

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490256 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.03

(51) Int. Cl. C07C 51/09 (2006.01)
C07C 61/15 (2006.01)
C07C 51/487 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.17

(54) СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ТРАНС-ГАЛОГЕНЦИКЛОБУТАНА

(31) 63/234,935

(72) Изобретатель:

(32) 2021.08.19

Аруначалампиллаи Атхимоолам,
Ортиз Адриан (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/040666

(74) Представитель:

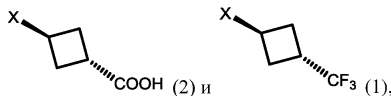
(87) WO 2023/023202 2023.02.23

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится к стереоселективному способу получения соединения, характеризующегося формулой (2) и (1):



где X определен в описании.

A1

202490256

202490256

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580466EA/022

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ТРАНС-ГАЛОГЕНЦИКЛОБУТАНА

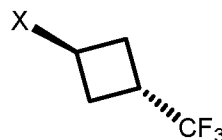
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым стереоселективным способам получения *транс*-галогенкарбокциклобутильных и *транс*-галоген-CF₃-циклобутильных соединений с высоким энантиомерным соотношением.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

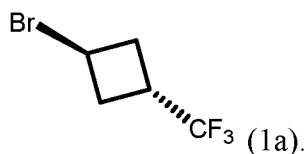
Настоящая заявка относится к новым стереоселективным способам получения

галогенциклобутильного соединения формулы (1),



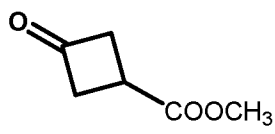
таким, как определено ниже, или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно соединение представляет собой *транс*-галоген-CF₃-гомоциклическое соединение, более предпочтительно *транс*-галоген-CF₃-циклобутан, *транс*-галоген-CF₃-циклопентан или *транс*-галоген-CF₃-циклогексан. Наиболее предпочтительным соединением является

транс-Br-CF₃-циклобутан (соединение 1a):



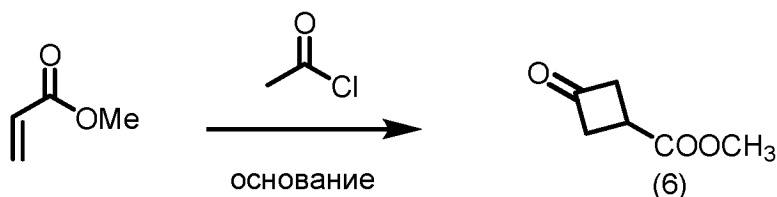
Соединение (1a) получали известным способом из исходного материала -

