут с помощью шприцевого насоса) раствор бензил 2-изоцианоацетата (2,10 г, 12,0 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) перед нагреванием при 100°C в течение дополнительных 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и перемешивали в течение 10 минут, затем фильтровали через Celite® (целит). Фильтрат концентрировали досуха с получением целевого продукта в виде желтой смолы (4,26 г, 81%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,28 (уш.с, 1H), 7,54 (уш.д, J=7,8 Гц, 2H), 7,40-7,25 (м, 12H), 6,95 (т, J=2,7 Гц, 1H), 6,34 (уш.с, 1H), 5,24 (с, 2H), 5,20-4,92 (м, 2H), 3,76 (уш.с, 1H), 3,69-3,26 (уш.м, 3H), 3,20-2,82 (уш.м, 5H), 2,75-2,55 (уш.м, 1H). ЖХ-МС (Способ С): R_T=1,98 мин, m/z=526,3 [M+H]⁺.

Стадия 3: Бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метилкарбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

Суспензию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 228 мг, 5,71 ммоль) в безводном THF (5 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере аргона с последующим добавлением по каплям раствора бензил 3-{4-[(2-[[бензилокси]карбонил](метил)амино]этил)(метил)карбамоил]фенил}-1H-пиррол-2-карбоксилата (1,00 г, 1,90 ммоль) в безводном THF (5 мл) в течение 30 минут. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 60 минут перед повторным охлаждением до -10°C. К реакционной смеси добавляли частями бензил N-хлорсульфонилкарбамат (523 мг, 2,09 ммоль) в течение 25 минут, затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 часов. Реакционную смесь повторно охлаждали до -10°C, осторожно гасили раствором 1:1 насыщенный солевой раствор:вода (20 мл), подкисляли 2M водным раствором HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде бесцветной смолы (1,29 г, 92%).

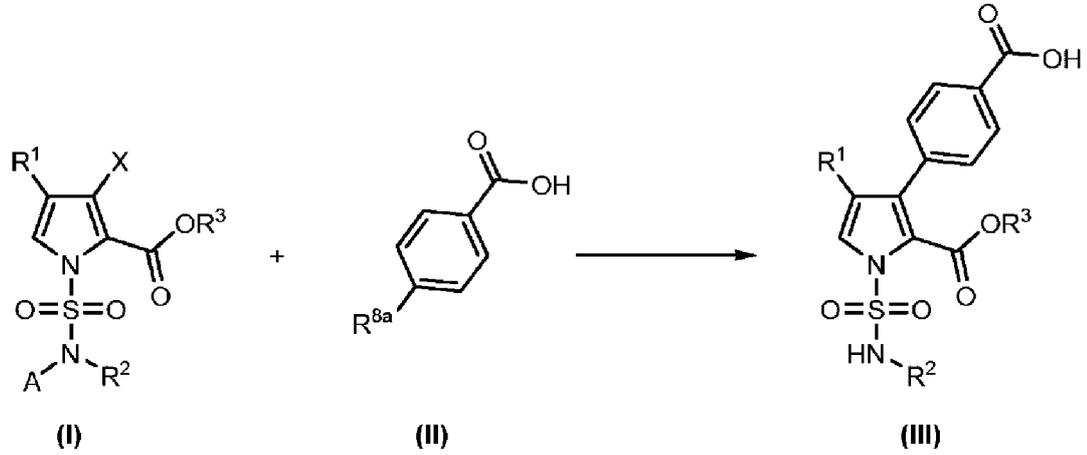
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (уш.с, 1H), 7,55 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,40-7,20 (м, 17H), 7,05 (уш.с, 2H), 6,15 (уш.д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,20-5,00 (м, 6H), 3,79-3,72 (уш.м, 1H), 3,70-3,56 (уш.м, 2H), 3,45-3,29 (уш.м, 1H), 3,18-2,77 (уш.м, 5H), 2,71-2,62 (уш.м, 1H). ЖХ-МС (Способ С): $R_T=2,17$ мин, $m/z=739,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение IVa синтезируют из бензил 3-[4-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил-метил-карбамоил]фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата в соответствии со способом стадии 4 примера 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

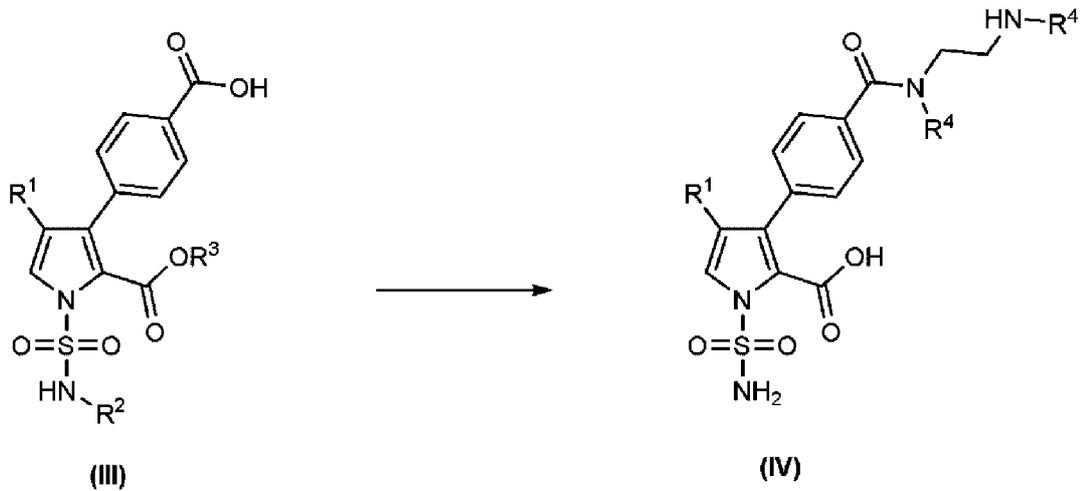
1. Способ получения соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

