

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047509

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.30

(51) Int. Cl. C07D 205/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
202192639

(22) Дата подачи заявки
2020.03.29

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СИПОНИМОДА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 19166209.7; 19216424.2

(56) WO-A1-2010071794

(32) 2019.03.29; 2019.12.16

WO-A1-2013113915

(33) EP

WO-A1-2017120124

(43) 2021.12.10

(86) PCT/EP2020/058884

(87) WO 2020/201172 2020.10.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

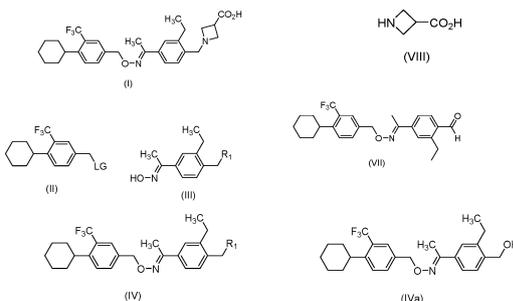
Келтъенс Ролф (NL), Гилсе Ондрей,

Партл Иржи (CZ)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способу для получения сипонимода формулы (I), включающий взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III), где LG представляет собой удаляемую группу, R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу, с получением соединения формулы (IV), в котором R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу, причем в случае, когда R₁ в соединении формулы (IV) представляет собой OProt, имеет место удаление указанной защитной группы Prot с получением соединения формулы (IVa); взаимодействие соединения формулы (IVa) с окислителем с получением соединения формулы (VII); взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII) в присутствии восстановителя в растворителе с получением соединения формулы (I). Раскрытый способ позволяет увеличить выход соединения формулы (I) за счет сокращения количества стадий и промежуточных соединений.



B1

047509

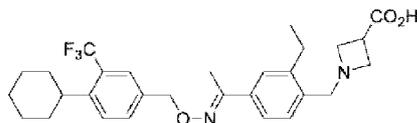
047509

B1

Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения соединения сипонимода.

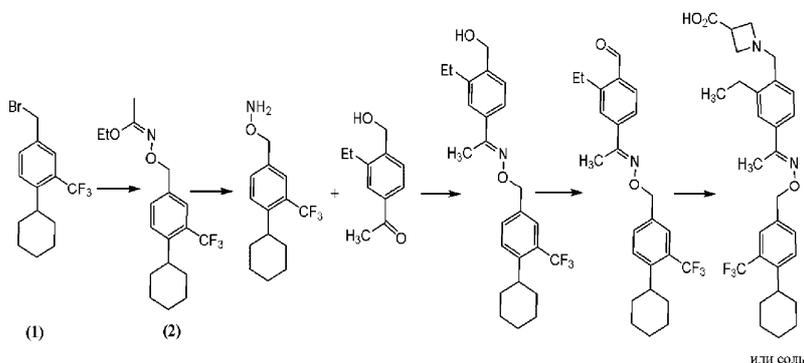
Сипонимод, 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил} азетидин-3-карбоновая кислота формулы (I)



(I),

является лигандом лизофосфолипидного EDG1 (S1P1) рецептора, который является полезным для лечения иммунологических расстройств. Соль сипонимода с фумаровой кислотой в настоящее время проходит предварительную регистрацию для применения в лечении вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Сипонимод был впервые раскрыт в WO 2004/103306 Novartis. Способ для получения сипонимода раскрыт в заявке WO 2013/113915. Способ, раскрытый в заявке WO 2013/113915, представлен на следующей схеме:



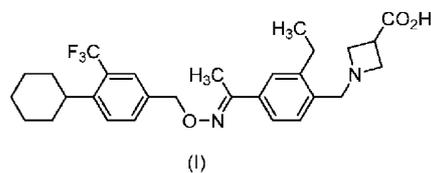
Способ, раскрытый в WO 2013/113915, имеет следующие недостатки:

1. Способ включает большое количество стадий реакции для получения сипонимода из соединения (1);
2. Соединения (1) и (2) получают в форме масел. Возможность очистки маслянистого соединения ограничена, часто используют колоночную очистку. Стадии хроматографической очистки являются трудоемкими и дорогостоящими технологическими стадиями при осуществлении в промышленном масштабе;
3. Общий выход способа (в расчете на соединение (1)) низкий, около 26% от теоретического выхода.

Поэтому существует потребность в альтернативных, более быстро осуществляемых способах, которые не включают хроматографическую очистку и обеспечивает сипонимод с достаточной чистотой и выходом.

Сущность изобретения

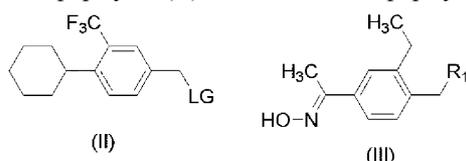
Представленное изобретение относится к способу для получения сипонимода формулы (I)



(I)

включающему:

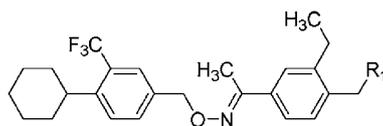
а) взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III)



(II)

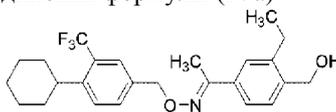
(III)

LG представляет собой удаляемую группу, R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу, с получением соединения формулы (IV)



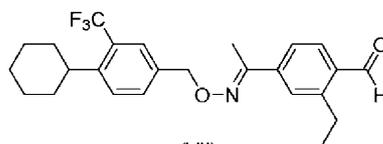
(IV)

R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу,
b) в случае когда R₁ в соединении формулы (IV) представляет собой OProt, удаление указанной защитной группы Prot с получением соединения формулы (IVa)



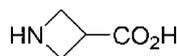
(IVa)

c) взаимодействие соединения формулы (IVa) с окислителем с получением соединения формулы (VII)



(VII)

d) взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII)

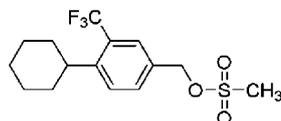


(VIII)

в присутствии восстановителя в растворителе с получением соединения формулы (I).

Предпочтительно LG представляет собой удаляемую группу, выбранную из Cl, или Br, или I, или C₁-C₁₀алкила, или C₆-C₁₀арилсульфоната.

Предпочтительно соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIb)



(IIb)

Предпочтительно стадию реакции а) осуществляют в растворителе, выбранном из N,N-диметилформамида, или слабонуклеофильного спирта, или 2-метилтетрагидрофурана, или ацетонитрила, или диметилацетамида, или их смеси.

Более предпочтительно стадию реакции а) осуществляют в смеси N,N-диметилформамида и бутан-2-ола.

Предпочтительно стадию а) осуществляют в присутствии основания.

Предпочтительно окислитель представляет собой кислород.

Более предпочтительно восстановитель на стадии d) представляет собой комплекс триэтиламин- BH_3 ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$).

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: Рентгеновская порошковая дифрактограмма твердой формы соединения формулы (IIIa), полученной в соответствии с примером 2 или примером 3.

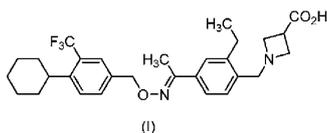
Фиг. 2: Рентгеновская порошковая дифрактограмма твердой формы соединения формулы (IIa), полученной в соответствии с примером 1.

Фиг. 3: Рентгеновская порошковая дифрактограмма твердой формы соединения формулы (IIb), полученной в соответствии с примером 7.

Фиг. 4: Рентгеновская порошковая дифрактограмма твердой формы соединения формулы (VII), полученной в соответствии с примером 9 или 10.

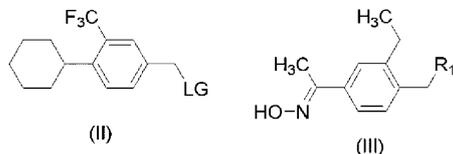
Подробное описание изобретения

Представленное изобретение относится к способу для получения сипонимида формулы (I)

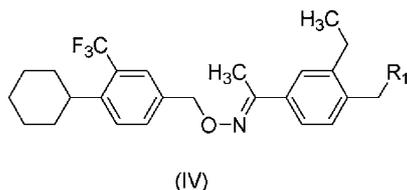


включающему:

а) взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III)

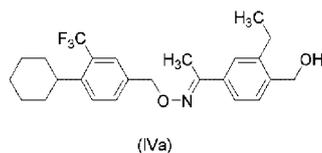


LG представляет собой удаляемую группу, R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу, с получением соединения формулы (IV)

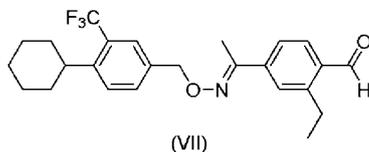


R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу,

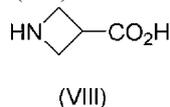
б) в случае, когда R₁ в соединении формулы (IV) представляет собой OProt, удаление указанной защитной группы Prot с получением соединения формулы (IVa)



с) взаимодействие соединения формулы (IVa) с окислителем с получением соединения формулы (VII)



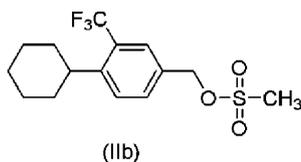
д) взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII)



в присутствии восстановителя в растворителе с получением соединения формулы (I).

Предпочтительно LG представляет собой удаляемую группу, выбранную из Cl, или Br, или I, или C₁-C₁₀алкила, или C₆-C₁₀арилсульфоната.