соединения сложного кетоэфира

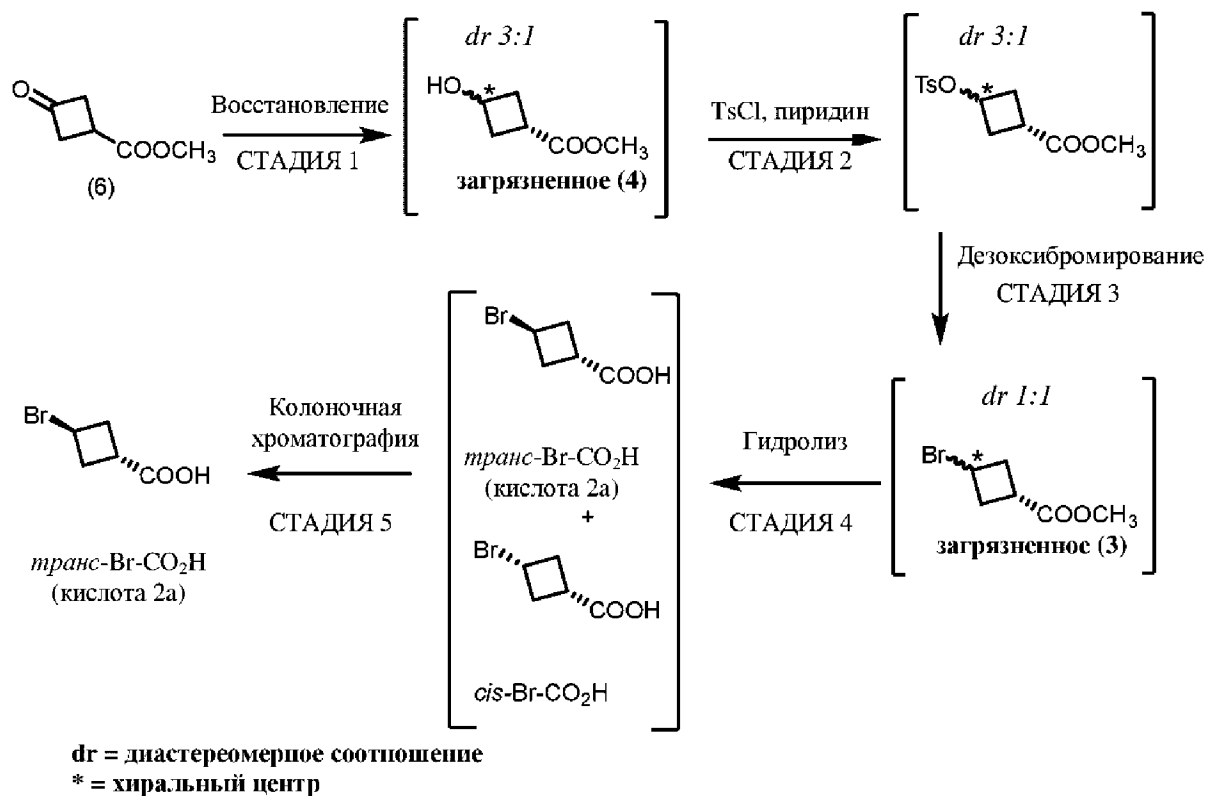


посредством реакции 2+2 циклоприсоединения:

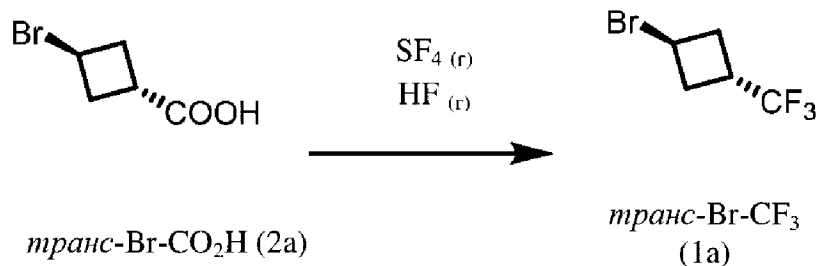
термическое [2+2]



Исходный материал в виде сложного кетоэфира превращали в рацемический Br-COON-циклобутан, который затем разделяли с помощью колоночной хроматографии на изомеры *транс*-Br-COON-циклобутен и *цис*-Br-COON-циклобутен.



После разделения на колонке требуемый изомер *транс*-Br-COОН-циклобутан затем выделяли и превращали в *транс*-Br-CF₃-циклобутан следующим образом:

