

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046640

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.03

(51) Int. Cl. C07D 305/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
202291889

(22) Дата подачи заявки
2020.12.07

(54) СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОКСЕТАН-2-ИЛМЕТАНАМИНА

(31) 62/946,146

(56) WO-A1-2018109607
WO-A1-2012153155
US-A1-2004265236
WO-A1-2013169531

(32) 2019.12.10

(33) US

(43) 2022.09.07

(86) PCT/US2020/063546

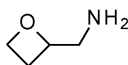
(87) WO 2021/118906 2021.06.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Коул Кевин Пол (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Прищепный С.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Предложены способ и промежуточное соединение для получения соединения формулы I:



или его соли.

B1

046640

046640

B1

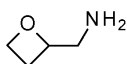
Настоящее изобретение относится к способу и промежуточному соединению для получения оксетан-2-илметанамина, который является ключевым промежуточным соединением для получения определенных агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

Оксетан-2-илметанамин является ключевым промежуточным соединением для получения определенных агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1, включая определенные соединения на основе 1-[2-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазола, описанные в WO 2018/109607. Способ получения (S)-оксетан-2-илметанамина, описанный в WO 2018/109607, представляет собой пятистадийный способ, в котором в качестве исходного соединения используют (S)-2-((бензилокси)метил)оксиран. Первая стадия представляет собой стадию расширения кольца, на которой оксиран расширяют до оксетана. На предпоследней стадии встраивают азот аминогруппы с использованием азидата натрия, и на заключительной стадии промежуточный азид восстанавливают с получением аминогруппы. Азидные соединения очень токсичны. Определенные азидные соединения также представляют значительную физическую опасность, так как они могут быть восприимчивы к нагреванию и ударным нагрузкам и могут разлагаться со взрывом при подводе небольшого количества энергии извне. Таким образом, две заключительные стадии указанного способа требуют значительной ответственности и масштабных и затратных мер безопасности.

Существует потребность в усовершенствованном способе, который является менее ресурсоемким, более дешевым и/или способствует более эффективному получению. В частности, существует потребность в способе, который позволяет избежать применения токсичных и вредных азидных соединений. Кроме того, существует потребность в более простом способе, требующем меньшего числа операций.

Способ согласно настоящему изобретению удовлетворяет указанные потребности благодаря встраиванию защищенного атома азота перед стадией расширения кольца. Атом азота защищен двумя бензильными группами.

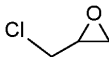
Соответственно, в одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы



Формула I

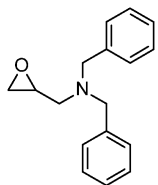
или его соли, включающий следующие стадии;

i) объединения дибензиламина и соединения формулы



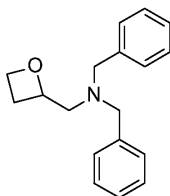
Формула II

с последующим добавлением основания с получением соединения формулы



Формула III

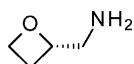
ii) обеспечения галогенида триметилсульфоксония в присутствии основания и объединения с раствором соединения, полученного на стадии (i), и нагревания до температуры выше 40°C с получением соединения формулы



Формула IV

iii) удаления защитных групп в соединении, полученном на стадии (ii).

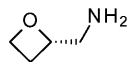
В одном из вариантов реализации соединение формулы I представляет собой



Формула Ia,

или его соль. Указанная формула соответствует S-энантиомеру.

В одном из вариантов реализации соединение формулы I представляет собой гидрохлоридную соль



Формула Ia.

В одном из вариантов реализации галогенид триметилсульфония представляет собой йодид триметилсульфония.

В одном из вариантов реализации основание на стадии (ii) отличается от основания, применяемого на стадии (i).

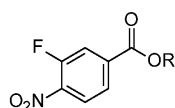
В одном из вариантов реализации основание на стадии (ii) выбрано из гидрида щелочного металла, стерически затрудненного алкоксида щелочного металла, алкиллития в стерически затрудненном спиртовом растворителе, гексаметилдисилазана щелочного металла. В конкретном варианте реализации основание на стадии (ii) выбрано из: трет-бутоксид калия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-амилата калия, трет-амилата лития, трет-амилата натрия, гидрида лития, гидрида натрия, гидрида калия, n-бутиллития в спиртовом растворителе, гексаметилдисилазида лития, гексаметилдисилазида натрия или гексаметилдисилазида калия. В предпочтительном варианте реализации основание представляет собой трет-бутоксид калия.

В одном из вариантов реализации раствор на стадии (ii) содержит растворитель, выбранный из: полярного апротонного растворителя или стерически затрудненного спирта. В конкретном варианте реализации растворитель выбран из: трет-бутанола, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона или трет-амилового спирта. В предпочтительном варианте реализации растворитель представляет собой трет-бутанол.

В одном из вариантов реализации стадию (ii) проводят при температуре выше 70°C. В предпочтительном варианте реализации стадию (ii) проводят при температуре выше 80°C. В другом предпочтительном варианте реализации стадию (ii) проводят при температуре от 80 до 90°C. В другом предпочтительном варианте реализации стадию (ii) проводят при температуре от 80 до 85°C.

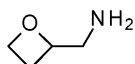
В одном из вариантов реализации стадию (iii) проводят с использованием палладиевого катализатора. В предпочтительном варианте реализации палладиевый катализатор представляет собой палладий на углеродной подложке.

Способ может дополнительно включать стадию (в настоящем документе стадия (iv)) объединения основания и соединения формулы



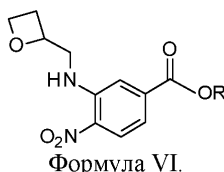
Формула V

где R представляет собой H или защитную группу кислоты, с раствором соединения формулы



Формула I

с получением соединения формулы



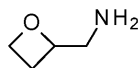
Формула VI.

В одном из вариантов стадии (iv) R в соединениях формул V и VI представляет собой H или C₁₋₄ алкил.

В одном из вариантов реализации R представляет собой H. В другом варианте реализации R представляет собой C₁₋₄ алкил, предпочтительно метил.

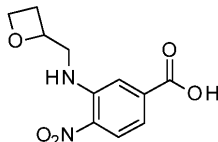
В одном из вариантов реализации R представляет собой H, и стадия (iv) включает объединение ос-

нования и 3-фтор-4-нитробензойной кислоты с раствором соединения формулы



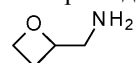
Формула I

с получением соединения формулы



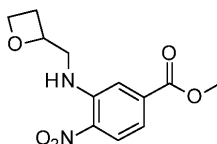
Формула VI'.

В одном из вариантов реализации R представляет собой метил, и стадия (iv) включает добавление основания и метил-3-фтор-4-нитробензоата в раствор соединения формулы



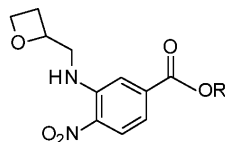
Формула I

с получением соединения формулы



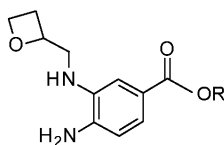
Формула VI'.

После стадии (iv) способ может дополнительно включать стадию (в настоящем документе стадия (v)) восстановления нитрогруппы в соединении формулы



Формула VI

с получением соединения формулы



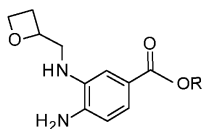
Формула VII.

В одном из вариантов стадии (v) R в соединениях формул VI и VII представляет собой H.

В другом варианте стадии (v) R в соединениях формул VI и VII представляет собой C₁₋₄ алкил, предпочтительно метил.