(а) взаимодействие соединения формулы (I) с соединением формулы (II) в присутствии Pd/C с образованием соединения формулы (III):



; и

(b) получение соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли из соединения формулы (III):



где

X независимо выбран из Cl, Br, I, N₂⁺ или OSO₂CF₃;

R¹ независимо выбран из H или C₁₋₄ алкила;

R² представляет собой защитную группу;

R³ независимо выбран из -CH₂-арила или *трет*-бутила;

каждый R⁴ независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₄ алкил;

R^{8a} представляет собой BF₃K или B(OR^{9a})₂; где или R^{9a} в каждом случае представляет собой H или C₁₋₄ алкил; или два заместителя R^{9a} вместе образуют (CR^aR^b)_n; или два заместителя R^{9a} вместе образуют -C(O)-(CR^aR^b)-N(R^c)-(CR^aR^b)-C(O)-;

R^a, R^b и R^c в каждом случае независимо выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

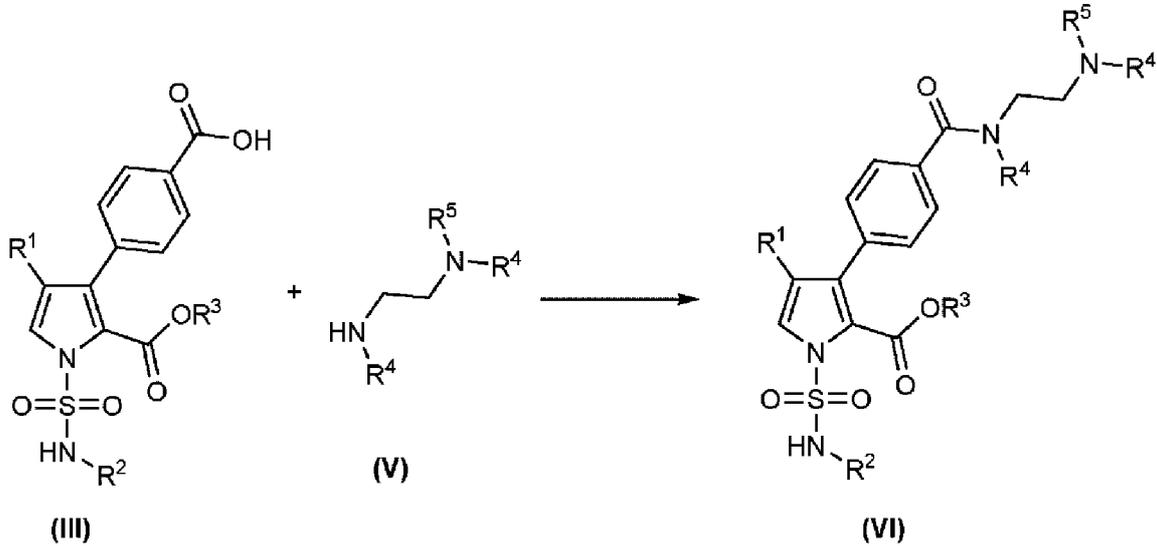
n имеет значение 2 или 3;

и

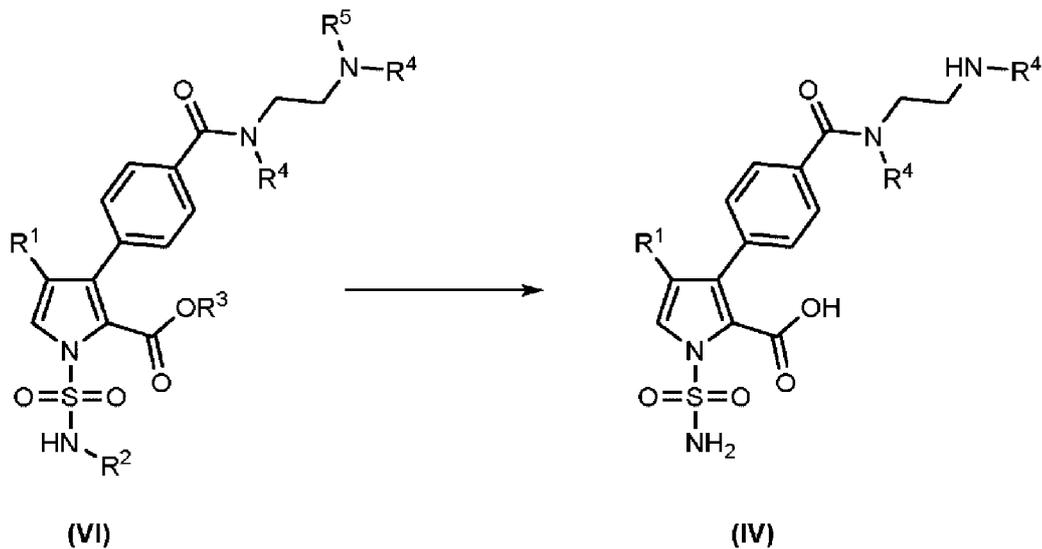
А независимо выбран из Н или катиона.