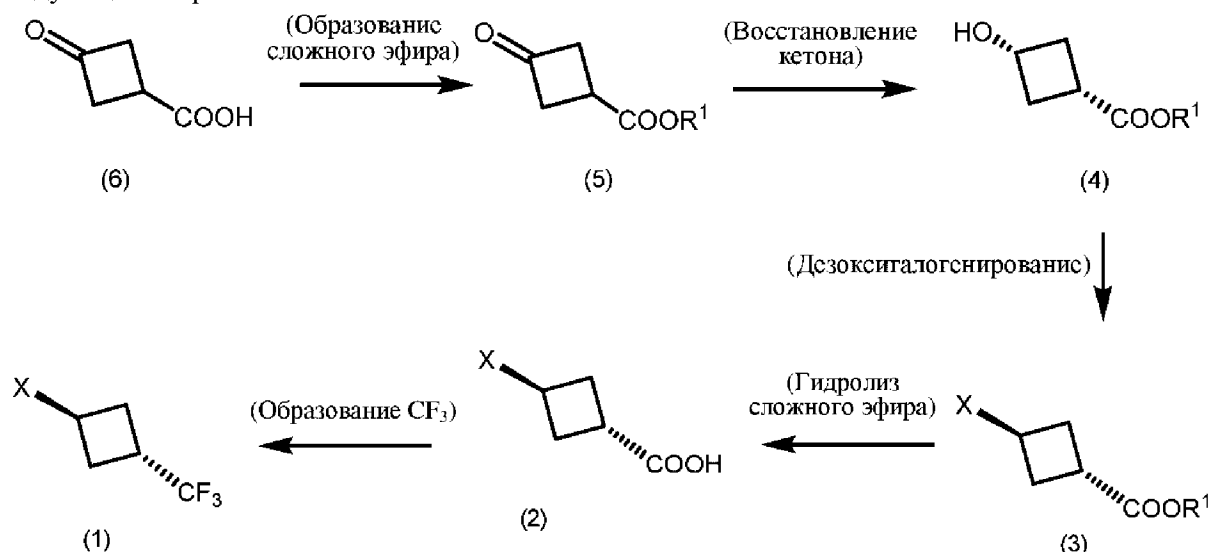


См. Bugera, M. et. al.; Deoxofluorination of Aliphatic Carboxylic Acids: A Route to Trifluoromethyl-Substituted Derivative. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 16105–16115.

Вышеупомянутый известный способ получения соединения (1a) не характеризуется селективностью, что приводит к низкому выходу при хроматографическом разделении *цис*/*транс*-изомеров в промежуточном продукте поздней стадии. Превращение фрагмента -CO₂H во фрагмент -CF₃ требует уникального оборудования и обученных операторов для безопасного обращения с требуемыми крайне опасными реагентами, что приводит к чрезвычайно высоким ценам и длительным срокам производства. Неудивительно, что соединение (1a) доступно только в виде индивидуального заказа элементарного звена соединения под номером CAS 2306248-65-5 с длительными сроками выполнения заказа. Поскольку существует лишь ограниченное количество поставщиков, например Enamine Ltd, Украина, соединение (1a) продается по цене приблизительно 80000 долларов США за кг.

Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в получении соединения (1a) более экономичным и эффективным путем.

Авторы настоящего изобретения разработали новую технологию стереоспецифичного крупномасштабного синтеза для получения соединения (1) следующим образом.



В частности, авторы настоящего изобретения изобрели способ синтеза соединения (1a) с применением описанного выше способа, который позволяет им контролировать сроки и получать источник соединения (1a). На каждой стадии способа по настоящему изобретению тщательно контролируют стереохимию продукта. Например, в способе восстановления кетонов, сложный кетозфирный циклобутильный (5) исходный материал превращают в сложный *цис*-гидроксиэфирный циклобутильный (4) продукт при диастереомерном соотношении 95:5, который затем превращают в сложный *транс*-галогенэфирный циклобутильный (3) продукт в последующем полностью стереоспецифичном способе дезоксигалогенирования при очень высоком диастереомерном соотношении. Данная стадия восстановления кетонов с диастереомерным соотношением 95:5 по настоящему изобретению предоставляет преимущества по сравнению со стадией восстановления кетонов с диастереомерным соотношением 3:1 по известному способу. *Транс*-соединение (3) затем сохраняет свою *транс*-конфигурацию на протяжении всех оставшихся процессов по настоящему изобретению при высоком диастереомерном соотношении, т. е. процесса гидролиза сложного эфира с образованием *транс*-соединения (2) и процесса образования CF₃ с образованием соединения (1). Естественно, такие высокостереоспецифичные способы по настоящему изобретению желательны в уровне техники, поскольку они обеспечивают более высокие значения выхода требуемых стереохимических продуктов.

Авторы настоящего изобретения дополнительно создали решение для дальнейшего улучшения стереоселективности способа восстановления кетонов от диастереомерного соотношения 95:5 до достижения диастереомерного соотношения 99,8:0,2 требуемого сложного *цис*-гидроксиэфирного циклобутильного (4) продукта посредством разработки биокаталитического восстановления с помощью фермента кеторедуктазы (KRED) сложных кетозфирных циклобутановых соединений. Такой стереоспецифичный ферментативный

способ в сочетании с последующим полностью стереоспецифичным способом дезоксибромирования исключает хроматографию, что приводит к более высоким значениям выхода и большей более быстрой пропускной способности для получения соединения (1), в особенности соединения (1a).

В целом авторы настоящего изобретения изобрели новый способ изготовления соединений формулы (1) и (2), который предлагает ряд соответствующих преимуществ по сравнению со способами, известными в уровне техники, заключающихся в следующем: (a) высокостереоселективная реакция; (b) исключается последующая очистка с применением хиральной хроматографии; (c) улучшение общего выхода; (d) более эффективная, экологичная и менее затратная общая реакция и (e) масштабируемые реакции.