После стадии (v) способ может дополнительно включать стадии:

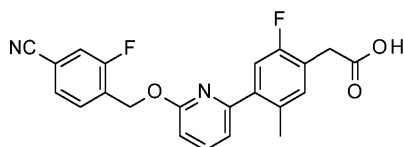
vi) проведения реакции амидного сочетания с использованием соединения формулы



Формула VII

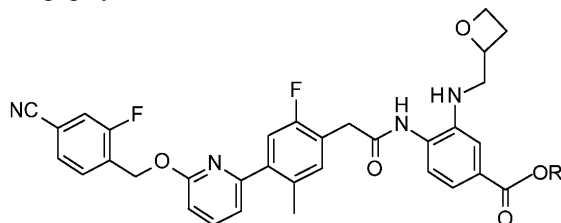
и соединения формулы

046640



Формула VIII

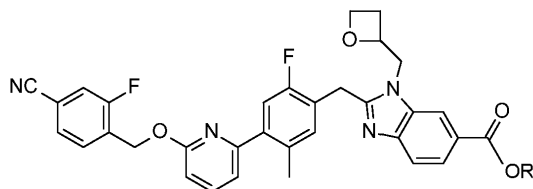
с получением соединения формулы



Формула IX,

или его соли,

vii) проведения реакции циклизации соединения, полученного на стадии (vi), с получением соединения формулы

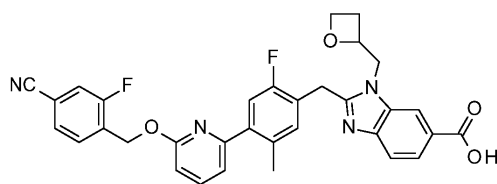


Формула X

и необязательно обеспечения взаимодействия для получения фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов стадий (vi) и (vii) R в соединениях формул VII, IX и X представляет собой H. В другом варианте стадий (vi) и (vii) R в соединениях формул VII, IX и X представляет собой C₁₋₄ алкил, предпочтительно метил.

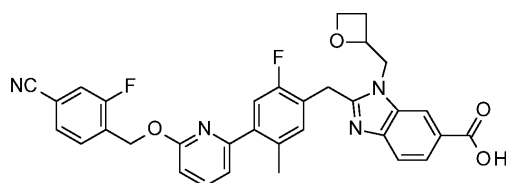
В одном из вариантов реализации R в соединениях формул VI, VII, IX и X представляет собой защитную группу кислоты, и способ дополнительно включает стадию (в настоящем документе стадия (viii)) гидролиза сложноэфирной группы с получением кислотного соединения формулы X, где R представляет собой H



Формула X'

и необязательно обеспечения взаимодействия для получения фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

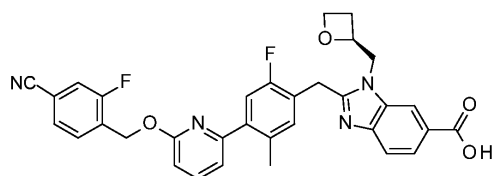
В одном из вариантов реализации соединения, полученное на стадии (vii) или стадии (viii), представляет собой соль трет-бутиламина и



Формула X'.

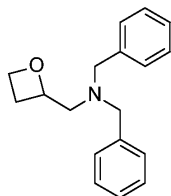
Предпочтительно, соединение представляет собой соль трет-бутиламина и

046640



Формула Xa'.

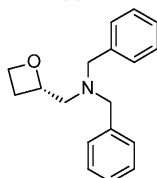
В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы



Формула IV

или его соль.

В предпочтительном варианте реализации соединение представляет собой соединение формулы

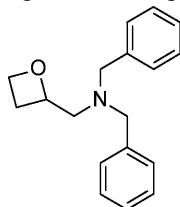


Формула IVa

или его соль.

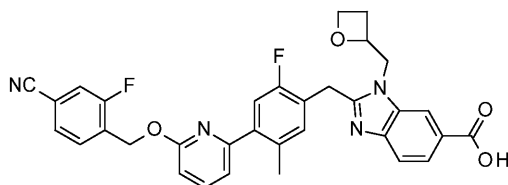
Указанная формула соответствует S-энантиомеру.

В настоящем документе дополнительно предложено применение соединения формулы



Формула IV

для получения соединения формулы



Формула X'

или его фармацевтически приемлемой соли.

Получение эпоксида на стадии (i) описано, например, на схеме 1 в Synthetic Communications, 45: 2576-2582, 2015, и в примере 1 в WO 2012/153155. Специалисту будет понятно, что на указанной стадии можно применять разные основания и растворители. Подходящие растворители включают стерически затрудненные спирты, в частности, 2-пропанол. Существует ряд подходящих оснований, включая гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид лития. Указанную стадию можно проводить путем добавления эпихлоргидрина к дибензиламину и 2-пропанолу при низкой температуре, предпочтительно ниже 5°C. Затем можно нагревать реакционную смесь до температуры окружающей среды, предпочтительно от 20 до 25°C, и перемешивать. Затем можно охлаждать раствор до температуры ниже 5°C перед добавлением основания, после чего повторно нагревать до температуры окружающей среды, предпочтительно при-

мерно 20°C. В качестве альтернативы, добавление эпихлоргидрина к дибензиламину и 2-пропанолу можно проводить при температуре от 10 до 20°C, после чего добавлять основание и перемешивать при 20-25°C.

Стадию удаления защитных групп (стадия (iii)) можно проводить несколькими разными способами, известными в данной области техники, "Protective groups in organic synthesis", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, 3^e изд., 1999, Hoboken, NJ, стр. 579-580. Например, можно применять палладиевый катализатор. Если соединение формулы I представляет собой гидрохлоридную соль, то предпочтительно применяют от 0,8 до 1 мольного эквивалента хлороводородной кислоты, предпочтительно примерно 0,9 мольного эквивалента. На указанной стадии можно применять ряд растворителей, включая, например, этанол или метанол. В одном из вариантов реализации соединения, полученное на стадии (ii), используют на стадии (iii) в растворе, например, в растворе в этаноле.

Необязательную стадию (iv) можно проводить способами, известными в данной области техники, см., например, способ получения промежуточного соединения 24 в WO 2018/109607. В одном из вариантов стадии (iv) оксетан-2-илметанамин или его соль растворяют в диметилформамиде. В альтернативном варианте реализации оксетан-2-илметанамин можно применять, например, в растворе в низшем алкиловом спирте, в частности, в растворе в этаноле. Можно использовать указанный раствор, полученный непосредственно на предыдущей стадии (iii).

В другом варианте реализации стадии (iv) стадию проводят при температуре окружающей среды. В альтернативном варианте реализации стадию проводят при температуре от 110 до 120°C.

Предпочтительное основание на стадии (iv) представляет собой триэтиламин.

Способы проведения восстановления нитрогруппы для получения амина на стадии (v) хорошо известны в данной области техники. Например, его можно проводить с применением палладиевого катализатора, такого как палладий на углеродной подложке.

Реакцию амидного сочетания на стадии (vi) можно проводить способами, известными в данной области техники. В одном из вариантов реализации сочетание можно проводить с использованием 1,1-карбонилдимидазола. Предпочтительно, сначала добавляют 1,1-карбонилдимидазол к 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилфенил)уксусной кислоте в растворителе, например, тетрагидрофуране, и оставляют на период времени, достаточный для получения активного промежуточного соединения, после чего добавляют соединение формулы VII. В качестве альтернативы, стадию амидного сочетания можно проводить в других условиях сочетания, например, с использованием HATU (гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния).

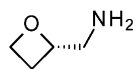
Реакцию циклизации на стадии (vii) можно проводить при нагревании, например, до температуры выше 80°C, необязательно в присутствии кислоты.

Как указано выше, если R в соединениях формул VI, VII, IX и X на стадиях (iv), (v), (vi) и (vii) представляет собой защитную группу кислоты, то способ может дополнительно включать стадию (стадия (viii)) гидролиза сложноэфирного соединения для получения конечного кислотного соединения (формула X'). Указанную стадию можно проводить, например, путем нагревания сложного эфира в присутствии основания, такого как гидроксид лития.