Предпочтительно соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIb)



Предпочтительно стадию реакции а) осуществляют в растворителе, выбранном из N,N-диметилформамида, или слабонуклеофильного спирта, или 2-метилтетрагидрофурана, или ацетонитрила, или диметилацетамида, или их смеси.

Более предпочтительно стадию реакции а) осуществляют в смеси N,N-диметилформамида и бутан-2-ола.

Предпочтительно стадию а) осуществляют в присутствии основания.

Предпочтительно окислитель представляет собой кислород.

Более предпочтительно восстановитель на стадии d) представляет собой комплекс триэтиламин-

BH_3 ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$).

Взаимодействие соединения (II) с соединением (III) можно осуществить в подходящем растворителе в присутствии основания.

Растворитель можно выбрать, например, из *N,N*-диметилформамида (DMF), или слабонуклеофильного спирта (вторичного спирта, такого как изопропанол или бутан-2-ол), или диоксана, или тетрагидрофурана (THF), или 2-метилтетрагидрофурана, или ацетонитрила, или диметилацетамида (DMAC), или простого эфира (такого как диметиловый эфир или диэтиловый эфир), или их смеси. Растворитель предпочтительно представляет собой *N,N*-диметилформамид или смесь *N,N*-диметилформамида с бутан-2-олом.

Объемное соотношение между *N,N*-диметилформамидом и бутан-2-олом может составлять от 8:1 до 15:1, предпочтительно оно составляет от 10:1 до 12:1.

Основание можно выбрать из, например, карбоната (такого как Na_2CO_3 , или K_2CO_3 , или Rb_2CO_3 , или Cs_2CO_3), или гидроксида (такого как NaOH, или KOH, или CsOH, или Ba(OH)₂, или TlOH (и их гидратов)), или алкоксида (такого как NaOCH₃, или NaOEt, или TlOEt, или NaOt-Bu, или KOt-Bu), или фторида (такого как NaF, или KF, или CsF, или Bu₄NF), или ацетата (например, AcOK или AcONa), или другого неорганического основания (такого как K_3PO_4), или амина (такого как Et₃N или (*i*-Pr)₂EtN). Основание предпочтительно представляет собой трет-бутоксид калия (KOt-Bu) или трет-пентоксид натрия. Использование трет-пентоксида натрия в качестве основания вместе со смесью растворителей, включающей *N,N*-диметилформамид и бутан-2-ол, улучшает чистоту получаемого продукта путем подавления образования осадка при добавлении основания. Осадок способствует образованию примесей в продукте. Использование заданных условий также позволяет осуществлять реакцию при комнатной температуре (20-25°C).

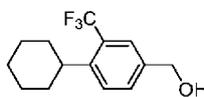
Основание добавляют к раствору соединения (III) или соединения (IIIa) в растворителе. Концентрация соединения формулы (III) в растворителе может составлять от 0,1 до 0,5 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,15 до 0,35 г/мл. В случае, когда используют соединение формулы (IIIb), концентрация соединения формулы (IIIa) в растворителе или смеси растворителей может составлять от 0,08 до 0,5 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,10 до 0,20 г/мл. Концентрация основания в растворителе может составлять от 0,04 до 0,5 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,06 до 0,25 г/мл, более предпочтительно от 0,06 до 0,15 г/мл. Молярное соотношение между основанием и соединением формулы (III) или соединением формулы (IIIa) может составлять от 1:1 до 2:1, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:1,5. Раствор соединения (III) или соединения (IIIa) можно охладить перед добавлением основания. Его можно охладить до температуры меньше чем 10°C, предпочтительно до температуры между -10°C и 5°C. Но основание также можно добавлять при температуре 20-25°C. Основание можно добавлять либо в форме раствора в реакционном растворителе, либо можно добавлять в твердой форме порциями, например 5, или 6, или 7, или 8, или 9, или 10 порциями, или большим количеством порций. Смесь перемешивают при этой же температуре в течение 10-120 мин, предпочтительно в течение 10-30 мин.

Раствор соединения формулы (II) или соединения формулы (IIb) в растворителе добавляют при этой же температуре. Растворитель может быть таким же, который используют для соединения формулы (III) или формулы (IIIb), или он может быть другим.

Концентрация соединения (II) в растворителе может составлять от 0,1 до 1 г/мл, предпочтительно от 0,2 до 0,4 г/мл. В случае использования соединения формулы (IIb) концентрация соединения (IIb) в растворителе может составлять от 0,05 до 1 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,05 до 0,2 г/мл. Молярное соотношение между соединением (II) или соединением (IIb) и соединением (III) или соединением (IIIa) может составлять от 1:1 до 1:2, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:1,15. Раствор соединения формулы (II) или соединения формулы (IIb) добавляют, например, в течение 5, или 10, или 20, или 30, или 40, или 50, или 60, или 80, или 100, или 120 мин. Смесь затем перемешивают при температуре между -20°C и 10°C, предпочтительно при температуре между 0 и 5°C, в течение 10-180 мин, предпочтительно в течение 10-60 мин. Развитие реакции можно отслеживать подходящим аналитическим методом, например ВЭЖХ или ГХ. После завершения реакции к смеси добавляют воду. Объемное соотношение между водой и растворителем может составлять от 0,5:1 до 2:1, предпочтительно оно составляет от 1,2:1 до 2,5:1. Смесь можно промыть несколько раз, например, 2, или 3, или 4, или 5, или 6 раз не смешивающимся с водой органическим растворителем, например толуолом или алканом, таким как гептан, или пентан, или гексан, предпочтительно используют алкан, такой как гептан, или пентан, или гексан, более предпочтительно гептан. Объемное соотношение между растворителем, используемым для промывки, и объемом промываемой смеси может составлять от 0,5:1 до 2:1, предпочтительно оно составляет от 0,15:1 до 0,5:1, более предпочтительно оно составляет от 0,2:1 до 0,3:1. Объединенные органические фазы можно промыть например водой или насыщенным солевым раствором, или смесью воды и *N,N*-диметилформамида, предпочтительно используют смесь воды и *N,N*-диметилформамида. Объемное соотношение между водой и *N,N*-диметилформамидом может составлять от 1:0,3 до 1:1, предпочтительно оно составляет от 1:0,4 до 1:0,6. Стадию промывки можно повторить, например, 1×, 2×, 3×, 4× или более раз. После экстрагирования смешанные органические фазы можно высушить, например с использованием MgSO_4 , и их концентрируют с получением соединения формулы (IV) с отличной чистотой и

выходом. Или альтернативно, органические фазы смешивают и смешанную органическую фазу смешивают с растворителем, который является подходящим для реакции окисления и не смешиваемым с органической фазой, например, ацетонитрилом, или N,N-диметилформамидом, или метанолом. Объемное соотношение между органическим растворителем и растворителем, подходящим для реакции окисления, составляет от 1:0,7 до 1:1,5, предпочтительно оно составляет от 1:0,8 до 1:1,2. Фазы разделяют и фазу, содержащую растворитель, подходящий для окисления, промывают алканом, таким как гептан, или пентан, или гексан. Объемное соотношение между алканом и растворителем, подходящим для окисления, может составлять от 0,3:1 до 1:1, предпочтительно оно составляет от 0,4:1 до 0,7:1. Промывку можно повторить, например, 1×, 2×, 3×, 4× или более раз. Фазы, содержащие алкан, смешивают вместе и промывают растворителем, подходящим для окисления. Объемное соотношение между алканом и растворителем, подходящим для окисления, может составлять от 0,1:1 до 1:1, предпочтительно оно составляет от 0,2:1 до 1:1, предпочтительно от 0,2:1 до 0,5:1. Фазы, содержащие растворитель, подходящий для окисления, смешивают вместе. Альтернативно описанной процедуре, соединение формулы (IV) можно растворить в растворителе, который не смешивается с алканом, таким как ацетонитрил, или N,N-диметилформамид, или метанол, и раствор промывают алканом, как описано выше. Использование раскрытой процедуры не только обеспечивает продукт соединения формулы (IVa) в растворителе, который является подходящим для следующей стадии реакции, но также улучшает чистоту продукта, поскольку примеси растворимы в используемом алкане и поэтому удаляются из продукта.

Соединение формулы (II) можно получить из соединения формулы (V)



(V)

путем взаимодействия соединения формулы (V) в подходящем растворителе либо с подходящим галогенирующим агентом, либо с сульфонатным соединением (таким как хлорангидрид метансульфоновой кислоты, или хлорангидрид трифторметансульфоновой кислоты, или хлорангидрид толуолсульфоновой кислоты, или хлорангидрид бензолсульфоновой кислоты). В качестве галогенирующего агента можно использовать HCl, или HBr, или HI, или PBr₃, или SOCl₂, или бром, или иод, или тетрабромид углерода, или N-бромсукцинимид, или N-иодсукцинимид, предпочтительно используют HBr в присутствии ацетангида и уксусной кислоты.

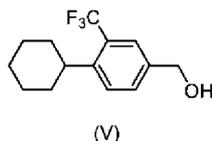
Реакцию галогенирования можно осуществить в присутствии подходящего активатора, такого как трифенилфосфин (PPh₃).