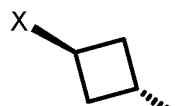
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первый аспект настоящего изобретения предусматривает стереоселективный, улучшенный, более безопасный, экономически эффективный и масштабируемый способ получения соединения, характеризующегося формулой (2):

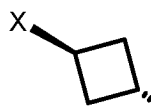


(2), где X представляет собой галоген; или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 1 в настоящем изобретении предусмотрен стереоселективный способ получения соединения, характеризующегося формулой (2):



(2), где X представляет собой галоген, включающий



(a) приведение соединения формулы (3):

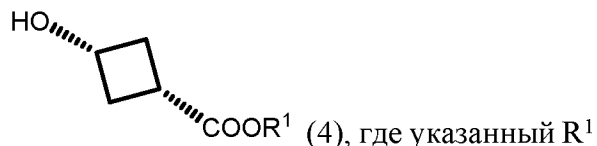
таким, как определено выше для соединения (2), и COOR¹ представляет собой сложноэфирную группу, в контакт со средством, гидролизующим сложный эфир, в растворителе с образованием указанного соединения (2) и необязательно с последующим процессом очистки указанного соединения (2) посредством:

(a1) приведения указанного соединения (2) в контакт с основанием в растворителе с образованием соли соединения (2) и

(a2) приведения указанной соли соединения (2) в контакт с кислотой в растворителе при низкой температуре с образованием очищенной формы соединения (2). Предпочтительно осуществляют процесс осуществления очистки указанного соединения (2).

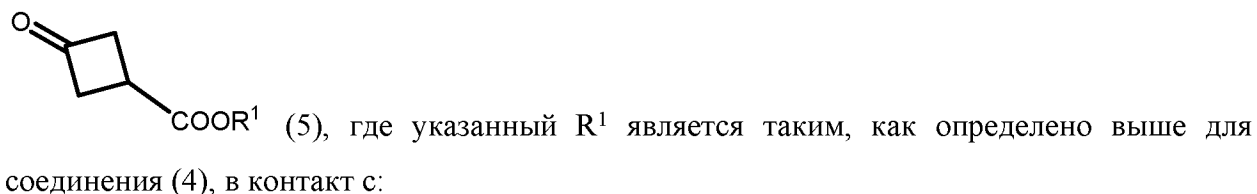
В варианте осуществления 1a в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 1, дополнительно включающий получение указанного

соединения (3), включающее:



(b) приведение соединения формулы (4): является таким, как определено выше для соединения (3), в контакт с дезоксигалогенирующим средством в органическом растворителе, необязательно при низкой температуре с образованием указанного соединения (3).

В варианте осуществления 1b в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантами осуществления 1 и 1a, дополнительно включающий получение указанного соединения (4), включающее: приведение соединения формулы (5):



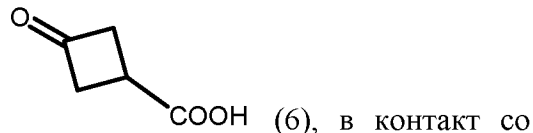
(с1) металлическим катализатором в органическом растворителе при низкой температуре или

(с2) биокаталитическим средством в органическом растворителе и в присутствии буферного раствора с образованием указанного соединения (4).

Предпочтительно способ (с1) предусматривает стереомерную селективность выше 90%, более предпочтительно - выше 95%, в случае *цис*-конфигурации продукта соединения (4).

Предпочтительно способ (с2) предусматривает стереомерную селективность выше 95%, более предпочтительно - выше 99%, в случае *цис*-конфигурации продукта соединения (4).

В варианте осуществления 1с в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантами осуществления 1, 1a и 1b, дополнительно включающий получение соединения (5), включающее:

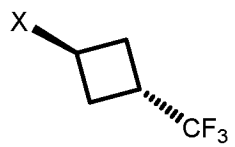


(d) приведение соединения формулы (6): средством R¹ в присутствии основания, где R¹ является таким, как определено выше для соединения (5), в органическом растворителе с образованием указанного соединения (5).