2. Способ по п.1, где стадия (b) включает стадии

(i) взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (VI):



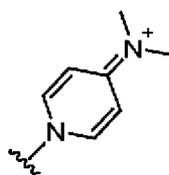
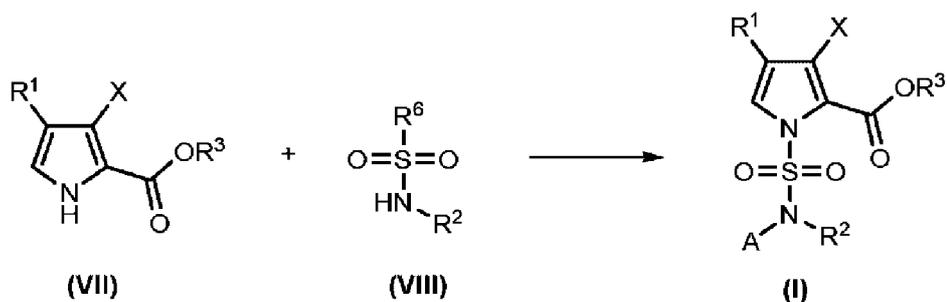
и

(ii) отщепления заместителей R^2 , R^3 и R^5 от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:

где

 R^5 представляет собой защитную группу.

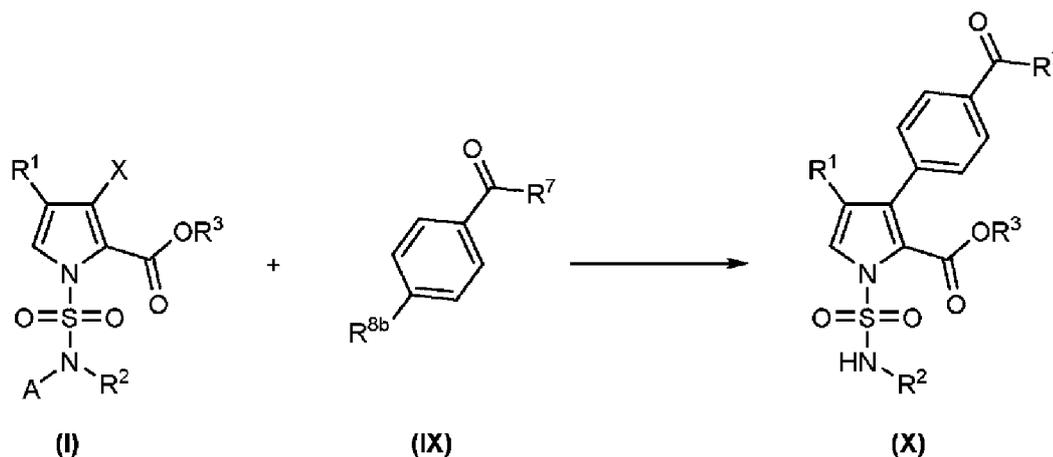
3. Способ по п.1 или п.2, где соединение формулы (I) получают путем взаимодействия соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (I):



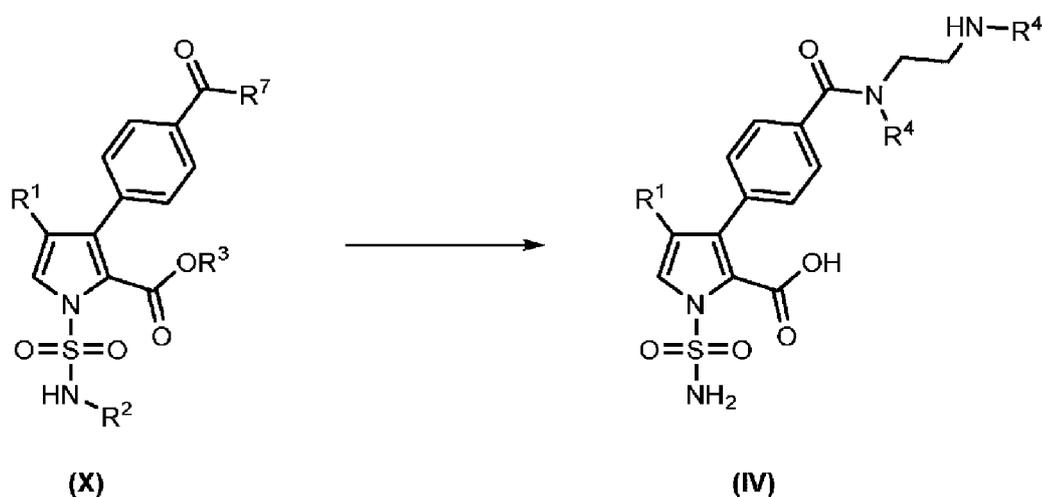
где R^6 независимо выбран из F, Cl, Br, I или

4. Способ получения соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

(а) взаимодействие соединения формулы (I) с соединением формулы (IX) с образованием соединения формулы (X);



(b) получение соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли из соединения формулы (X):



где

X независимо выбран из Cl, Br, I, N_2^+ или $OS(O)_2CF_3$;

R^1 независимо выбран из H или C_{1-4} алкила;

R^2 представляет собой защитную группу;