В конкретном варианте реализации R в соединениях формул VI, VII, IX и X на стадиях (iv), (v), (vi) и (vii) представляет собой H, и конечная стадия (viii) не требуется. Это является предпочтительным, так как позволяет сократить число стадий синтеза. Кроме того, если указанную стадию гидролиза проводят путем нагревания сложного эфира в присутствии основания, то указанная стадия может приводить к нежелательной побочной реакции по нитрильной группе.

Все стадии (iv), (v), (vi) и (vii) включают соединения, содержащие группу R. В каждом случае R представляет собой H или защитную группу кислоты. Специалисту будет понятно, что группа R остается неизменной на каждой из указанных последовательных стадий. В одном из вариантов реализации R представляет собой H. В другом варианте реализации R представляет собой C₁₋₄ алкил, предпочтительно метил. На стадии (viii) соединение формулы X, в котором R представляет собой защитную группу кислоты, гидролизуют до соединения формулы X', в котором R представляет собой H (формула X').

Все соединения формул I, II, III, IV, VI, VII, IX и X содержат хиральный центр в месте присоединения оксирана или оксетана. Несмотря на то, что стадии способа включают применение всех отдельных энантиомеров и их смесей, а также рацематов, определенные конфигурации являются предпочтительными

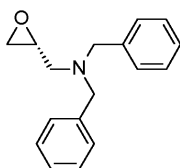


Формула Ia;

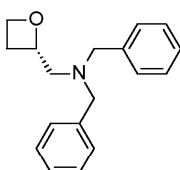
046640



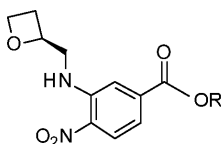
Формула IIb;



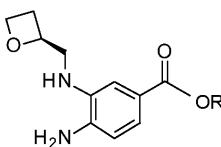
Формула IIIb;



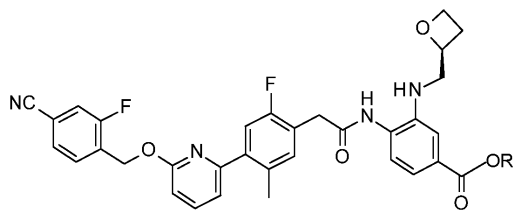
Формула IVa;



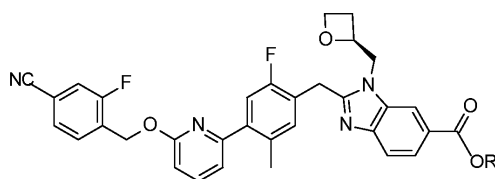
Формула VIa;



Формула VIIa;



Формула IXa; и



Формула Xa.

Формулы Ia, IVa, VIa, VIIa, IXa и Xa соответствуют S-энантиомеру.
Формулы IIb и IIIb соответствуют R-энантиомеру.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" в настоящем документе относится к соли соединения, которую считают приемлемой для клинического и/или ветеринарного применения. Примеры фармацевтически приемлемых солей и общую методику их получения можно найти в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" P. Stahl, et al., 2e пересмотренное издание, Wiley-VCH, 2011, и S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66(1), 1-19. Предпочтительная соль соединения формулы X представляет собой соль трет-бутиламина (или эрбумина).

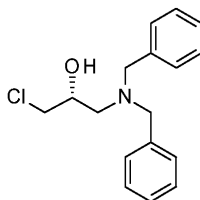
R в соединениях формул V, VI, VII, IX и X, описанных в настоящем документе, может представлять собой защитную группу кислоты. Следует понимать, что защитные группы могут быть разными, что известно специалистам в данной области техники, в зависимости от конкретных условий реакций и конкретных проводимых превращений. Защитные группы кислоты, а также условия введения и удаления защитных групп хорошо известны специалистам и описаны в литературе (см., например, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", четвертое издание, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Определенные сокращения имеют следующие определения: "ACN" относится к ацетонитрилу; "ДХМ" относится к дихлорметану; "ДМЭА" относится к N,N-диметиламину; "ДМФА" относится к N,N-диметилформамиду; "ДМСО" относится к диметилсульфоксиду; "ИЭР-МС" относится к масс-спектрометрии с ионизацией электронным распылением; "EtOAc" относится к этилацетату; "EtOH" относится к этанолу или этиловому спирту; "ч" относится к часу или часам; "ВЭЖХ" относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии; "MeOH" относится к метанолу или метиловому спирту; "МТБЭ" относится к метил-трет-бутиловому эфиру; "мин" относится к минуте или минутам; "m/z" относится к отношению масса-заряд; "Pd(dppf)Cl₂" относится к [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладию (II); "КТ" относится к комнатной температуре; "ТФУК" относится к трифторуксусной кислоте; и "ТГФ" относится к тетрагидрофурану.

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) кристаллических твердых веществ получали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оборудованном источником CuK α и детектором Vantec, эксплуатируемом при 35 кВ и 50 мА. Сканировали образец от 4 до 40 2 θ с шагом 0,008 2 θ и скоростью сканирования 0,5 секунды/шаг, и используя дивергенцию 1,0 мм, неподвижную 6,6 мм антирассеивающую и 11,3 мм детекторную щели. Выкладывали сухой порошок на кварцевый держатель образца и обеспечивали гладкую поверхность при помощи предметного стекла. Записывали профили дифракции кристаллической формы при температуре и относительной влажности окружающей среды. Определяли положения пиков кристалла при помощи MDI-Jade после полного сдвига профиля относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 2 θ . В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности пиков дифракции могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами как морфология и габитус кристалла. При наличии эффекта предпочтительной ориентации, интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются. См., например, Фармакопею США № 23, национальный формуляр № 18, страницы 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно варьироваться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, вследствие смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае погрешность положения пика, составляющая $\pm 0,2$ 2 θ , учитывает указанные возможные отклонения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации характеристических пиков.

Пример получения 1.

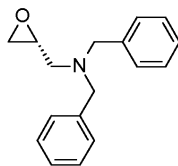
(R)-1-хлор-3-(дибензиламин)пропан-2-ол



В колбу добавляли дибензиламин (200,0 г, 0,993 моль) и 2-пропанол (200 мл). Охлаждали раствор при перемешивании до температуры ниже 5 $^{\circ}$ C на бане лед/вода. Использовали капельную воронку для добавления (R)-(-)-эпихлоргидрина (95 мл, 1,21 моль) в течение 10 мин. Нагревали смесь до 21 $^{\circ}$ C и перемешивали в течение двух дней, затем замораживали полученный раствор, содержащий указанное в заголовке соединение, до использования на следующей стадии. ИЭР-МС m/z 290 (M+H).

Пример получения 2.

(R)-N,N-дибензил-1-(оксиран-2-ил)метанамина

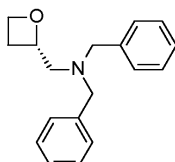


Способ А. Выливали раствор (R)-1-хлор-3-(дибензиламино)пропан-2-ола, полученного в примере получения 1, в колбу при механическом перемешивании и использовали 2-пропанол (466 мл) для обеспечения полноты переноса. Охлаждали раствор ледяной водой до температуры ниже 5°C, добавляли раствор гидроксида натрия (5 моль/л в воде, 240 мл, 1,18 моль) в виде пяти порций, а затем нагревали смесь до 20°C. Через 6 ч переносили смесь в делительную воронку с использованием толуола (500 мл) и воды (100 мл). Встряхивали смесь, оставляли слои разделяться и удаляли нижний слой. Добавляли воду (250 мл), встряхивали смесь и оставляли отстаиваться, а затем удаляли нижний слой. Добавляли насыщенный водный NaCl, встряхивали смесь и оставляли разделяться, и удаляли нижний слой. Сушили раствор сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали раствор путем упаривания на роторном испарителе. Сушили остаток в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде густой жидкости (270,7 г, выход 99% за 2 стадии), которое согласно ¹H ЯМР содержало 8,7% (мас./мас.) толуола. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45-7,23 (m, 10H), 3,82 (ушир.d, J=13,6 Гц, 2H), 3,59 (ушир.d, J=13,6 Гц, 2H), 3,10 (ушир., 1H), 2,79 (ушир.d, J=12,8 Гц, 1H), 2,70 (t, J=4,4 Гц, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H). ИЭР-МС m/z 254 (M+H).