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает стереоселективный, улучшенный, более безопасный, экономически эффективный и масштабируемый способ получения соединения, характеризующегося формулой (1) из указанного соединения формулы (2).

В данном аспекте настоящего изобретения в варианте осуществления 2 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, включая

любой из подвариантов осуществления 1a - 1c, дополнительно включающий получение



соединения формулы (1): CF_3 (1); где указанный X является таким, как определено выше для соединения (2); включающий: приведение указанного соединения (2) в контакт с трифторметилирующим средством в органическом растворителе с образованием указанного соединения формулы (1).

В варианте осуществления 3 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c или 2, где X представляет собой бром или йод. Предпочтительно X представляет собой бром.

В варианте осуществления 4 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2 или 3, где R^1 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, фенил или бензил. Предпочтительно R^1 представляет собой бензил.

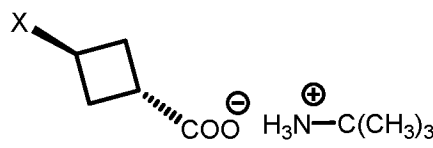
В варианте осуществления 5 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2, 3 или 4, где в (a) указанный растворитель представляет собой смесь метил-ТНФ и воды.

В варианте осуществления 5a в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид щелочного металла или фермент липазу.

В варианте осуществления 5b в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид щелочного металла, и указанный растворитель представляет собой смесь метил-ТНФ и воды. В данном варианте осуществления предпочтительно средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития. В данном варианте осуществления более предпочтительно указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид лития или гидроксид натрия.

В варианте осуществления 5c в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой фермент липазу, и указанный растворитель представляет собой ацетон или изопропиловый спирт. В данном варианте осуществления предпочтительно указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой фермент аманолипазу.

В варианте осуществления 6 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2, 3, 4 или 5, где в (a1) указанное основание представляет собой первичное, вторичное или третичное аминное основание. Предпочтительно указанное основание представляет собой *трет*-бутиламин, и указанная



соль соединения (2) представлена формулой: $\text{H}_3\text{N}^+\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*2-трет*-бутиламинная соль). В данном варианте осуществления указанная соль соединения (2)

представляет собой негигроскопическую соль.

В варианте осуществления 6a в (a1) указанный растворитель представляет собой смесь н-гептана и МТВЕ.

В варианте осуществления 7 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2, 3, 4, 5, 5a, 5b, 5c, 6 или 6a, где в (a2) указанная кислота представляет собой серную кислоту, фосфорную кислоту или галогенангидрид, выбранный из HCl или HBr. В данном варианте осуществления предпочтительно указанная кислота представляет собой галогенангидрид, выбранный из HCl или HBr.

В варианте осуществления 7a в (a2) указанный растворитель представляет собой воду.

В варианте осуществления 7b в (a2) указанное значение низкой температуры составляет от 0°C до -5°C или 0°C.

В варианте осуществления 8 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2, 3, 4, 5, 5a, 5b, 5c, 6, 6a, 7, 7a или 7b, где в (b) указанное дезоксигалогенирующее средство представляет собой трифенилфосфит в присутствии NBS или трифенилфосфин в присутствии NBS. Предпочтительно дезоксигалогенирующее средство представляет собой трифенилфосфит в присутствии NBS.

В варианте осуществления 8a в (b) указанный органический растворитель представляет собой DMF, ацетонитрил, толуол или дихлорметан.

В варианте осуществления 8b в (b) указанное значение низкой температуры составляет ниже 0°C или от -10°C до -5°C.

В варианте осуществления 9 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2, 3, 4, 5, 5a, 5b, 5c, 6, 6a, 7, 7a, 8, 8a или 8b, где в (c1) указанный металлический катализатор представляет собой гидрид металла.

В варианте осуществления 9a в (c1) указанный гидрид металла представляет собой боргидрид натрия, алюмогидрид лития, $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ или гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H). Предпочтительно указанный гидрид металла представляет собой $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$.

В варианте осуществления 9b в (c1) указанный растворитель представляет собой THF, ацетонитрил, толуол, дихлорметан или (C₁-C₈)спирт, выбранный из метанола, этанола или изопропилового спирта или любых их смесей.

В варианте осуществления 9c в (c1) указанное значение низкой температуры составляет от -78°C до -5°C, или от -10°C до -5°C, или 0°C. Предпочтительно указанное значение низкой температуры составляет 0°C.