R^3 независимо выбран из $-CH_2$ -арила или *трет*-бутила;

каждый R^4 независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил;

R^5 представляет собой защитную группу;

R^7 независимо выбран из $-OR^{7a}$ и $-N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$;

R^{7a} выбран из $-C_{1-6}$ алкила и $-CH_2$ -арила;

R^{8b} независимо выбран из BF_3K или $B(OR^{9b})_2$, где каждый R^{9b} представляет собой H; или два заместителя R^{9b} вместе представляют собой $(CR^aR^b)_n$ и образуют кольцо, содержащее атомы кислорода и бора; или два заместителя R^{9a} вместе представляют собой $-C(O)-(CR^aR^b)-N(R^c)-(CR^aR^b)-C(O)-$;

R^a , R^b и R^c в каждом случае независимо выбраны из H и C_{1-4} алкила;

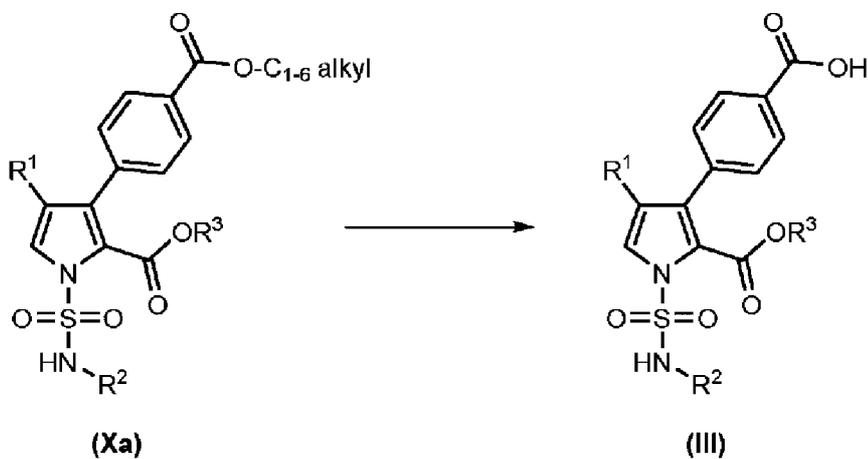
n имеет значение 2 или 3;

и

A независимо выбран из H или катиона.

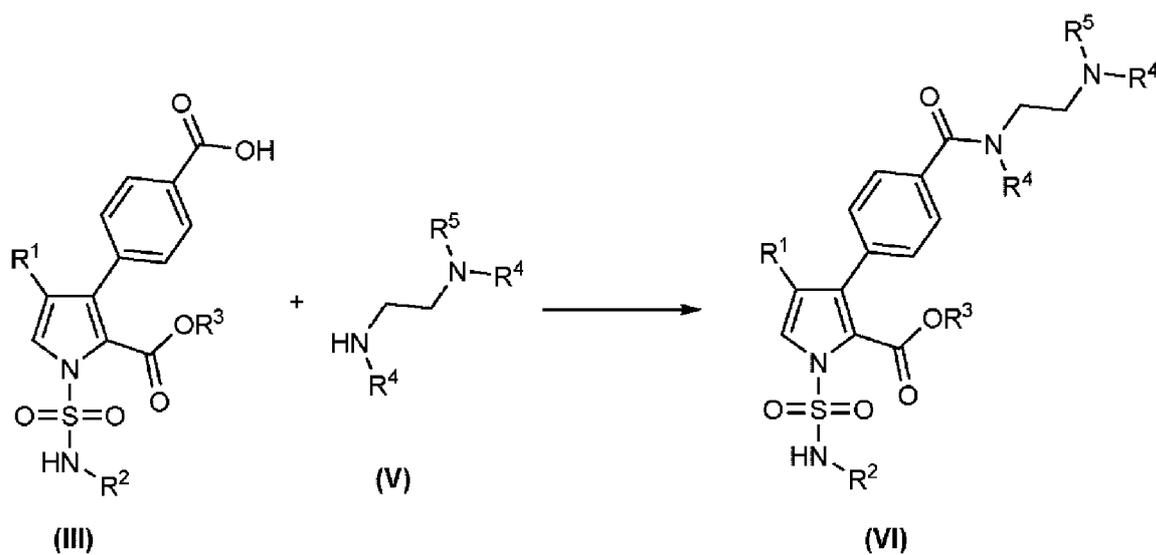
5. Способ по п.4, где, когда R^7 представляет собой $-OR^{7a}$, стадия (b) включает

(i) отщепление заместителя R^{7a} от соединения формулы (Xa) с образованием соединения формулы (III);