Реакцию можно осуществить в подходящем растворителе, например, в толуоле, или ацетонитриле, или воде, или уксусной кислоте, или нитрометане, или галогенированных алканах (таких как дихлорметан или хлороформ), или ацетате (таком как метилацетат, или этилацетат, или изопропилацетат, или изобутилацетат), или тетрагидрофуране, или 2-метилтетрагидрофуране, или 1,4-диоксане, предпочтительно используют толуол.

Концентрация соединения формулы (V) в растворителе может составлять от 0,05 до 0,5 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,1 до 0,3 г/мл. Молярное соотношение между соединением формулы (V) и сульфонатным соединением или галогенирующим агентом может составлять от 1:1 до 1:50, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:10, более предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:5.

Соединение формулы (V) растворяют в растворителе и к смеси добавляют либо сульфонатное соединение, либо галогенирующий агент. Сульфонатное соединение или галогенирующий агент добавляют либо по порциям, либо по каплям в течение 5, или 10, или 20, или 30, или 40, или 50, или 60, или 90, или 120 мин. Смесь перемешивают при температуре между 20°C и температурой кипения используемого растворителя, предпочтительно при температуре между 20 и 50°C в течение 1-50 ч, предпочтительно в течение 10-30 ч. Развитие реакции можно отслеживать подходящим аналитическим методом, например ВЭЖХ или ГХ. После завершения реакции смесь охлаждают до температуры ниже 10°C, предпочтительно до температуры между -20°C и 5°C, более предпочтительно до температуры между -5°C и 5°C. К смеси добавляют воду по порциям, предпочтительно по каплям. Объемное соотношение между водой и используемым растворителем может составлять от 1:0,5 до 1:5, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:2. Затем к смеси добавляют не смешиваемый с водой растворитель, такой как алкан или простой эфир, предпочтительно используют алкан, такой как гептан. Объемное соотношение между водой и не смешиваемым с водой растворителем может составлять от 1:1 до 1:10, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:5, более предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:3. Смесь нагревают до температуры между 20°C и 25°C и фазы разделяют. Органическую фазу можно промыть водой или насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу затем смешивают с силикагелем и смесь перемешивают при температуре между 20 и 25°C в течение 15-60 мин, предпочтительно в течение 20-45 мин. Концентрация силикагеля в смеси может составлять от 0,003 до 0,02 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,005 до 0,15 г/мл.

Соединение формулы (IIb) можно получить из соединения формулы (V)



путем взаимодействия соединения формулы (V) в подходящем растворителе (первый органический растворитель) в присутствии основания с активированным производным метансульфокислоты, таким как метансульфонилхлорид или метансульфовый ангидрид.

Реакцию можно осуществить в подходящем растворителе, например, в толуоле, или ацетонитриле, или нитрометане, или галогенированном алкане (таком как дихлорметан или хлороформ), или ацетате (таком как метилацетат, или этилацетат, или изопропилацетат, или изобутилацетат), или 1,4-диоксане, предпочтительно используют метил трет-бутиловый эфир.

В качестве основания используют аминное основание (такое как триэтиламин, или диизопропилэтиламин, или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, или 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен) или карбонат (такой как Na_2CO_3 , или K_2CO_3 , или Rb_2CO_3 , или Cs_2CO_3), предпочтительно триэтиламин.

Молярное соотношение между основанием и соединением формулы (V) может составлять от 1:1 до 5:1, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 2:1.

Концентрация соединения формулы (V) в растворителе может составлять от 0,1 г/мл до 1 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,2 до 0,6 г/мл. Молярное соотношение между соединением формулы (V) и активированным производным метансульфокислоты может составлять от 1:1 до 1:10, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:5, более предпочтительно от 1:1 до 1:2.

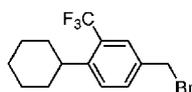
Соединение формулы (V) растворяют в растворителе вместе с основанием. Смесь охлаждают до температуры между -30°C и 10°C , предпочтительно между -5°C и 5°C . Активированное производное метансульфокислоты смешивают с растворителем. Растворитель может быть таким же, как используемый для растворения соединения формулы (V), или его можно выбрать, например, из ацетонитрила, или спирта (такого как этанол), или галогенированного растворителя (такого как дихлорметан). Температуру смеси устанавливают между 10 и 30°C , предпочтительно между 25 и 30°C , и смесь добавляют к ранее полученной смеси соединения формулы (V) в течение от 30 до 180 мин, предпочтительно от 40 до 70 мин. Полученную смесь перемешивают при температуре между -30°C и 10°C , предпочтительно между -5°C и 5°C , в течение от 30 до 180 мин, предпочтительно от 30 до 60 мин. К смеси добавляют кислоту, например HCl , для нейтрализации оставшегося основания. Молярное соотношение между добавленной кислотой и основанием может составлять от 0,7:1 до 1,5:1, предпочтительно оно составляет от 0,1:1 до 1:1. После добавления кислоты температуру смеси устанавливают между 20 и 30°C и смесь перемешивают при этой температуре в течение 5-60 мин. Слои разделяют. Добавление кислоты можно повторить, например 1×, 2×, 3× или более раз. Органическую фазу сушат, например, с использованием безводного MgSO_4 . Можно осуществить, но необязательно, контактирование органической фазы с активированным углем и фильтрование. Смесь подвергают дистилляции при температуре между 20 и 40°C вплоть до удаления основного количества летучего растворителя. К смеси добавляют растворитель, выбранный из алкана (такого как гептан), предпочтительно гептан. Объемное соотношение между первым органическим растворителем и добавленным алканом, предпочтительно гептаном, может составлять от 1:1,5 до 1:3, предпочтительно оно составляет от 1:1,6 до 1:2. Смесь нагревают до температуры между 70 и 90°C с получением прозрачного раствора. Смесь охлаждают до температуры между 50°C и 65°C и перемешивают при этой температуре от 30 до 180 мин, чтобы инициировать кристаллизацию продукта. Смесь охлаждают до температуры между -30°C и 10°C , предпочтительно до температуры между 0 и 5°C , и перемешивают при этой температуре в течение 30 и 180 мин. Смесь отфильтровывают с получением твердого кристаллического соединения (IIb).

К удивлению, было обнаружено, что соединение формулы (IIb) можно выделить в кристаллической форме. Это дает дополнительную возможность для очистки соединения формулы (IIb) и конечного соединения формулы (I). Кристаллическая форма может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения $4,7^\circ$, $14,5^\circ$ и $21,3^\circ$ градусов 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Твердая форма может быть дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, описанной в следующей таблице:

Угол 2-Тета °	Интенсивность %						
4,7	28,5	19,4	13,2	25,1	3,1	32,2	0,9
13,9	6,9	19,7	2,0	26,0	3,8	32,9	0,7
14,1	9,7	20,0	1,5	26,1	3,0	33,0	0,9
14,3	2,4	20,3	23,9	27,3	2,1	33,1	1,2
14,5	35,0	20,7	15,0	28,0	5,7	33,2	1,3
15,4	2,5	21,3	100,0	28,7	3,3	33,7	1,0
16,6	8,9	21,5	11,7	29,2	2,5	33,8	1,4
17,1	2,6	21,7	11,7	30,0	0,7	33,9	2,3
17,3	1,1	22,1	26,9	30,1	0,7	34,0	2,5
17,6	1,4	23,2	2,5	30,4	1,6	34,3	2,5
18,1	23,6	23,3	14,0	31,1	2,1	34,5	2,9
18,4	12,9	23,7	5,5	31,2	2,4	34,5	4,1
18,8	4,3	24,2	0,9	31,6	1,6		

Кристаллическая форма может быть дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на фиг. 3.

В способе, описанном в WO 2013/113915, используют соединение



(IIa)

Соединение формулы (IIa), полученное в соответствии со способом, описанным в WO 2013/113915, представляет собой масло. К удивлению, было обнаружено, что соединение формулы (IIa) можно выделить в виде твердого соединения способом, включающим:

- растворение соединения формулы (IIa) в растворителе;
- концентрирование раствора, полученного на стадии а), при температуре меньше чем 25°C с получением твердого соединения формулы (IIa).

Растворитель на стадии а) может представлять собой любой подходящий растворитель, способный растворять соединение формулы (IIa), например, толуол, или C₅₋₁₀алканы (такие как гептан, или гексан, или пентан), или ацетонитрил, или уксусную кислоту, или нитрометан, или галогенированные алканы (такие как дихлорметан, хлороформ), или ацетат (такой как метилацетат, или этилацетат, или изопропилацетат, или изобутилацетат), или тетрагидрофуран, или 2-метилтетрагидрофуран, или спирт (такой как метанол, или этанол, или бутанол, или 2-бутанол, или трет-бутанол, или изопропанол, или трет-амиловый спирт, или амиловый спирт), или 1,4-диоксан, предпочтительно используют толуол или C₅₋₁₀алкан (такой как гептан, или гексан, или пентан).

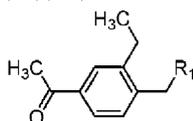
Температура на стадии б) может быть ниже чем 25°C, или 15°C, или 10°C, или 5°C, или 0°C, или -10°C, или -20°C, или -30°C.

Стадию концентрирования б) можно осуществить либо при температуре ниже чем 25°C на протяжении всей процедуры концентрирования, либо процедура концентрирования может начинаться при повышенной температуре, например между 30 и 60°C, и смесь затем можно охлаждать до температуры меньше чем 25°C в конце процедуры концентрирования. Процедуру концентрирования осуществляют, например, с использованием вакуума, например от 30 до 100 мбар. Стадию концентрирования осуществляют вплоть до получения твердой формы соединения формулы (IIa).