Способ В (способ в одном реакторе из (R)-(-)-эпихлоргидрина). В сосуд добавляли дибензиламин (152 кг, 770 моль) и 2-пропанол (121 кг) и перемешивали смесь при 10-20°C. Медленно добавляли (R)-(-)-эпихлоргидрин (105 кг, 1135 моль) и перемешивали смесь при 10-20°C до тех пор, пока в реакционной смеси не оставалось <1% эпихлоргидрина. Медленно добавляли 20% (мас./мас.) гидроксид натрия в воде (183 кг, 915 моль NaOH) и перемешивали смесь при 20-25°C. Добавляли еще одну порцию 20% (мас./мас.) гидроксида натрия в воде (20 кг, 100 моль NaOH) и перемешивали смесь при 20-25°C до тех пор, пока не оставалось <0,5% промежуточного соединения. Разделяли слои и концентрировали органический слой при пониженном давлении до остаточного объема примерно 200 литров. Добавляли EtOAc (688 кг), снова концентрировали смесь при пониженном давлении до остаточного объема примерно 200 литров, затем добавляли EtOAc (683 кг) и воду (460 кг). Перемешивали смесь, затем оставляли отстаиваться и отделяли водный слой. К органическому слою добавляли еще одну порцию воды (461 кг). Перемешивали смесь, затем оставляли отстаиваться и отделяли водный слой. Концентрировали органический слой при пониженном давлении до остаточного объема примерно 130 литров, затем добавляли трет-бутанол (595 кг). Концентрировали смесь при пониженном давлении до остаточного объема примерно 130 литров. Разбавляли раствор трет-бутанолом (167 кг) с получением раствора указанного в заголовке соединения (373,4 кг раствора, 50,8 мас.%, 189,7 кг указанного в заголовке соединения, 749 моль, выход 97%). Время удерживания указанного в заголовке соединения в ВЭЖХ составляло 14,0 мин [ВЭЖХ: Waters XBridge C18 (4,6×150 мм, 3,5 мкм), 35°C, 1,2 мл/мин, детектирование при 215 нм, градиент: 5-95% В в течение 16 мин, выдерживали до 18 мин, 5% В через 18,1 мин; растворитель А=10 мМ формиат аммония, рН 9,0, в очищенной воде, растворитель В=ACN].

Пример получения 3.

(S)-N,N-дибензил-1-(оксетан-2-ил)метанамина



Способ А. Оборудовали колбу механической мешалкой, источником азота, колбонагревателем, холодильником и термодарой. В колбу добавляли йодид триметилсульфоксония (66,5 г, 0,278 моль), затем твердый трет-бутоксид калия (45,7 г, 0,371 моль) и трет-бутанол (500 мл). Перемешивали и нагревали раствор до 85°C и добавляли раствор (R)-N,N-дибензил-1-(оксиран-2-ил)метанамина (чистое вещество, полученное в способе А в примере получения 2, 50,0 г, 0,186 моль) в трет-бутаноле (250 мл) путем переноса под давлением. Грели смесь при 80-85°C (при осторожном кипении) в течение 5 ч, затем охлаждали и удаляли твердые вещества путем фильтрования. Промывали твердые вещества гексанами (200 мл) и объединяли фильтраты после промывки гексанами с исходным фильтратом. Частично концентрировали раствор продукта путем упаривания на роторном испарителе и переносили в делительную воронку с использованием гексанов (500 мл) и воды (200 мл). Встряхивали смесь, оставляли отстаиваться и отбрасывали нижний слой. Добавляли воду (200 мл), встряхивали смесь, оставляли отстаиваться и отбрасывали

ли нижний слой; повторяли указанную процедуру еще два раза. Промывали органический слой насыщенным водным NaCl и сушили над сульфатом натрия. Удаляли сульфат натрия путем фильтрования и концентрировали раствор путем упаривания на ротормном испарителе с получением маслянистого вещества. Очищали маслянистое вещество путем хроматографии на силикагеле с использованием 15% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (23,4 г, 40%) в виде желтого маслянистого вещества, которое согласно $^1\text{H-NMR}$ имело чистоту $\sim 85\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,22 (m, 10H), 5,03 (ушир.пент., $J=5,8$ Гц, 1H), 4,63 (td, $J=6,1, 8,0$ Гц, 1H), 4,46 (td, $J=5,9, 9,1$ Гц, 1H), 3,70 (ушир.d, $J=13,7$ Гц, 2H), 3,62 (ушир.d, $J=13,7$ Гц, 2H), 2,82 (dd, $J=6,1, 13,5$ Гц, 1H), 2,71 (dd, $J=4,5, 13,5$ Гц, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 1H). ИЭР-МС m/z 268 (M+H).

Для оценки оптической чистоты указанного в заголовке соединения получали указанное в заголовке соединение в виде рацемической смеси, по существу как описано в примерах получения 1-3 с использованием рацемата эпихлоргидрина в качестве исходного вещества.

Анализировали рацемическую смесь путем хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralcel® OD-H 4,6×150 мм; расход 1 мл/мин; детектирование при 254 нм; элюент: 2:98 EtOH/гептан (об./об.) +0,1% ДМЭА). Время удерживания отдельных энантиомеров в образце рацемата при использовании указанного способа составляло 7,48 мин и 8,59 мин. В анализе оптического чистого вещества показан 96% э.и. (1,8% при 7,49 мин и 86,0% при 8,61 мин согласно значениям площади пиков в УФ-области).

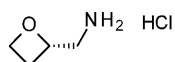
Способ В. В сосуд добавляли йодид триметилсульфоксония (250 кг, 1136 моль). Добавляли трет-бутоксид калия (170,1 кг, 1516 моль) и трет-бутаиол (744 кг). Перемешивали при 50-55°C в течение 2-3 ч, затем при 65-75°C в течение 15-30 мин, затем нагревали до 75-80°C. Медленно добавляли раствор (R)-N,N-дибензил-1-(оксиран-2-ил)метанамина в трет-бутаноле (полученного способом В в примере получения 2, 372,2 кг раствора, 50,8 мас.%, 189 кг, 749 моль). Нагревали смесь до 80-90°C в течение 6-8 ч, затем охлаждали до 30-40°C и добавляли EtOAc (534 кг). Фильтровали смесь и промывали EtOAc (51+54+60+59+59+60+60+60 кг). Концентрировали смесь при пониженном давлении до остаточного объема примерно 200-400 литров, затем добавляли EtOAc (858 кг) и снова концентрировали при пониженном давлении до остаточного объема примерно 200-400 литров. Добавляли EtOAc (861,5 кг) и воду (570 кг) и доводили температуру смеси до 20-30°C. Перемешивали, затем оставляли смесь отстаиваться и разделяли слои. Добавляли воду (571 кг), перемешивали, затем оставляли смесь отстаиваться и разделяли слои.

Очищали органический слой частями. В сосуд добавляли часть органического слоя (176 кг) и концентрировали при пониженном давлении до остаточного объема примерно 32 литра. В смесь добавляли раствор 4:1 (об.:об.) гептан:EtOAc (25 кг), затем силикагель (46 кг), а после этого гептан (107 кг). Перемешивали смесь в течение 2-3 ч при 20-30°C, затем фильтровали и промывали силикагель тремя порциями (каждая по ~ 60 кг) раствора 10:1 (мас.:мас.) гептан:EtOAc с 1,7 мас.% триэтиламина. Объединяли фильтраты и концентрировали при пониженном давлении до остаточного объема примерно 20 литров, затем добавляли гептан (11 кг). Проводили хроматографию раствора в гептане на подложке с силикагелем (60 кг), элюируя смесью 10:1 (мас.:мас.) гептан:EtOAc с 1,7 мас.% триэтиламина, объединяли фракции, содержащие продукт, для дальнейшей обработки. Аналогично обрабатывали оставшиеся части органического слоя и объединяли все фракции продукта, полученные путем хроматографии.