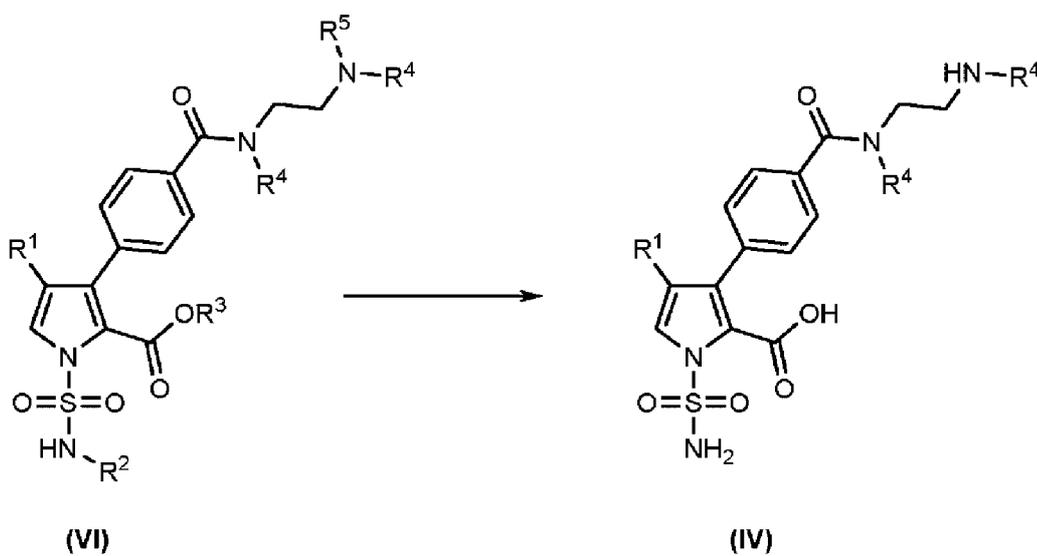
, и

(ii) взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (VI):

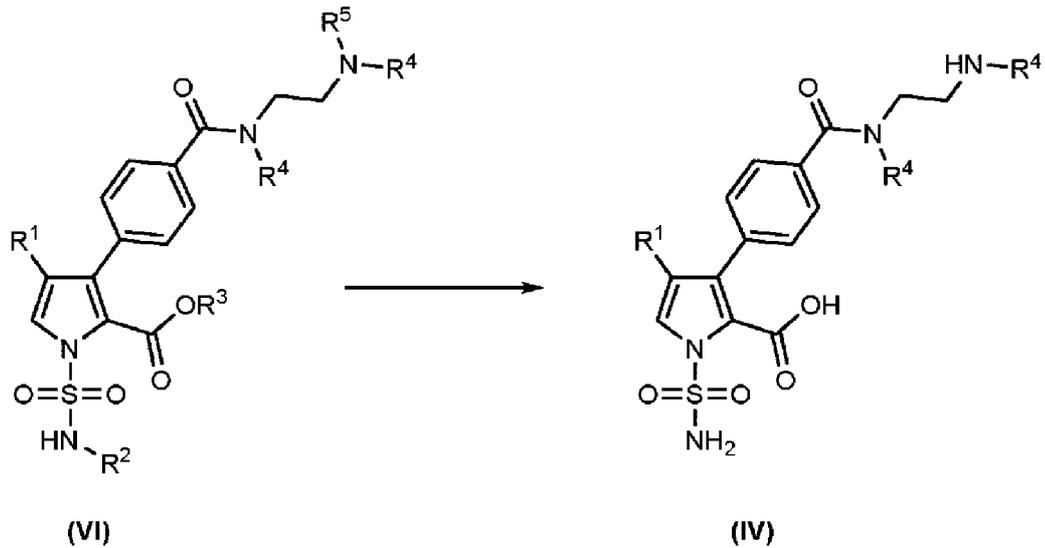


и

(iii) отщепление заместителей R², R³ и R⁵ от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:



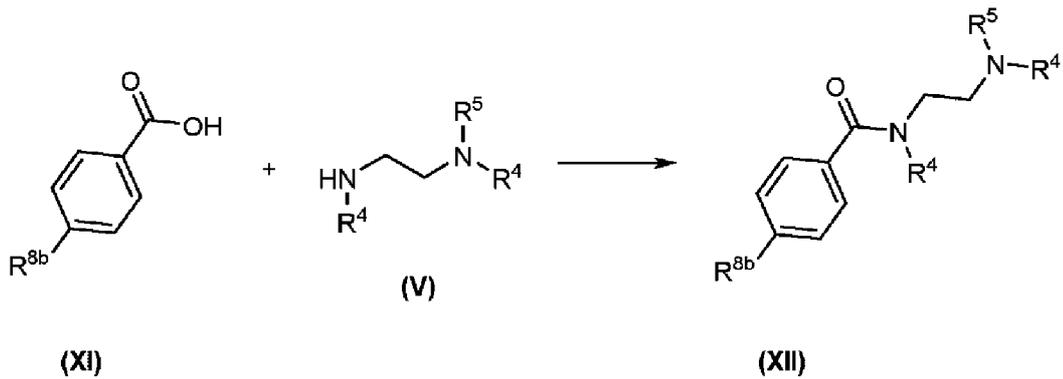
6. Способ по п.4, где, когда R⁷ представляет собой -N(R⁴)CH₂CH₂NR⁴R⁵, стадия (b) включает отщепление заместителей R², R³ и R⁵ от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:



7. Способ по п.6, где заместители R^2 , R^3 и R^5 отщепляют от соединения формулы (VI) путем каталитического гидрирования.