Твердая форма соединения формулы (IIa) может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения 16,9°, 18,9°, 19,9°, 23,3° 2θ (±0,2° 2θ). Твердая форма соединения формулы (IIa) может быть дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения 8,6°, 14,0°, 14,9°, 16,9°, 18,9°, 19,9°, 23,3° 2θ (±0,2° 2θ). Твердая форма соединения формулы (IIa) также может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения (±0,2° 2θ), указанные в следующей таблице.

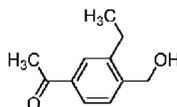
Угол 2-Тета °	Интенсивность %	Угол 2-Тета °	Интенсивность %
8,6	21,7	23,8	24,6
10,8	12,6	24,5	11,6
11,5	14,3	24,9	8,1
13,7	11,0	26,2	9,9
14,0	15,7	26,7	8,7
14,9	29,6	27,2	8,8
15,6	12,1	27,6	14,2
16,9	30,5	27,9	10,9
17,4	27,7	28,4	9,6
18,1	22,7	29,2	8,3
18,9	55,0	29,6	11,3
19,2	41,7	30,4	17,3
19,7	13,0	31,2	11,1
19,9	87,4	31,6	15,2
20,8	10,7	32,4	10,9
21,5	13,4	34,0	9,8
22,0	19,3	34,3	10,1
22,3	25,0		
22,9	47,0		
23,3	100,0		

Выделенная твердая форма соединения формулы (IIa) также может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на фиг. 2. Соединение формулы (III) можно получить способом, включающим: а. взаимодействие соединения формулы (VI) с гидроксиламином или его солью (например HCl солью) в растворителе. В случае, если гидроксиламин используют в форме соли, в реакционной смеси также используют подходящее основание



(VI)

R₁ означает OH или OProt, Prot означает гидроксилзащитную группу. Соединение формулы (VI) предпочтительно представляет собой соединение формулы (VIa)



(VIa)

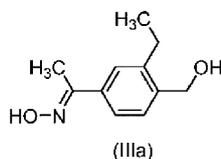
Растворитель, используемый на стадии а), может представлять собой, например, спирт (такой как метанол, или этанол, или пропанол, или изопропанол, или бутанол, или трет-бутанол, или пентанол, или гексанол), или воду, или галогенированный растворитель (такой как дихлорметан, или тетрахлорметан, или тетрахлорэтан), или тетрагидрофуран, или 2-метил-тетрагидрофуран, или N,N-диметилформамид (DMF), или диметилацетамид, или пиридин, или 1,4-диоксан, или ацетат (такой как этилацетат, или метилацетат, или пропилацетат), или толуол. Предпочтительно используют спирт, более предпочтительно метанол. В качестве подходящего основания можно использовать карбонат (такой как Na₂CO₃, или K₂CO₃, или Rb₂CO₃, или Cs₂CO₃), или ацетат (например AcOK или AcONa), или фосфат (такой как K₃PO₄), или амин (такой как Et₃N, (i-Pr)₂EtN). Предпочтительно используют ацетат натрия.

Концентрация соединения формулы (VI) или соединения формулы (VIa) в растворителе может составлять от 0,05 до 1 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,1 до 0,5 г/мл, более предпочтительно от 0,1 до 0,3 г/мл. Концентрация основания в растворителе может составлять от 0,01 до 0,5 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,01 до 0,1 г/мл, более предпочтительно от 0,03 до 0,08 г/мл. Молярное соотношение между основанием и гидроксиламином или солью гидроксилamina может составлять от 1:1 до 5:1, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 2:1, более предпочтительно оно составляет от 1,1:1 до 1,5:1. Молярное соотношение между гидроксиламином или его солью и соединением формулы (VI) или соединением формулы (VIa) может составлять от 1,05:1 до 2:1, предпочтительно оно составляет от 1,1:1 до 1,5:1.

Соединение формулы (VI) или соединение формулы (VIa) растворяют в растворителе. К смеси добавляют основание и гидроксиламин или его соль. Полученную смесь перемешивают при температуре между 10 и 50°C, предпочтительно при температуре между 20 и 30°C в течение 40-300 мин, предпочтительно в течение 60-120 мин. Развитие реакции можно отслеживать подходящим аналитическим мето-

дом, например ВЭЖХ или ГХ.

К удивлению, было обнаружено, что соединение формулы (III), предпочтительно соединение (III), где R_1 означает OH, т.е. соединение формулы (IIIa), может быть выделено в твердой форме. Это обеспечивает дальнейшую очистку соединения формулы (IIIa) или формулы (III) и конечного соединения формулы (I)



Соединение формулы (IIIa) или (III) может быть выделено из реакционной смеси после завершения реакции способом, включающим добавление воды в реакционную смесь. Объемное соотношение между добавленной водой и растворителем, используемым в реакции, может составлять от 1:1 до 3:1, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 2:1. Смесь перемешивают при температуре между 20 и 30°C в течение 10-240 мин, предпочтительно в течение 10-60 мин. Затем к смеси можно снова добавить воду. Объемное соотношение между дополнительно добавленной водой на этой стадии и растворителем, используемым в реакции, может составлять от 0,1:1 до 1:1, предпочтительно оно составляет от 0,2:1 до 0,5:1. Смесь охлаждают до температуры между -20°C и 10°C, предпочтительно до температуры между -5°C и 5°C, и перемешивают при этой температуре в течение 1-5 ч, предпочтительно в течение 1-2 ч. Осажденную твердую форму соединения формулы (IIIa) или (III) выделяют любым подходящим методом, например фильтрованием, с отличным выходом и качеством.

Альтернативно, твердую форму соединения формулы (III), предпочтительно соединения формулы (IIIa), можно получить следующим способом. После завершения реакции реакционную смесь концентрируют до примерно $1/4$ и $1/2$ исходного объема, предпочтительно до примерно $1/4$ исходного объема. Остаток растворяют в смеси насыщенного водного раствора основания, например NaHCO_3 , и не смешиваемого с водой растворителя, например, этилацетата, или метилацетата, или толуола, или простого эфира. Объемное соотношение между раствором основания и не смешиваемым с водой растворителем может составлять от 1:1 до 1:3, предпочтительно оно составляет от 1:1 до 1:2. Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют несколько раз не смешиваемым с водой растворителем. Объединенные органические фазы можно промыть водой, высушить над MgSO_4 и концентрировать с получением соединения формулы (III) или формулы (IIIa) с отличным выходом и качеством.

В случае, когда R_1 означает OProt, соединение формулы (III) можно подвергнуть процедуре удаления защиты с использованием либо кислоты (такой как HCl, или HBr, или трифторуксусная кислота, или толуолсульфоновая кислота), либо основания (такого как гидроксид (например, NaOH, или KOH, или LiOH) или карбонат (например, K_2CO_3 или Na_2CO_3)), или с использованием окислителя (такого как 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ)), или с использованием гидрирования для удаления защиты (например H_2 в присутствии катализатора, такого как Pt, или Pd, или Ni) с получением соединения формулы (III), где R_1 означает OH. Соединение формулы (III), где R_1 означает OProt, также можно использовать на последующей реакционной стадии с соединением формулы (II) для получения соединения формулы (IV), где R_1 означает OProt.

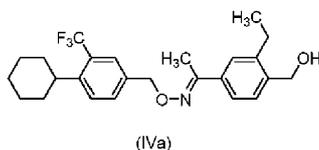
Твердая форма соединения формулы (IIIa), полученная в соответствии с представленными способами, может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения 12,2°, 19,1°, 20,9°, 24,6° 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$). Твердая форма соединения формулы (IIIa) может быть дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения 10,9°, 12,2°, 14,9°, 19,1°, 20,9°, 24,6° 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$). Выделенная твердая форма соединения формулы (IIIa) также может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения ($\pm 0,2^\circ 2\theta$ тета), указанные в следующей таблице.

Угол 2-Тета °	Интенсивность %	Угол 2-Тета °	Интенсивность %
10,9	4,9	26,4	1,5
11,8	2,5	26,9	4,2
12,2	100,0	27,5	4,8
14,9	6,9	29,1	2,6
15,4	1,4	29,4	1,9
18,2	1,2	29,8	0,9
18,6	2,1	30,2	0,9
19,1	11,9	30,4	1,7
19,4	1,9	31,1	0,8
19,9	5,3	31,4	2,4
20,3	2,4	31,8	0,6
20,9	9,7	32,7	0,7
21,3	1,2	32,9	1,7
21,7	2,5	33,3	0,9
22,1	3,1	33,6	2,1
22,9	2,3	34,7	0,6
23,2	2,1		
23,8	3,2		
24,6	31,4		
25,0	19,6		
25,3	17,8		

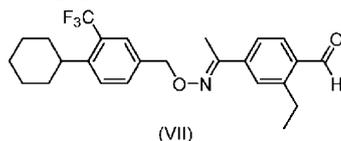
Выделенная твердая форма соединения формулы (IIIa) также может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на фиг. 1.