Концентрировали фракции продукта при пониженном давлении до остаточного объема примерно 200 литров. В смесь добавляли EtOH (470 кг) и концентрировали при пониженном давлении до остаточного объема примерно 200 литров. Разбавляли смесь EtOH (297 кг) с получением раствора указанного в заголовке соединения (407,8 кг раствора, 18,7 мас.%, 76,3 кг указанного в заголовке соединения, 285 моль, выход 38%). Время удерживания указанного в заголовке соединения в ВЭЖХ составляло 9,8 мин [ВЭЖХ: Agilent Zorbax Bonus RP (4,6×150 мм, 3,5 мкм), 35°C, 1,2 мл/мин, детектирование при 215 нм, градиент: 5-50% В в течение 15 мин, до 95% В на 20 мин, выдерживали до 22 мин, 5% В на 22,1 мин; растворитель А=0,05% ТФУК в очищенной воде, растворитель В=0,05% ТФУК в АСН].

Пример получения 4.

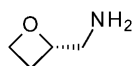
Гидрохлорид (S)-оксетан-2-илметанамина



В стойком к давлению сосуде растворяли (S)-N,N-дибензил-1-(оксетан-2-ил)метанамин (чистое вещество, полученное способом А в примере получения 3, 46,0 г, 172 ммоль) в EtOH (460 мл) и добавляли водную HCl (5 М, 31 мл, 155 ммоль). Добавляли палладий на углеродной подложке (60% воды по массе, содержание 5% Pd в пересчете на массу сухих веществ, 9,2 г) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды под давлением 40 psig (280 кПа изб.) водорода в течение 20 ч. Удаляли катализатор путем фильтрования через Celite® и удаляли растворитель путем упаривания на ротормном испарителе. Остаток представлял собой бесцветное маслянистое вещество, которое кристаллизовалось при стоянии с получением указанного в заголовке соединения (20,8 г, 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,98 (ушир., 3H), 4,90 (m, 1H), 4,52 (ddd, $J=5,9, 7,2, 8,6$ Гц, 1H), 4,46 (td, $J=6,2, 9,0$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J=6,4, 13,5$ Гц, 1H), 2,98 (dd, $J=4,3, 13,5$ Гц, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 1H).

Пример получения 5.

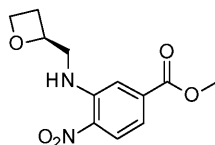
(S)-оксетан-2-илметанамин



В сосуд добавляли раствор (S)-N,N-дибензил-1-(оксетан-2-ил)метанамина, полученного способом В в примере получения 3, в EtOH (203,6 кг раствора, 18,7 мас.%, 38,1 кг исходного вещества, 142 моль). В раствор добавляли активированный уголь (3,9 кг) и промывали EtOH (5 кг). Перемешивали смесь в течение 4-6 ч, затем фильтровали и промывали EtOH (38+39+38 кг). Концентрировали раствор до остаточного объема примерно 152 литра (187,6 кг раствора, 19,9 мас.%, 37,3 кг исходного вещества, 140 моль), затем добавляли уксусную кислоту (10 кг) и промывали EtOH (2 кг). В смесь добавляли палладий на углеродной подложке (50% воды по массе, содержание 10 мас.% Pd в пересчете на массу сухих веществ, 1,87 кг) и промывали EtOH (3×5 кг). Нагнетали в смесь водород под давлением 0,3-0,5 МПа и нагревали до 40-50°C. Через 5-6 ч в реакционную смесь добавляли еще одну порцию палладия на углеродной подложке (1,87 кг) и промывали EtOH (5+10+6 кг). В реакционную смесь повторно нагнетали водород под давлением 0,3-0,5 МПа при 40-50°C. Через 5-6 ч добавляли еще одну порцию палладия на углеродной подложке (1,87 кг), промывали EtOH (10+10+11 кг) и повторно нагнетали в реакционную смесь водород под давлением 0,3-0,5 МПа при 40-50°C. Через 5-6 ч добавляли еще одну порцию палладия на углеродной подложке (1,87 кг), промывали EtOH (10+5+6 кг) и повторно нагнетали в реакционную смесь водород под давлением 0,3-0,5 МПа при 40-50°C. Через 6-8 ч добавляли еще одну порцию палладия на углеродной подложке (0,38 кг), промывали EtOH (6+7+5 кг) и повторно нагнетали в реакционную смесь водород под давлением 0,3-0,5 МПа при 40-50°C. Через 5-6 ч охлаждали реакционную смесь до 15-25°C, фильтровали через диатомитовую землю (7 кг) и промывали EtOH (40+48 кг). Получали указанное в заголовке соединения в виде раствора в EtOH (381 кг раствора, 2,8 мас.%, 10,75 кг указанного в заголовке соединения, 123 моль, выход 87%). Время удерживания указанного в заголовке соединения составляло 6,6 мин [ГХ: ДВ-624, 30 м × 0,32 мм, внутр.диам. × 1,8 мкм, детектирование ПИД при 280°C, расход газа подпитки (N₂) 30 мл/мин, расход H₂ 40 мл/мин, расход воздуха 400 мл/мин, 60°C в течение 1 мин, скорость нагревания 30°C/мин до 130°C, выдерживали в течение 6 мин, скорость нагревания 30°C/мин до 240°C, выдерживали в течение 22 мин. Температура инжектора 240°C, коэффициент деления потока 10:1].

Пример получения 6.

Метил-(S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

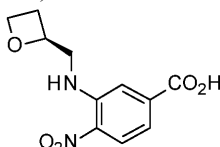


Растворяли гидрохлорид (S)-оксетан-2-илметанамина (20,8 г, 168 ммоль) в ДМФА (150 мл) и добавляли метил-3-фтор-4-нитробензоат (30,0 г, 151 ммоль), затем триэтиламин (45,7 г, 452 ммоль). Перемешивали смесь в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Выливали смесь в делительную воронку и добавляли МТБЭ (400 мл) и воду (400 мл). Встряхивали смесь, оставляли отстаиваться и удаляли нижний слой. Последовательно промывали органический слой водой, насыщенным водным NaCl, а затем сушили сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали раствор путем упаривания на ротормном испарителе и очищали путем хроматографии на силикагеле (1,5 кг) с использованием смесей EtOAc/изогексаны (элюировали с градиентом от 0 до 40% (об./об.) смесями EtOAc и изогексанов). Объединяли фракции, обогащенные продуктом, и концентрировали путем упаривания на ротормном испарителе с получением продукта в виде желтого твердого вещества (33,3 г, 125 ммоль, выход 83%). Анализ хиральной ВЭЖХ показывал, что продукт имел 94,2% э.и. (отношение энантиомеров = 97,1:2,9).

Условия хиральной ВЭЖХ: 3:7 (об./об.) EtOH/гептан с 0,1% (мас./мас.) ДМЭА, Chiralpak AD-H, 4,6×150 мм, 1 мл/мин, 254 нм, S-энантиомер = 7,93 мин, R-энантиомер = 9,50 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (ушир., 1H), 8,25 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,76 (ddd, J=6,1, 7,6, 8,4 Гц, 1H), 4,64 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, J=4,9 Гц, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H). ИЭР-МС m/z 267 (M+H).

Пример получения 7.