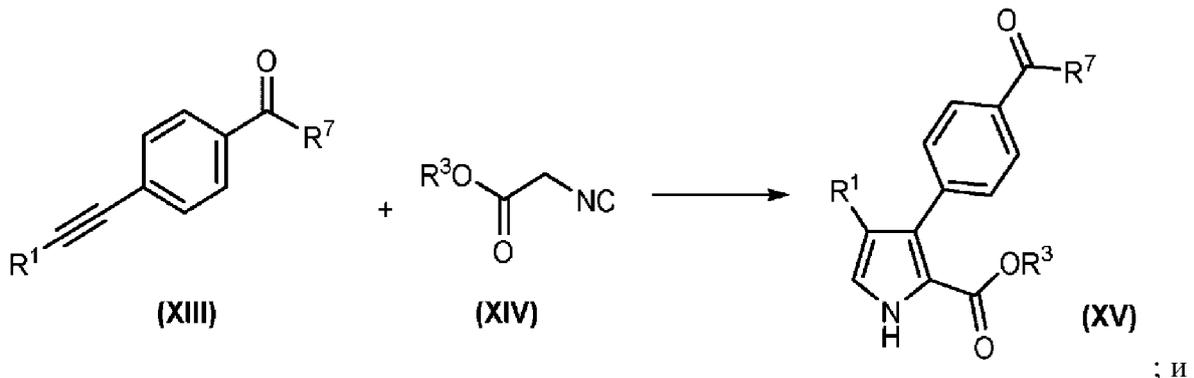
8. Способ по п.6 или п.7, где соединение формулы (VI) получают путем:

(i) взаимодействия соединения формулы (XI) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (XII):



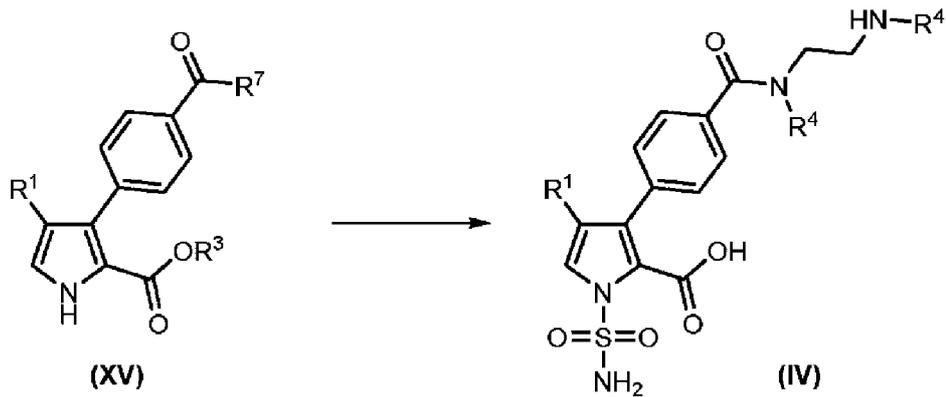
9. Способ получения соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

(a) взаимодействие соединения формулы (XIII) с соединением формулы (XIV) с образованием соединения формулы (XV):



(b) получение соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой

соли из соединения формулы (XV):



где

R^1 независимо выбран из H или C_{1-4} алкила;

R^3 независимо выбран из $-CH_2$ -арила или *трет*-бутила;

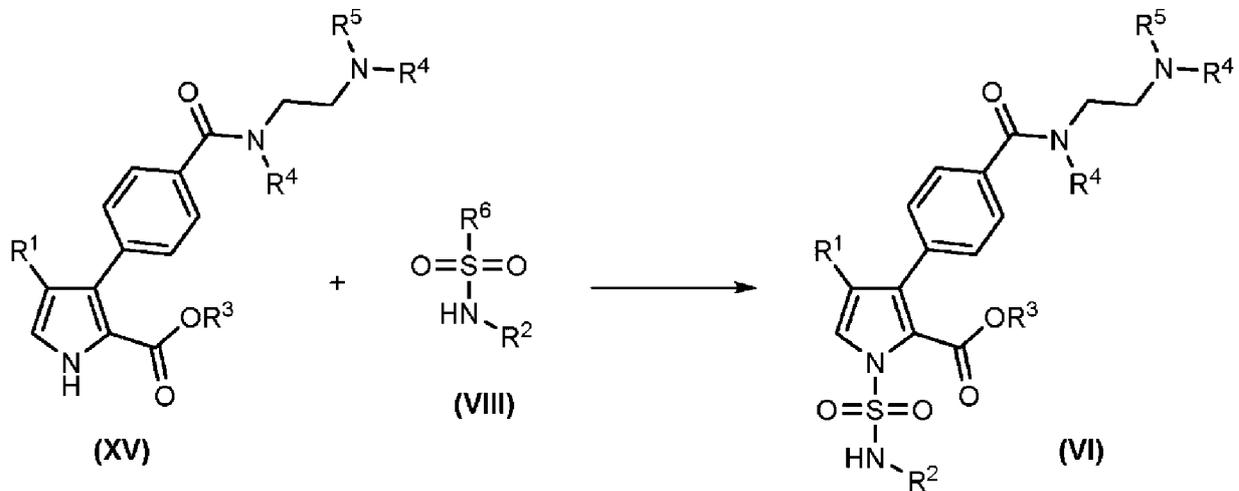
каждый R^4 независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил;

R^7 независимо выбран из $-OR^{7a}$ и $-N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$; и

R^{7a} представляет собой C_{1-6} алкил или CH_2 -арил.