Соединение формулы (IV) может быть преобразовано в сипонимод или его соль, например, способом, включающим:

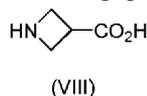
а) в случае, когда R₁ в соединении формулы (IV) означает OProt, удаление защитной группы Prot с получением соединения формулы (IV), где R₁ означает OH, соединения формулы (IVa)



б) взаимодействие соединения формулы (IV), где R₁ означает OH, т.е. соединения формулы (IVa), с окислителем с получением соединения формулы (VII)



с. взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII) в присутствии восстановителя в растворителе с получением соединения формулы (I)



На стадии а) удаление защиты можно осуществить при помощи подходящей кислоты (такой как HCl, или HBr, или трифторуксусная кислота, или толуолсульфоновая кислота), или основания (такого как гидроксид (например, NaOH, или KOH, или LiOH), или карбоната (например K₂CO₃ или Na₂CO₃)), или с использованием окислителя (такого как 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ)), или с использованием гидрирования (например, H₂ в присутствии катализатора, такого как Pt, или Pd, или Ni).

Стадию реакции б) можно осуществить в подходящем растворителе (таком как толуол, или ацетат (такой как этилацетат или метилацетат), или ацетонитрил, или алкан (такой как гексан, или гептан, или циклогептан, или циклогексан), или N,N-метилпирролидон, или N,N-диметилформамид, или хлорированный растворитель (такой как дихлорметан или хлороформ), или их смесь, с использованием окислителя (такого как кислород или 2,2,6,6-тетраметилпiperидин 1-оксил, TEMPO или поли[6-(1,1,3,3-тетраметилбутил)амино]-1,3,5-триазин-2,4-диил[[2,2,6,6-тетраметил-1-окси-4-пиперидинил)имино]-1,6-гександиил[(2,2,6,6-тетраметил-1-окси-4-пиперидинил)имино]], PIPD, в присутствии KBr и KHCO₃ и

гипохлорита натрия, или MnO_2), предпочтительно используют кислород. Стадию реакции b) можно осуществить в присутствии катализатора, такого как CuI , в присутствии 2,2-бипиридина. В предпочтительных вариантах осуществления можно использовать следующую комбинацию веществ, катализаторов и растворителей:

1. ТЕМРО в присутствии $NaOCl$ и KBr и гидрокарбонат (например натрия или калия) в растворителе, выбранном, например, из толуола, или алкана (такого как гептан), или ацетата (такого как этилацетат или изопропилацетат), или их комбинации, в присутствии воды;

2. MnO_2 в растворителе, выбранном, например, из алкана (такого как гептан или гексан), или галогенированного растворителя (такого как дихлорметан или хлороформ), или их комбинации;

3. ТЕМРО в присутствии кислорода, CuI и 2,2-бипиридин, и N-метилимидазол, и растворитель, выбранный, например, из ацетонитрила, или N,N-метилпирролидона, или N,N-диметилформамида, или их комбинации.

Молярное соотношение между катализатором и соединением формулы (IVa) может составлять от 0,04:1 до 0,15:1, предпочтительно оно составляет от 0,05:1 до 0,07:1. Концентрация соединения формулы (IVa) в растворителе может составлять от 0,04 до 0,2 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,06 до 0,15 г/мл.

Реакцию осуществляют при температуре между $-20^{\circ}C$ и $100^{\circ}C$, в течение 30-300 мин. Развитие реакции можно отслеживать подходящим аналитическим методом, например ВЭЖХ или ГХ.

К смеси добавляют воду с получением суспензии. Массовое соотношение между добавленной водой и растворителем, используемым на стадии b., может составлять от 1:1 до 2:1. Смесь затем перемешивают в течение от 30 до 120 мин и отфильтровывают и полученное твердое вещество, необязательно, можно высушить. Полученное твердое кристаллическое соединение (VII) может быть охарактеризовано рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения $9,6^{\circ}$, $16,3^{\circ}$ и $19,6^{\circ}$ 2θ ($\pm 0,2^{\circ}$ 2θ). Твердая форма соединения формулы (VII) может быть дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения $9,6^{\circ}$, $16,3^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $19,0^{\circ}$ и $19,6^{\circ}$ 2θ ($\pm 0,2^{\circ}$ 2θ). Выделенная твердая форма соединения формулы (VII) также может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей 2θ значения ($\pm 0,2^{\circ}$ 2θ), указанные в следующей таблице.

Угол 2-Тета $^{\circ}$	Интенсивность %						
7,7	12,2	17,1	13,6	23,8	4,4	29,0	2,3
9,2	11,6	17,7	2,9	24,5	7,9	29,4	2,2
9,6	100,0	18,3	26,7	24,8	65,6	30,4	3,5
10,0	7,7	18,8	6,0	25,0	48,2	31,2	4,0
10,7	7,4	19,0	23,9	25,6	3,0	31,4	3,3
11,8	3,2	19,3	8,9	25,9	5,2	32,0	3,8
12,9	13,6	19,6	47,3	26,3	7,2	32,5	3,3
13,2	16,2	20,2	41,2	26,7	15,5	32,8	2,6
15,7	5,8	20,8	10,9	27,3	3,1	33,2	3,4
15,9	13,9	21,5	6,5	27,7	3,9	33,7	1,9
16,3	99,5	22,3	16,3	28,3	4,7	34,0	2,4
16,7	3,9	23,3	12,8			34,6	2,9

Кристаллическая форма может быть дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на фиг. 4.

Чистоту твердого соединения формулы (VII) можно улучшить путем кристаллизации из смеси ацетонитрила в смеси с водой. Объемное соотношение между ацетонитрилом и водой может составлять от 5:1 до 10:1, предпочтительно оно составляет от 6:1 до 8:1. Концентрация соединения формулы (VII) в ацетонитриле может составлять от 0,04 до 0,2 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,06 г/мл до 0,1 г/мл. Соединение формулы (VII) смешивают с ацетонитрилом и водой и смесь охлаждают до температуры в пределах $0-20^{\circ}C$, предпочтительно $10-15^{\circ}C$, и перемешивают при этой температуре в течение 30-90 мин. Твердое кристаллическое соединение формулы (VII) отфильтровывают и, необязательно, сушат.

Растворитель на стадии реакции c. можно выбрать из спирта (такого как метанол, или этанол, или пропанол, или изопропанол, или бутанол, или трет-бутанол). Восстановитель можно выбрать, например, из триацетоксиборогидрида (такого как триацетоксиборогидрид натрия), или цианоборогидрида (такого как цианоборогидрид натрия), или H_2 в присутствии катализатора (такого как Pt , или Pd , или Ni), или комплекса триэтиламин- BH_3 (Et_3N-BH_3). Предпочтительно используют комплекс триэтиламин- BH_3 (Et_3N-BH_3). Когда для восстановления используют комплекс триэтиламин- BH_3 , чистота продукта выше, чем при использовании восстановителя, описанного в предшествующем уровне техники. Восстановитель предпочтительно добавляют несколькими порциями, например 4, или 5, или 6, или 7, или 8, или 9, или 10 порциями, или большим количеством порций.

Соединение формулы (VII) смешивают с растворителем и добавляют соединение формулы (VIII). Концентрация соединения (VII) в растворителе может составлять от 0,02 до 0,2 г/мл, предпочтительно она составляет от 0,03 до 0,1 г/мл. Молярное соотношение между соединением формулы (VII) и соединением формулы (VIII) может составлять от 1:1,1 до 1:3, предпочтительно оно составляет от 1:1,1 до 1:2. Смесь перемешивают в течение 15-120 мин, предпочтительно в течение 20-60 мин, при температуре между 20 и 30°C. Затем добавляют по порциям восстановитель в течение 5-60 мин. Смесь затем можно перемешивать при этой температуре в течение 5-60 мин. Развитие реакции можно отслеживать подходящим аналитическим методом, например ВЭЖХ или ГХ. После завершения реакции смесь концентрируют. Остаток растворяют в смеси воды и не смешиваемого с водой растворителя (например, этилацетата, или метилацетата, или толуола, или простого эфира). pH смеси устанавливают при около 6 с использованием, например, водного раствора NaOH. Фазы разделяют, органическую фазу промывают водой, сушат с использованием, например, MgSO₄. Остаток растворяют в этаноле, раствор концентрируют примерно до 1/4 - 1/2, предпочтительно до 1/2 исходного объема и сушат, например с использованием MgSO₄, и концентрируют. Процедуру можно повторить, например, 2, или 3, или 4, или 5, или 6 раз. К остатку добавляют алкан, например, гептан, или гексан, или пентан, и раствор концентрируют досуха с получением соединения формулы (I), сипонимода, с отличным выходом и чистотой.

Общий выход представленного способа в расчете на соединение 4-(бромметил)-1-циклогексил-2-(трифторметил)бензол составляет от 69 до 71% от теоретического выхода. Это значительно выше, чем общий выход (26% от теоретического выхода) способа предшествующего уровня техники, раскрытого в WO 2013/113915. Представленный способ также обеспечивает способ для выделения двух промежуточных соединений в твердой форме, что обеспечивает возможность для дальнейшей очистки.

Изобретение будет далее проиллюстрировано следующими не ограничивающими примерами.

Примеры

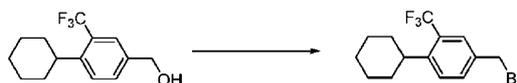
Спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) осуществляли с использованием ЯМР-спектрометра Avance III 400 МГц.