(S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензойная кислота

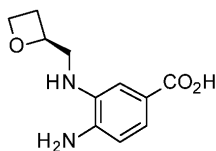


К 3-фтор-4-нитробензойной кислоте (15,3 кг, 83 моля, 1,05 эквивалента) добавляли раствор (S)-оксетан-2-илметанамина (полученный в примере получения 5, 6,9 кг, масса с поправкой на исследование,

79 моль) в EtOH. Медленно добавляли триэтиламин (26 кг, 257 моль, 3,1 эквивалента), промывали EtOH (3 кг) и нагревали смесь до 110-120°C в герметичном сосуде до тех пор, пока не оставалось <2% 3-фтор-4-нитробензойной кислоты. Охлаждали смесь, переносили в бак и промывали EtOH (15 кг). Аналогично обрабатывали три порции общей массой 20,7 кг (S)-оксетан-2-илметанамина (238 моль) и 45,6 кг 3-фтор-4-нитробензойной кислоты (246 моль). Концентрировали объединенные растворы указанного в заголовке соединения в EtOH до остаточного объема примерно 100 литров, затем добавляли EtOH (71 кг) и снова концентрировали до остаточного объема примерно 100 литров. Охлаждали смесь до 5-15°C и медленно добавляли 15% (мас./мас.) лимонную кислоту в воде (287 кг). Перемешивали в течение 1-2 ч, затем фильтровали смесь и промывали водой (88+86 кг). Перемешивали влажный осадок после фильтрования в EtOH (113 кг) и нагревали смесь до 40-50°C. Через 4-6 ч охлаждали смесь до 5-15°C, перемешивали в течение 2-4 ч, затем фильтровали и промывали осадок EtOH (28 кг). Сушили влажный осадок с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (34,6 кг, 32,4 кг, масса с поправкой на исследование, 137 моль, выход 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,50 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60-4,38 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 2H), 2,71-2,50 (m, 2H). Время удерживания указанного в заголовке соединения в ВЭЖХ составляло 12,5 мин [ВЭЖХ: Agilent Zorbax Bonus RP (4,6×150 мм, 3,5 мкм), 35°C, 1,2 мл/мин, детектирование при 237 нм, градиент: 5-95% В в течение 20 мин, 5% В через 20,1 мин; растворитель А=0,05% ТФУК в очищенной воде, растворитель В=0,05% ТФУК в АСН].

Пример получения 8.

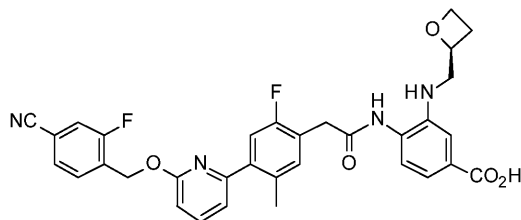
(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензойная кислота



В сосуд добавляли (S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензойную кислоту (3,55 кг, 13,9 моля) и ТГФ (35 л). Добавляли палладий на углеродной подложке (50% воды по массе, содержание 10 мас.% Pd в пересчете на массу сухих веществ, 356 г). Нагнетали в реакционную смесь водород (0,3 МПа) при 35°C до завершения взаимодействия. Фильтровали реакционную смесь через Celite® для удаления катализатора, затем концентрировали до остаточного объема примерно 7 литров. Добавляли 17 литров EtOAc и снова концентрировали до остаточного объема примерно 7 литров. Добавляли еще 17 литров EtOAc и концентрировали до остаточного объема примерно 7 литров. Фильтровали и промывали EtOAc. Сушили влажный осадок в вакууме при 45-50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (2,89 кг, 12,6 моль, выход 91%). Время удерживания указанного в заголовке соединения в ВЭЖХ составляло 6,2 мин [ВЭЖХ: Waters XBridge C18 (4,6×150 мм, 3,5 мкм), 35°C, 1,2 мл/мин, детектирование при 237 нм, градиент: 5-95% В в течение 20 мин, 5% В через 20,1 мин; растворитель А=0,05% ТФУК в очищенной воде, растворитель В=0,05% ТФУК в АСН].

Пример получения 9.

(S)-4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилфенил)ацетидамино)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензойная кислота



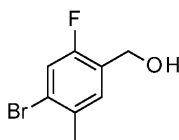
В сосуд добавляли 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метилфенил]уксусную кислоту (4,75 кг, 13,6 моль) (примеры получения 9а-9г ниже) и ТГФ (25 кг). Добавляли 1,1-карбонилдиимидазол (2,6 кг, 17,7 моль, 1,3 эквивалента) и промывали ТГФ (4 кг). Нагревали смесь до 35-40°C в течение 0,5-1 ч, затем добавляли (S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензойную кислоту (2,8 кг, 14,3 моль, 1,05 эквивалента) и промывали ТГФ (4,2 кг). Перемешивали смесь при 35-40°C до завершения взаимодействия, затем охлаждали до 20-30°C и добавляли 5% лимонную кислоту в воде (18,5 кг). Добавляли EtOAc (22 кг), перемешивали смесь, затем оставляли отстаиваться и разделяли слои. К органическому слою добавляли еще одну порцию 5% лимонной кислоты в воде (18,5 кг). Перемешивали, затем оставляли отстаиваться и разделяли слои. К органическому слою добавляли воду (23,9 кг). Перемешивали, затем оставляли отстаиваться и разделяли слои. Добавляли ТГФ (32,8+26 кг), затем добавляли поглотитель Si-тиол (0,5 кг) и перемешивали смесь в течение 6-8 ч. Отфильтровывали поглотитель и промывали ТГФ (11 кг). Концентрировали смесь до остаточного объема примерно 10-15 литров, затем добавляли EtOAc (21 кг). Повторяли указанную процедуру дважды с ис-

пользованием двух 20 кг порций EtOAc. Снова концентрировали смесь до остаточного объема примерно 10-15 литров, затем добавляли EtOAc (20 кг). Концентрировали смесь третий раз до остаточного объема примерно 10-15 литров, затем добавляли EtOAc (20 кг). Фильтровали, затем промывали влажный осадок EtOAc (13 кг). Сушили влажный осадок в вакууме при 30-40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (4,35 кг, 8,2 моль, выход 60%). Время удерживания указанного в заголовке соединения в ВЭЖХ составляло 16,0 мин. [ВЭЖХ: Waters XBridge C18 (4,6×150 мм, 3,5 мкм), 35°C, 1,2 мл/мин, детектирование при 230 нм, градиент: 5-40% В в течение 7 мин, до 95% В через 19 мин, выдерживали до 21 мин, до 5% В через 21,1 мин; растворитель А=0,05% ТФУК в очищенной воде, растворитель В=0,05% ТФУК в АСН].

2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метилфенил]-уксусная кислота, одно из исходных веществ в приведенном выше примере получения 9, может быть получена согласно приведенным далее примерам получения.

Пример получения 9а.

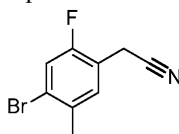
(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)метанол



В колбу добавляли: 4-бром-2-фтор-5-метилбензойную кислоту (100 г, 421 ммоль), ТГФ (200 мл) и боран (комплекс с диметилсульфидом, 2 моль/л раствор в ТГФ, 210 мл, 10 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакцию HCl (1,0 н. водный раствор, 50 мл) и фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме и разделяли остаток в EtOAc (400 мл) и воде (400 мл). Промывали органический слой насыщенным водным NaCl (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (93,5 г, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Пример получения 9b.

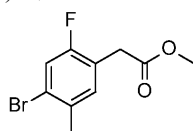
2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)ацетонитрил



Растворяли (4-бром-2-фтор-5-метилфенил)метанол (92 г, 420 ммоль) в ДХМ (500 мл) и добавляли триэтиламин (120 мл, 861 ммоль). Охлаждали смесь до -15°C и в реакционную смесь по каплям добавляли раствор метансульфонилхлорида (40 мл, 517 ммоль) в ДХМ (30 мл). Перемешивали смесь в течение 30 мин при КТ. Разделяли реакционную смесь в ДХМ (500 мл) и воде (500 мл). Промывали органический слой насыщенным водным NaCl (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Растворяли остаток в ДМФА (400 мл) и охлаждали смесь на ледяной бане. В реакционную смесь за один раз добавляли NaCN (21,0 г, 429 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Разделяли смесь в EtOAc (400 мл) и воде (500 мл). Промывали органический слой насыщенным водным NaCl (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с градиентом от 10 до 30% смесями EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (47,0 г, 48%) в виде маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Пример получения 9с.