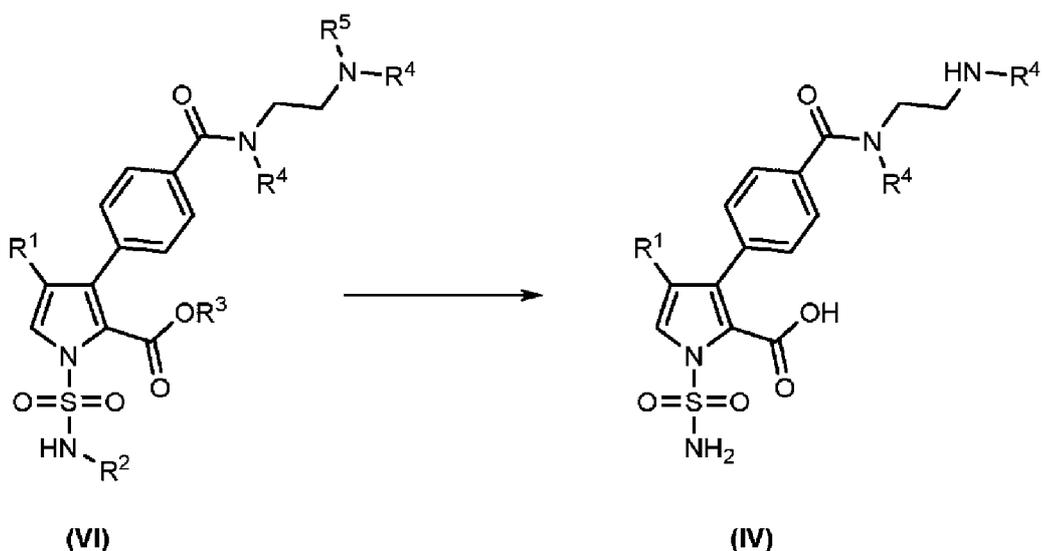
10. Способ по п.9, где, когда R^7 представляет собой $-N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$, стадия (b) включает

(i) взаимодействие соединения формулы (XV) с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (VI):

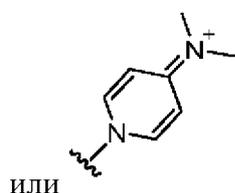


; и

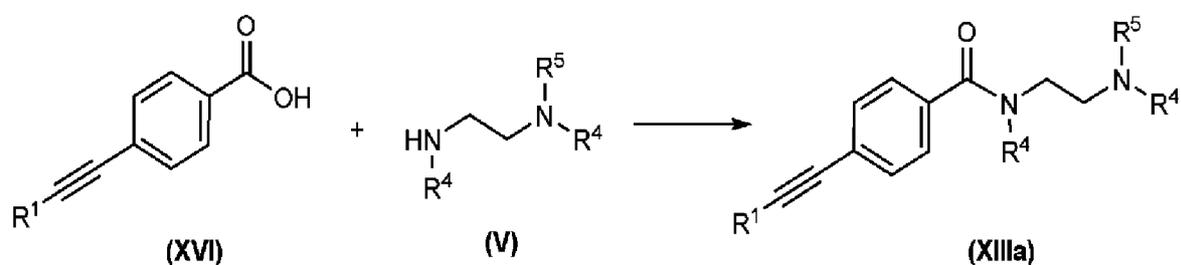
(ii) отщепление заместителей R^2 , R^3 и R^5 от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:



где R^5 представляет собой защитную группу; и R^6 независимо выбран из F, Cl, Br, I

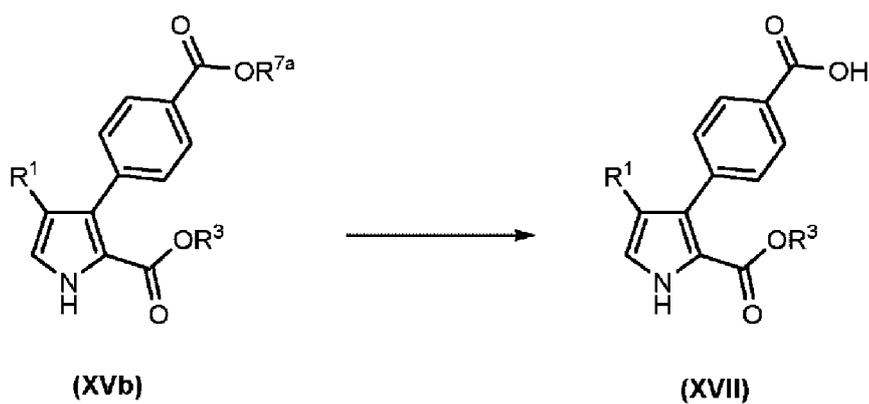


11. Способ по п.9 или п.10, где, когда R^7 представляет собой $-N(R^4)CH_2CH_2NR^4R^5$, соединения формулы (XIIIa) получают путем взаимодействия соединения формулы (XVI) с соединением формулы (V):