Спектр XRPD (рентгеновской порошковой дифракции) твердых соединений получали с использованием следующих условий измерения:

Дифрактометр Empyrean от Panalytical с $\theta/2\theta$ геометрией (трансмиссионный режим), снабженный детектором PixCell 3D

Начальный угол (2 θ):	2,0°
Конечный угол (2 θ):	35,0°
Размер шага:	0,026°
Скорость сканирования:	0,0955°/секунды
Тип излучения:	Cu
Длины волн излучения:	1,5406Å (K α 1), использовали первичный монохроматор
Щель расходимости:	1/2°
Антирассеивающая щель:	1/2°
Щель Соллера:	0,02 рад
Щель детектора:	7,5 мм
Скорость вращения:	30 об/мин

Пример 1. Получение 4-(бромметил)-1-циклогексил-2-(трифторметил)бензола



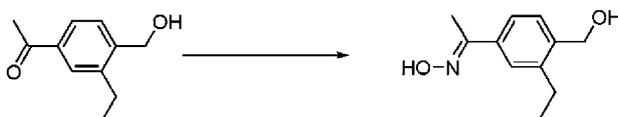
3,2 г (4-циклогексил-3-(трифторметил)фенил)метанола смешивали с 22 мл толуола. К раствору добавляли 12,8 мл бромистоводородной кислоты (33% раствор в AcOH) при 20°C-25°C по каплям в течение 10 мин при перемешивании. Затем добавляли при перемешивании 1,3 мл уксусного ангидрида при 20-25°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C-25°C в течение 21 ч. Смесь охлаждали до 0-2°C и медленно добавляли 30 мл воды, поддерживая при этом температуру смеси ниже 20°C. Добавляли 60 мл н-гептана и смеси давали нагреться до 20-25°C. Фазы разделяли и органическую фазу промывали последовательно 30 мл воды, 30 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 30 мл воды. Органическую фазу смешивали с 0,6 г силикагеля. Суспензию перемешивали встряхиванием в течение 20 мин. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали (40-50°C, 80 → 40 мбар, затем 5-10°C, 20 мбар). Получали 3,69 г 4-(бромметил)-1-циклогексил-2-(трифторметил)бензола в виде белого твердого вещества с выходом 92% и чистотой 99,3% (ВЭЖХ in, 235 нм). XRPD полученного твердого соединения соответствует рентгеновской порошковой дифрактограмме, представленной на фиг. 2.

Пример 2. (E)-1-(3-Этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксим



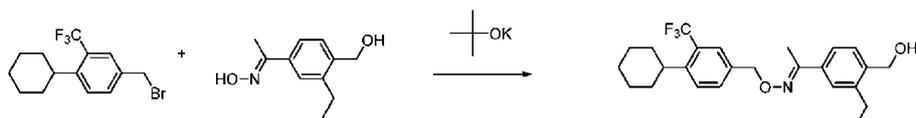
15 г 1-(3-Этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-она растворяли в 150 мл метанола. Раствор охлаждали до 0-5°C и добавляли 8,3 г ацетата натрия с последующим добавлением 7 г гидрохлорида гидроксиламина. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 5 мин, смесь нагревали до 20-25°C примерно в течение 70 мин. Смесь перемешивали в общей сложности в течение 110 мин. Смесь разбавляли 150 мл воды при 20-25°C и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли еще 50 мл воды и смесь охлаждали до 0-2°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали при помощи 25 мл холодной воды и сушили с получением 13,4 г (82% от теоретического выхода) (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксима в виде белого твердого вещества, с чистотой 99,75% (ВЭЖХ in). XRPD полученного твердого соединения соответствует рентгеновской порошковой дифрактограмме, представленной на фиг. 1.

Пример 3. (E)-1-(3-Этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксим



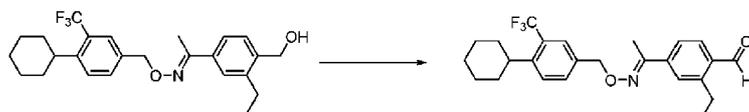
15 г 1-(3-Этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-она растворяли в 150 мл метанола и добавляли 8,3 г ацетата натрия с последующим добавлением 7 г гидрохлорида гидроксиламина. Полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 60 мин. Смесь концентрировали до количества примерно 60 г. Добавляли 150 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 90 мл этилацетата, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали два раза с использованием 90 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали при помощи 90 мл воды. Органическую фазу сушили с использованием MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали до примерно 1/2 исходного объема. Смесь разбавляли 180 мл толуола. Смесь концентрировали до количества примерно 90 г. Суспензию перемешивали в течение ночи при 20-25°C. Смесь фильтровали и полученное твердое вещество сушили с получением 14,11 г (86% от теоретического выхода) (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксима с чистотой 99,7% (ВЭЖХ in). XRPD полученного твердого соединения соответствует рентгеновской порошковой дифрактограмме, представленной на фиг. 1.

Пример 4. (E)-1-(3-Этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксим.



13,4 г 1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксима растворяли в 70 мл DMF при 20 -25°C. Раствор охлаждали до 0-2°C и добавляли 8,62 г трет-бутоксид калия примерно 8 равными порциями. Суспензию перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли раствор 24,2 г 4-(бромметил)-1-циклогексил-2-(трифторметил)бензола в 70 мл DMF примерно в течение 10 мин, поддерживая при этом температуру ниже 10°C. Полученную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 15 мин. Смесь разбавляли 250 мл воды и экстрагировали четыре раза с использованием 100 мл толуола. Объединенную органическую фазу промывали два раза 200 мл воды и затем 200 мл насыщенного водного раствора NaCl. Промытую органическую фазу сушили с использованием MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли в 100 мл н-гептана/EtOAc (10:1) и пропускали через короткую пробку из силикагеля (1 см, предварительно обработанный н-гептаном/EtOAc 10:1). Силикагель промывали 300 мл н-гептана/EtOAc 10:1. Объединенные фильтраты концентрировали и сушили с получением 29 г (88% от теоретического выхода) (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксима в виде желтоватого масла с чистотой 99,3% (ВЭЖХ in).

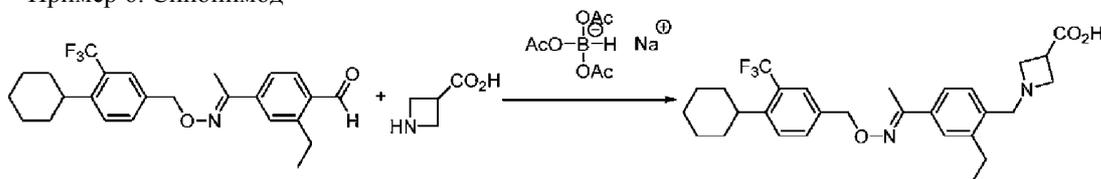
Пример 5. (E)-4-(1-(((4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)окси)имино)этил)-2-этилбензальдегид.



28,6 г (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксима растворяли в 250 мл н-гептана при 20-25°C. Добавляли 40,5 г активированного оксида марганца(IV) пятью равными порциями при 20-25°C. Полученную суспензию нагревали до 80°C и

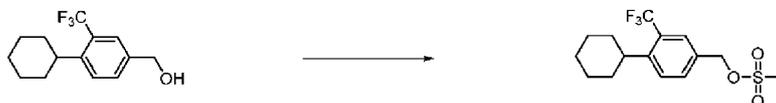
интенсивно перемешивали при этой температуре в течение 60 мин. Затем смесь охлаждали до 20-25°C, разбавляли при помощи 250 мл н-гептана и суспензию фильтровали через 0,5-см слой силикагеля (предварительно обработанный н-гептаном). Остаточные твердые вещества в колбе суспендировали в 200 мл н-гептана. Силикагель промывали этой суспензией. Силикагель промывали 200 мл этилацетата. Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением 26,1 г (91% от теоретического выхода) (Е)-4-(1-(((4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)окси)имино)этил)-2-этилбенальдегида в виде желтого твердого вещества, чистота 99,0% (ВЭЖХ in).

Пример 6. Сипонимод



26 г (Е)-4-(1-(((4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)окси)имино)этил)-2-этилбенальдегида и 8,53 г азетидин-3-карбоновой кислоты суспендировали в 400 мл MeOH при 20-25°C. Суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин. Добавляли 24,3 г триацетоксиборогидрида натрия восьмью равными порциями с 10-15-мин интервалами. Реакция завершалась сразу после добавления последней порции восстановителя. Растворитель удаляли выпариванием и остаток разбавляли 156 мл воды и 312 мл этилацетата. рН смеси доводили до около 6 добавлением 75 мл 2М водного раствора NaOH при 20°C-25°C. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 60 мл воды, сушили с использованием MgSO₄ и фильтровали. К фильтрату добавляли 170 мл абсолютного EtOH, раствор концентрировали до 1/2 исходного объема. Смесь снова сушили с использованием MgSO₄, фильтровали и концентрировали до количества 140 г. Добавляли 170 мл абсолютного EtOH и смесь концентрировали до количества 140 г. Добавляли 170 мл абсолютного EtOH и 2,4 г активированного угля и суспензию перемешивали встряхиванием в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали до количества 50 г. К этому маслянистому остатку добавляли 100 мл н-гептана и раствор снова концентрировали до количества 50 г. Добавляли 100 мл н-гептана и раствор концентрировали досуха. Образовавшееся пенообразное вещество сушили с получением пенообразного вещества, которое можно измельчить с получением белого твердого сипонимода, 28,22 г (89% от теоретического выхода), чистота 98,5% (ВЭЖХ in).