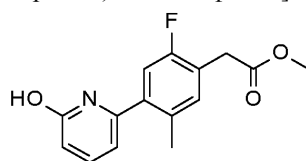
Метил-2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)ацетат



В колбу добавляли: 2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)ацетонитрил (1,20 г, 5,10 ммоль), EtOH (5 мл), воду (3 мл) и гидроксид калия (0,90 г, 16 ммоль). Грели смесь при 90°C в течение ночи. Охлаждали смесь на ледяной бане и подкисляли 1,0М HCl до pH 4-5, затем разделяли смесь в EtOAc (30 мл) и воде (30 мл). Промывали органический слой насыщенным водным NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)уксусной кислоты в виде твердого вещества. Растворяли полученное вещество в ДХМ (10 мл), затем добавляли ДМФА (0,05 мл, 0,6 ммоль) и оксалилхлорид (0,5 мл, 6 ммоль) при КТ. Перемешивали смесь при КТ в течение 30 мин, затем по каплям добавляли MeOH (2 мл, 49,4 ммоль). Через 30 мин удаляли растворитель в вакууме и разделяли остаток в EtOAc (40 мл) и 5% NaHCO₃ (30 мл). Промывали органический слой насыщенным водным NaCl (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества (1,1 г, 80%). ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br, ⁸¹Br) 278, 280 (M+NH₄⁺).

Пример получения 9d.

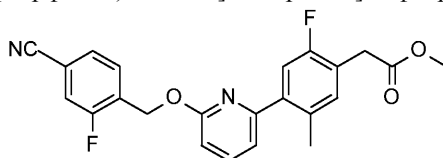
Метил-2-[2-фтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)-5-метилфенил]ацетат



В колбу добавляли пинаколовый эфир 6-гидроксипиридин-2-бороновой кислоты (1,6 г, 6,9 ммоль), метил-2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)ацетат (2,2 г, 8,4 ммоль), ТГФ (15 мл), воду (1 мл) и карбонат калия (2,0 г, 14 ммоль). Продували смесь азотом в течение 10 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,26 г, 0,35 ммоль) и грели при 75°C в течение 2 ч. Разделяли смесь в EtOAc (30 мл) и воде (30 мл). Промывали органический слой насыщенным водным NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 74%) в виде твердого вещества. ИЭР/МС m/z 276 (M+H), 274 (M-H).

Пример получения 9e.

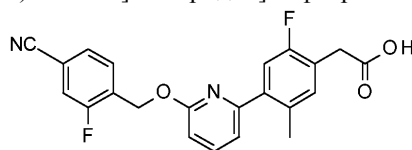
Метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метилфенил]ацетат



В колбу добавляли метил-2-[2-фтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)-5-метилфенил]ацетат (1,40 г, 5,09 ммоль), 1,4-диоксан (35 мл), карбонат серебра (1,7 г, 6,2 ммоль) и 4-(бромметил)-3-фторбензонитрил (1,4 г, 6,2 ммоль). Грели смесь при 60°C в течение ночи. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 12-55% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, 77%) в виде твердого вещества. ИЭР/МС m/z 409 (M+H), 407 (M-H).

Пример получения 9f.

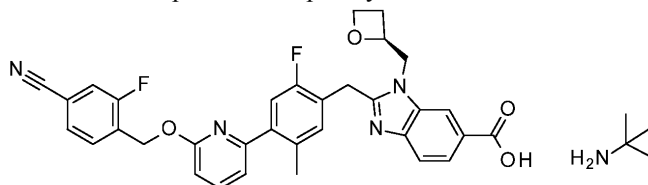
2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метилфенил]уксусная кислота



В пробирку добавляли метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метилфенил]ацетат (1,6 г, 3,9 ммоль), ACN (20 мл), воду (6 мл) и гидроксид лития (0,45 г, 19 ммоль). Грели смесь при 45°C в течение 2 ч, охлаждали смесь на ледяной бане и подкисляли 1,0M HCl до pH=4-5. Разделяли смесь в EtOAc (50 мл) и воде (50 мл). Промывали органический слой насыщенным водным NaCl (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,55 г, 100%) в виде твердого вещества. ИЭР/МС m/z 395 (M+H).

Пример получения 10.

2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метилфенил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат трет-бутиламония



Смешивали (S)-4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилфенил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензойную кислоту (2,05 кг, 3,4 моль) и ТГФ (19 кг), нагревали смесь до 115-125°C в закрытом сосуде до завершения взаимодействия, затем промывали в баке ТГФ (7 кг). Объединяли полученную реакционную смесь с другой реакционной смесью, полученной аналогично, массой 2,05 кг. Прокачивали раствор продукта через фильтрующий картридж с активированным углем в течение 6-8 ч, затем промывали фильтр ТГФ (7,8 кг). Прокачивали полученный раствор через свежий фильтрующий картридж с активированным углем в течение 4-6 ч, затем промывали фильтр ТГФ (8,4 кг). Концентрировали раствор до остаточного объема 8-12 литров, затем добавляли ацетон (17 кг). Снова концентрировали полученный раствор до остаточного объема 8-12 литров, затем добавляли ацетон (18 кг). Концентрировали раствор в третий раз до остаточного объема 8-12 литров и добавляли ацетон (38 кг). Нагревали смесь до 45-55°C и добавляли очищенную воду (1,7 кг). Получали рас-

твор 2-метил-2-пропанамина (0,7 кг, 9,6 моль, 1,4 эквивалента) в ацетоне (3,4 кг). Добавляли 1/5 раствора 2-метил-2-пропанамина в раствор продукта. Добавляли затравочные кристаллы указанного в заголовке соединения (18,57 г) и перемешивали смесь в течение 1-2 ч, затем медленно добавляли оставшийся раствор 2-метил-2-пропанамина. Перемешивали смесь в течение 1-2 ч, затем медленно охлаждали до 15-20°C. Отфильтровывали твердое вещество и промывали ацетоном (10 кг). Сушили твердое вещество в вакууме при 45-55°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,48 кг, 5,1 моль, выход 75%). Время удерживания указанного в заголовке соединения в ВЭЖХ составляло 14,8 мин. [ВЭЖХ: Waters XBridge C18 (4,6×150 мм, 3,5 мкм), 35°C, 1,2 мл/мин, детектирование при 220 нм, градиент: 5-40% В в течение 6 мин, до 95% В на 28 мин, до 5% В на 28,1 мин; растворитель А=0,05% ТФУК в очищенной воде, растворитель В=0,05% ТФУК в АСН].

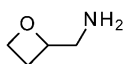
Полученный образец указанного в заголовке соединения был охарактеризован при помощи дифрактограммы XRD с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ и имел пики дифракции (в градусах 2-тета), такие как описано ниже в таблице, и, в частности, имел пик при 6,9 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 16,3 и 22,5; причем погрешность углов дифракции составляла 0,2°.

Пики рентгеновской порошковой дифракции для 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метилфенил]метил]-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата трет-бутиламмония

Пик	Угол (°2-тета) +/- 0,2°	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	5,5	26,20%
2	6,9	64,90%
3	11,2	49,20%
4	16,3	100,00%
5	17,1	34,70%
6	19,6	53,00%
7	21,8	43,10%
8	22,5	93,80%
9	27,3	41,10%
10	28,0	37,90%

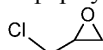
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы

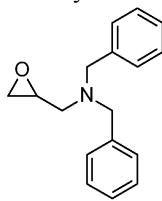


или его соли, включающий стадии:

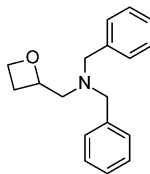
i) объединения дибензиламина и соединения формулы



с последующим добавлением основания с получением соединения формулы

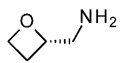


ii) обеспечения галогенида триметилсульфоксония в присутствии основания и объединения с раствором соединения, полученного на стадии (i), и нагревания до температуры выше 40°C с получением соединения формулы



iii) удаления защитных групп в соединении, полученном на стадии (ii).