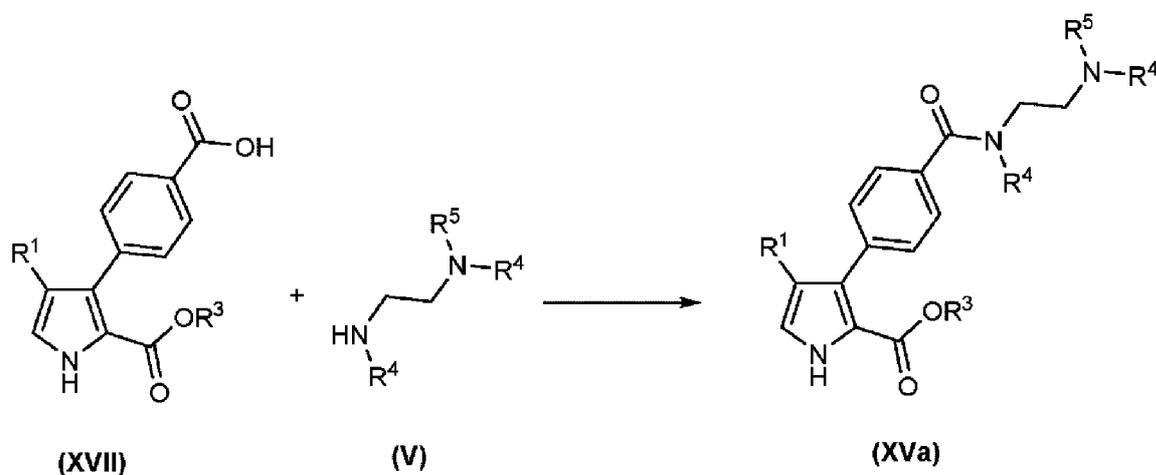


где R^5 представляет собой защитную группу.

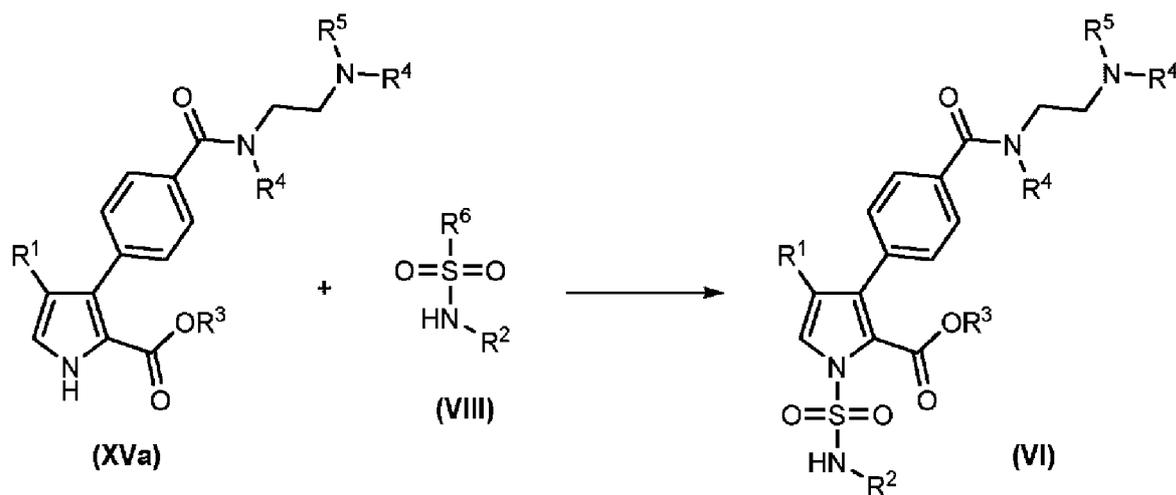
12. Способ по п.9, где, когда R^7 представляет собой $-OR^{7a}$, стадия (b) включает (i) отщепление заместителя R^{7a} от соединения формулы (XVb) с образованием соединения формулы (XVII);



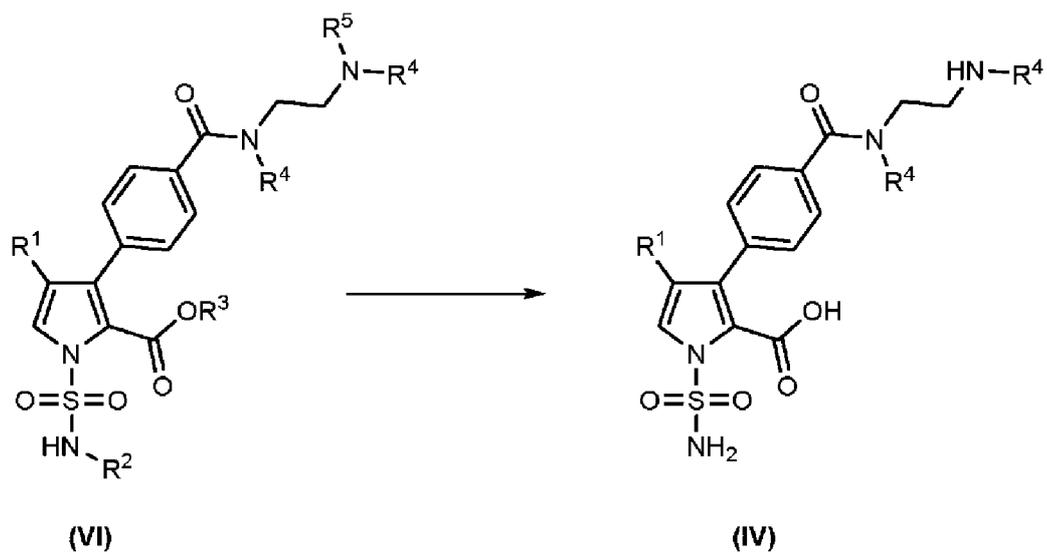
(ii) взаимодействие соединения формулы (XVII) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (XVa):



(iii) взаимодействие соединения формулы (XVa) с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (VI):



(iv) отщепление заместителей R^2 , R^3 и R^5 от соединения формулы (VI) с образованием соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли:



где R^5 представляет собой защитную группу; и R^6 независимо выбран из F, Cl, Br, I