Пример 7. Получение 4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил метансульфоната



175 г 4-Циклогексил-3-(трифторметил)фенил)метанола смешивали с 875 мл метил трет-бутилового эфира. Добавляли 140 мл триэтиламина. Смесь охлаждали до 0°C. 193 г ангидрида метансульфоновой кислоты смешивали с 175 мл ацетонитрила. Температуру смеси устанавливали на 25-30°C. Раствор ангидрида метансульфоновой кислоты добавляли к смеси 4-циклогексил-3-(трифторметил)фенил)метанола при температуре 0-5°C в течение 50 мин. Полученную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин.

К реакционной смеси добавляли смесь 87 г 36% раствора HCl в 788 г воды. Температуру смеси устанавливали на 20-25°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин при 20-25°C и затем слои разделяли. Органическую фазу смешивали с 750 мл воды и перемешивали в течение 5 мин и затем разделяли. Процедуру осуществляли два раза.

Органическую фазу обрабатывали 20 г безводного MgSO₄ и перемешивали в течение 10 мин. Затем суспензию 5,25 г активированного угля с 25 мл МТВЕ добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали еще в течение 10 мин. Смесь отфильтровывали и отфильтрованный активированный уголь промывали 2×100 мл метил трет-бутилового эфира. Метил трет-бутиловый эфир отгоняли при температуре (20-40)°C в вакууме до удаления фракции метил трет-бутилового эфира. Смесь затем разбавляли 500 мл н-гептана. Смесь нагревали до 70°C с получением прозрачного раствора. Смесь охлаждали до 65°C. Смесь перемешивали еще в течение 45 мин, чтобы инициировать кристаллизацию.

Смесь затем охлаждали до 5°C в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали и отфильтрованную массу промывали 2×100 мл н-гептана и сушили при 65°C в вакууме и в атмосфере азота. Твердый 4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил метансульфонат получали с выходом 94% от теоретического выхода и с чистотой 99,5% (ВЭЖХ IN). Рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного твердого вещества соответствует рентгеновской порошковой дифрактограмме, представленной на фиг. 3, температура плавления полученного твердого вещества: 90°C. Структура полученного соединения была подтверждена методом ЯМР.

Пример 8. (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксим

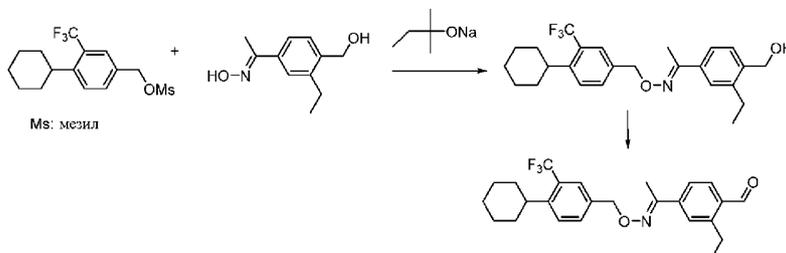


160 г 1-(3-Этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-она смешивали с 300 мл метанола при комнатной температуре.

66,8 г гидрохлорида гидроксиламина смешивали с 500 мл метанола. Температуру смеси устанавливали на 28°C. Прозрачный раствор получали примерно через 20 мин.

К смеси 1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-она в метаноле добавляли 77,4 г ацетата натрия. Смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли раствор гидрохлорида гидроксиламина в метаноле при температуре (0-5)°C в течение 20 мин. Смесь затем перемешивали еще в течение 1,5 ч при 0-5°C. Смесь нагревали до 30°C и перемешивали еще в течение 3 ч. После завершения реакции к смеси добавляли по каплям 1600 мл воды. Смесь охлаждали до 0°C в течение 2 ч и перемешивали еще в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали и полученный твердый (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксим промывали 400 мл воды. Кристаллы подвергали продувке на фильтре в течение 1 ч, сушили при 60°C в вакууме и в атмосфере азота. Твердый продукт получали с выходом 92% от теоретического выхода и с чистотой 99,7% (СЭЖХ). Температура плавления продукта 102°C.

Пример 9. (E)-1-(3-Этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксим



10 г (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он оксима растворяли в 75 мл N,N-диметилформамида и 7 мл 2-бутанола. К реакционной смеси добавляли 6 г трет-пентоксида натрия в 70 мл N,N-диметилформамида. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям 17,5 г 4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил метансульфоната в 200 мл N,N-диметилформамида в течение 25 мин и смесь перемешивали в течение 45 мин. Добавляли 170 г воды. Смеси, нагретой в результате гашения реакции, давали охладиться до комнатной температуры (20-25°C) и смесь экстрагировали при помощи 160 г н-гептана. Гептановую фазу затем 2× промывали при помощи 150 г смеси (96 г N,N-диметилформамида и 54 г воды).

Смесь (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксима в гептане смешивали с 200 г ацетонитрила и фазы разделяли. Ацетонитрильную фазу 3× промывали при помощи 85 г н-гептана. Объединенные гептановые фазы смешивали с 85 г ацетонитрила. Фазы разделяли. Ацетонитрильные фазы объединяли. К полученной смеси (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксима в ацетонитриле добавляли 414 мг CuI, 373 мг 2,2'-бипиридина, 373 мг ТЕМРО и 0,373 мл N-метилимидазола. Смесь перемешивали в течение 2 ч с введением окружающего воздуха (с использованием осторожного вакуумирования колбы) под поверхность реакционной смеси. К смеси добавляли по каплям 280 г воды. Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 1 ч, выделяли фильтрованием и выделенное твердое вещество промывали с использованием 50 мл смеси ацетонитрил/вода (1:1). Кристаллы продували воздухом на фильтре в течение 1 ч. (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксим получали с выходом 78% от теоретического выхода, с чистотой 99,6% (СЭЖХ). Температура плавления полученного твердого вещества: 80°C.

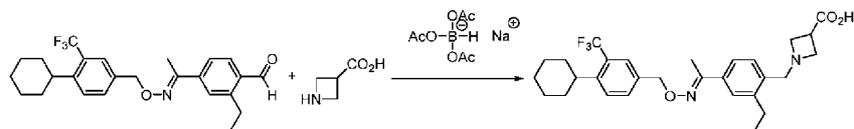
Рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного твердого вещества соответствует рентгеновской порошковой дифрактограмме, представленной на фиг. 4.

Пример 10. Очистка (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксима

17,5 г (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксима суспендировали в смеси 262,5 г ацетонитрила и 35 г воды и растворяли при 44°C. Смесь охлаждали до 15°C в течение 2 ч, перемешивали в течение 1 ч при 1°C. Смесь фильтровали и выделенное твердое вещество промывали 50 мл смеси ацетонитрил/вода (1:1). Кристаллы продували воздухом на фильтре в течение 1 ч. (E)-1-(3-этил-4-(гидроксиметил)фенил)этан-1-он О-(4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)оксим получали с выходом 70% от теоретического выхода, с чистотой 99,8% (СЭЖХ).

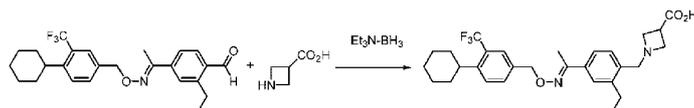
Рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного твердого вещества соответствует рентгеновской порошковой дифрактограмме, представленной на фиг. 4.

Пример 11. Сипонимод

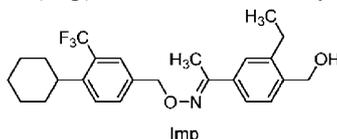


26 г (Е)-4-(1-(((4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)окси)имино)этил)-2-этилбенальдегида и 8,53 г азетидин-3-карбоновой кислоты суспендировали в 400 мл MeOH при 20°C-25°C. Суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин. Добавляли 24,3 г триацетоксиборогидрида натрия восьмью равными порциями с 10-15-мин интервалами. Реакция завершалась сразу после добавления последней порции восстановителя. Растворитель удаляли выпариванием и остаток разбавляли 156 мл воды и 312 мл этилацетата. pH смеси доводили до около 6 добавлением 75 мл 2М водного раствора NaOH при 20-25°C. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 60 мл воды, сушили с использованием MgSO₄ и фильтровали. К фильтрату добавляли 170 мл абсолютного EtOH, раствор концентрировали до 1/2 исходного объема. Смесь снова сушили с использованием MgSO₄, фильтровали и концентрировали до количества 140 г. Добавляли 170 мл абсолютного EtOH и смесь концентрировали до количества 140 г. Добавляли 170 мл абсолютного EtOH и 2,4 г активированного угля и суспензию перемешивали встряхиванием в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали до количества 50 г. К этому маслянистому остатку добавляли 100 мл н-гептана и раствор снова концентрировали до количества 50 г. Добавляли 100 мл н-гептана и раствор концентрировали досуха. Образовавшееся пенообразное вещество сушили с получением пенообразного вещества, которое можно измельчить с получением белого твердого сипонимода, 28,22 г (89% от теоретического выхода), чистота 98,5% (ВЭЖХ in).

Пример 12. Сипонимод



6 г (Е)-4-(1-(((4-Циклогексил-3-(трифторметил)бензил)окси)имино)этил)-2-этилбенальдегида и 2,2 г азетидин-3-карбоновой кислоты суспендировали в 120 г MeOH и перемешивали в течение 30 мин. К суспензии добавляли по каплям 1,4 мл комплекса Et₃N-BH₃ в течение 30 мин. После добавления реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь анализировали в отношении соединения (Imp). Соединение (Imp) нельзя было легко удалить из сипонимода.