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное полученное соединение представляет собой соединение формулы



или его соль.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный галогенид триметилсульфония представляет собой йодид триметилсульфония.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что указанное основание на стадии (ii) выбрано из: трет-бутоксид калия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-амилата калия, трет-амилата лития, трет-амилата натрия, гидрида лития, гидрида натрия, гидрида калия, н-бутиллития в спиртовом растворителе, гексаметилдисилазида лития, гексаметилдисилазида натрия или гексаметилдисилазида калия.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное основание представляет собой трет-бутоксид калия.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанный раствор на стадии (ii) содержит растворитель, выбранный из: трет-бутанола, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона или трет-амилового спирта.

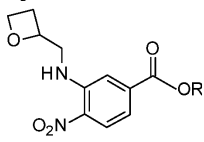
7. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой трет-бутанол.

8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанную стадию (ii) проводят при температуре выше 70°C.

9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что указанную стадию (iii) проводят с применением палладиевого катализатора.

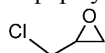
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанный палладиевый катализатор представляет собой палладий на углеродной подложке.

11. Способ получения соединения формулы

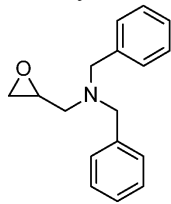


где R представляет собой H или защитную группу кислоты, включающий стадии:

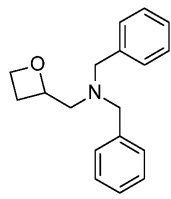
i) объединения дибензиламина и соединения формулы



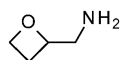
с последующим добавлением основания с получением соединения формулы:



ii) обеспечения галогенида триметилсульфония в присутствии основания и объединения с раствором соединения, полученного на стадии (i), и нагревания до температуры выше 40°C с получением соединения формулы

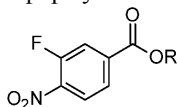


iii) удаления защитных групп в соединении, полученном на стадии (ii) для получения соединения формулы

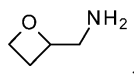


или его соли, и

iv) объединения основания и соединения формулы



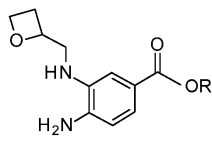
с раствором соединения формулы



полученного на стадии (iii).

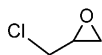
12. Способ по п.11, отличающийся тем, что R представляет собой H или C₁₋₄ алкил.

13. Способ получения соединения формулы

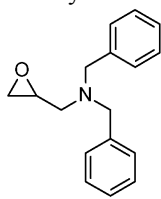


где R представляет собой H или защитную группу кислоты, включающий стадии:

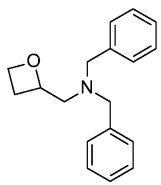
i) объединения дибензиламина и соединения формулы



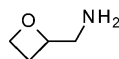
с последующим добавлением основания с получением соединения формулы



ii) обеспечения галогенида триметилсульфоксония в присутствии основания и объединения с раствором соединения, полученного на стадии (i), и нагревания до температуры выше 40°C с получением соединения формулы

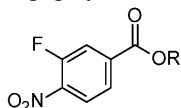


iii) удаления защитных групп в соединении, полученном на стадии (ii) для получения соединения формулы

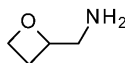


или его соли;

iv) объединения основания и соединения формулы

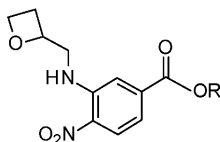


с раствором соединения формулы

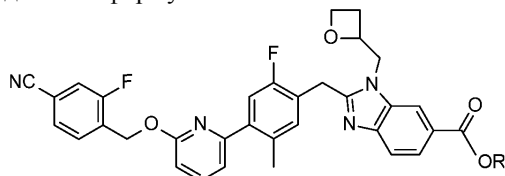


полученного на стадии (iii); и

v) восстановления нитрогруппы в соединении формулы



14. Способ получения соединения формулы

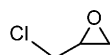


или его фармацевтически приемлемой соли, где R представляет собой H или защитную группу кислоты,

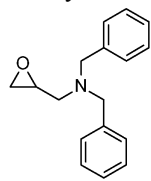
включающий стадии:

i) объединения дибензиламина и соединения формулы

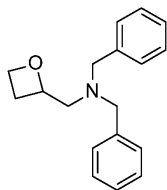
046640



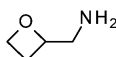
с последующим добавлением основания с получением соединения формулы



ii) обеспечения галогенида триметилсульфоксония в присутствии основания и объединения с раствором соединения, полученного на стадии (i), и нагревания до температуры выше 40°C с получением соединения формулы

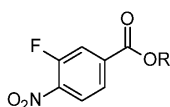


iii) удаления защитных групп в соединении, полученном на стадии (ii) для получения соединения формулы

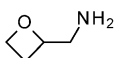


или его соли;

iv) объединение основания и соединения формулы

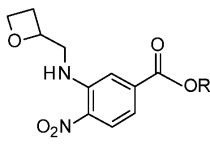


с раствором соединения формулы

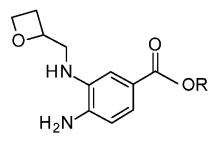


полученного на стадии (iii);

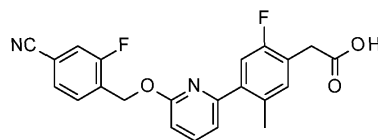
v) восстановления нитрогруппы в соединении формулы



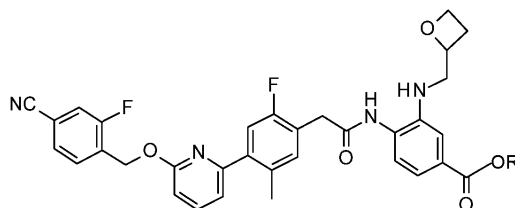
vi) проведения реакции амидного сочетания с использованием соединения формулы



полученного на этапе (v), и соединения формулы

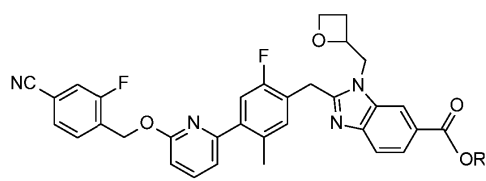


с получением соединения формулы



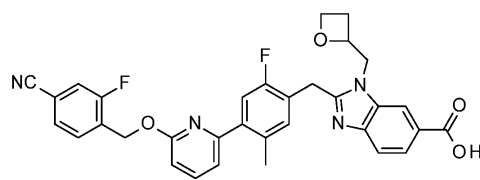
или его соли;

vii) проведения реакции циклизации соединения, полученного на стадии (vi), с получением соединения формулы



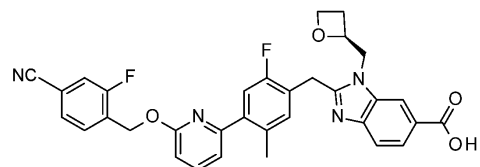
и необязательно обеспечения взаимодействия для получения фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что R представляет собой защитную группу кислоты, и способ дополнительно включает стадию гидролиза сложноэфирного соединения с получением кислотного соединения формулы

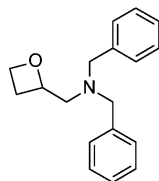


и необязательно обеспечения взаимодействия для получения фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

16. Способ по п.14 или 15, отличающийся тем, что указанное полученное соединение представляет собой соль трет-бутиламина и

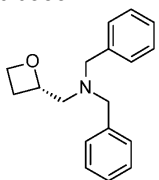


17. Соединение формулы



или его соль.

18. Соединение по п.17, представляющее собой



или его соль.