Описанную выше процедуру повторяли и NaBH(OAc)₃ (раскрыт в предшествующем уровне техники) использовали в качестве восстановителя.

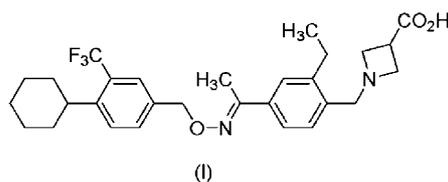
Следующая таблица указывает содержание соединения (Imp), ВЭЖХ (IN), другими словами селективность восстановления, для обеих процедур:

Восстановитель	Содержание соединения (IMP) (% ВЭЖХ IN)
NaBH(OAc) ₃	3
комплекс Et ₃ N-BH ₃	0,07

Количество примесей существенно ниже в случае использования комплекса Et₃N-BH₃ в качестве восстановителя.

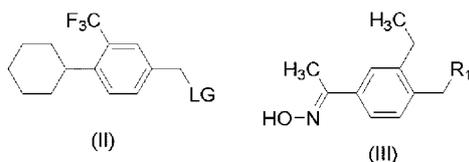
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения сипонимода формулы (I)

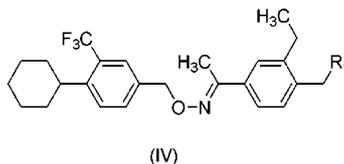


включающий:

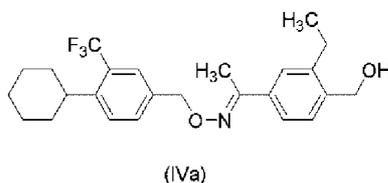
а) взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III)



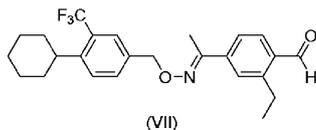
LG представляет собой удаляемую группу, R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу с получением соединения формулы (IV)



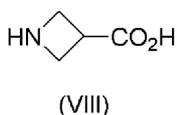
R₁ представляет собой OH или OProt, Prot представляет собой гидроксил-защитную группу,
b) в случае, когда R₁ в соединении формулы (IV) представляет собой OProt, удаление указанной защитной группы Prot с получением соединения формулы (IVa)



c) взаимодействие соединения формулы (IVa) с окислителем с получением соединения формулы (VII)



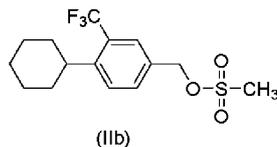
d) взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII)



в присутствии восстановителя в растворителе с получением соединения формулы (I).

2. Способ по п.1, где LG представляет собой удаляемую группу, выбранную из Cl, или Br, или I, или C₁-C₁₀алкила, или C₆-C₁₀арилсульфоната.

3. Способ по п.1 или 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIb)



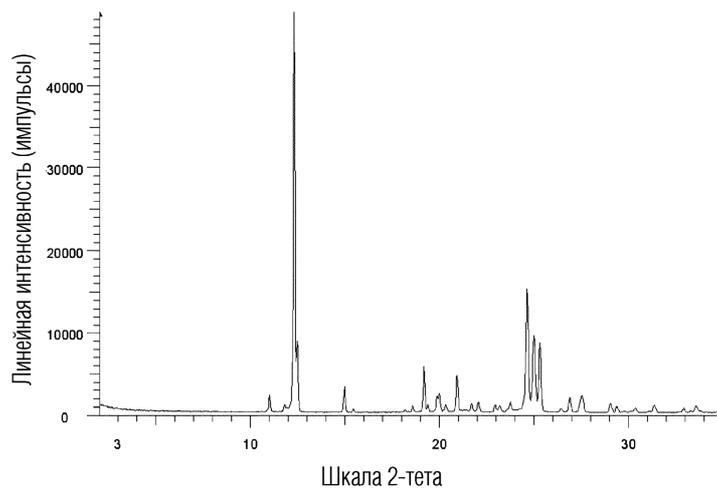
4. Способ по любому из пп.1-3, где стадию реакции а) осуществляют в растворителе, выбранном из N,N-диметилформаида, или слабонуклеофильного спирта, или 2-метилтетрагидрофурана, или ацетонитрила, или диметилацетаида, или их смеси.

5. Способ по любому из пп.1-4, где стадию реакции а) осуществляют в смеси N,N-диметилформаида и бутан-2-ола.

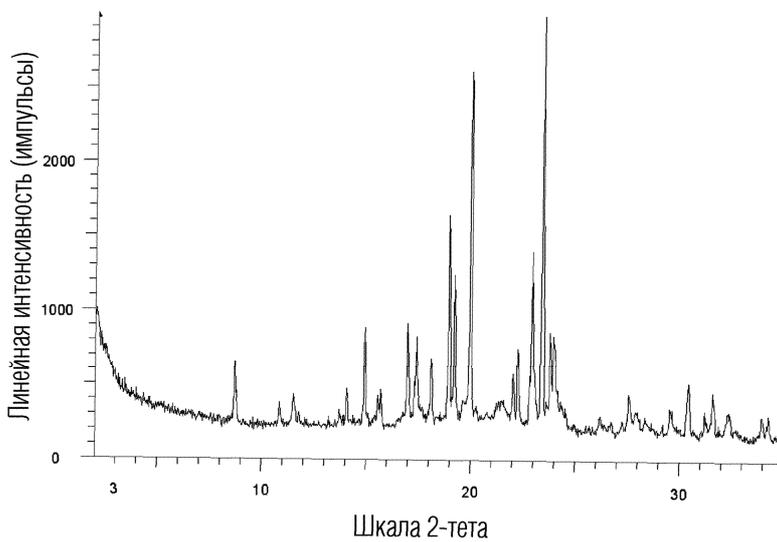
6. Способ по любому из пп.1-5, где стадию а) осуществляют в присутствии основания.

7. Способ по п.1, где окислитель представляет собой кислород.

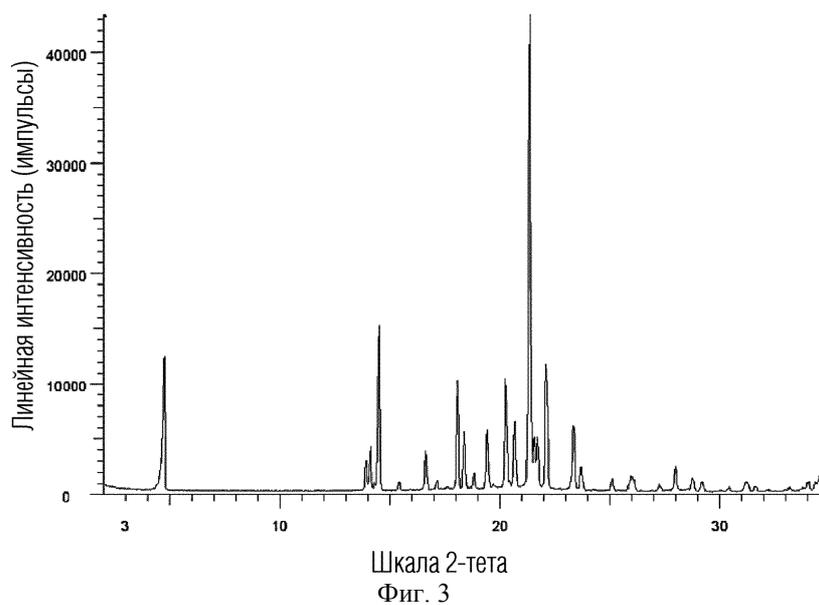
8. Способ по п.1, где восстановитель на стадии d) представляет собой комплекс триэтиламин-ВН₃ (Et₃N-ВН₃).



Фиг. 1

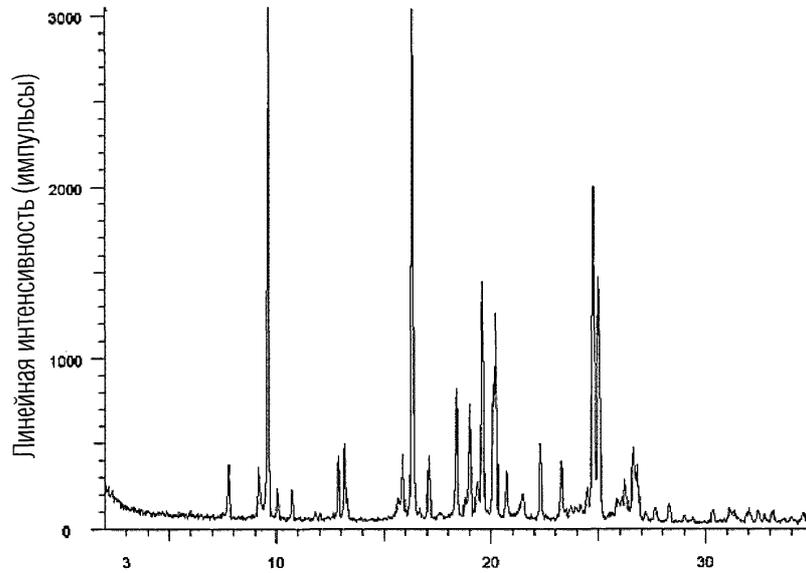


Фиг. 2



Фиг. 3

047509



Шкала 2-тета
Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