В варианте осуществления 9d в (c1) гидрид металла представляет собой DIBAL-H, а указанное значение низкой температуры составляет -78°C.

В варианте осуществления 9e в (c1) гидрид металла представляет собой $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$, а указанное значение низкой температуры составляет от -10°C до -5°C или 0°C.

В варианте осуществления 10 в настоящем изобретении предусмотрен способ в

соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2, 3, 4, 5, 5a, 5b, 5c, 6, 6a, 7, 7a, 8, 8a, 8b, 9, 9a, 9b, 9c, 9d или 9e, где в (с2) указанное биокаталитическое средство представляет собой фермент кеторедуктазу.

В варианте осуществления 10a в (с2) указанный фермент кеторедуктаза представляет собой KRED, например KRED-P3-G09, в присутствии кофактора, включая NADP^+ .

В варианте осуществления 10b в (с2) указанный растворитель представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ спирт или смесь воды и $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ спирта. Предпочтительно указанный растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол или любые их смеси.

В варианте осуществления 10c в (с2) указанный буфер представляет собой триэтаноламиновый буфер, калий-фосфатный буфер, натрий-фосфатный буфер, калий-дигидросульфатный буфер, калий-сульфатный буфер, натрий-тетраэтилборатный буфер или натрий-тетраборатный буфер. Предпочтительно указанный буфер представляет собой триэтаноламиновый буфер.

В варианте осуществления 11 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 1, 1a - 1c, 2, 3, 4, 5, 5a, 5b, 5c, 6, 6a, 7, 7a, 8, 8a, 8b, 9, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 10, 10a, 10b и 10c, где в (d) указанное средство R^1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилгалогенид, фенилгалогенид или бензилгалогенид.

В варианте осуществления 11a в (d) указанное средство R^1 представляет собой бензилбромид.

В варианте осуществления 11b (d) осуществляют в присутствии основания, где указанное основание представляет собой бикарбонат, карбонат или три $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиламинное основание. Предпочтительно основание представляет собой бикарбонатное или карбонатное основание.

В варианте осуществления 11c в (d) указанный растворитель представляет собой дихлорметан, DMF, THF или ацетонитрил. Предпочтительно указанный растворитель представляет собой DMF.

В варианте осуществления 11d (d) осуществляют при комнатной температуре.

В варианте осуществления 12 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 2, где указанное трифторметилирующее средство представляет собой тетрафторид серы (SF_4) в присутствии фтороводорода (HF) и необязательно в присутствии растворителя.

В варианте осуществления 12a в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 2, где указанное трифторметилирующее средство представляет собой тетрафторид серы (SF_4) в присутствии фтороводорода (HF) и указанный способ осуществляют в присутствии дихлорметана.

В варианте осуществления 12b в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 2, где указанный способ осуществляют при температуре от -78°C до 30°C . Предпочтительно температуру поддерживают на уровне ниже 30°C .

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены для целей данной заявки и имеют следующее значение.

"Щелочной металл" относится к химическим элементам группы 1 периодической таблицы элементов, т. е. к литию (Li), натрию (Na), калию (K), рубидию (Rb), цезию (Cs) и францию (Fr). Конкретные примеры щелочных металлов представляют собой Li, Na и K, в особенности Na.

"(C_α-C_β)алкил" означает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, например метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил (включая все изомерные формы), пентил (включая все изомерные формы) и т. п.

"Амино" или "амин" означает -NH₂.

"Первичный, вторичный или третичный амин" означает группу NH₃, в которой один, два или три атома водорода замещены (C_α-C_β)алкильной группой.

"Буфер" означает вспомогательное вещество, которое стабилизирует pH процесса химического получения. Подходящие буферы широко известны в уровне техники, и их можно найти в литературе. Конкретные фармацевтически приемлемые буферы включают гистидиновые буферы, аргининовые буферы, цитратные буферы, сукцинатные буферы, ацетатные буферы и фосфатные буферы. Независимо от используемого буфера, pH можно регулировать с помощью кислоты или основания, известных в уровне техники, например хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты и лимонной кислоты, гидроксида натрия и гидроксида калия.

"Три(C₁-C₆)алкиламин" означает аминогруппу, которая замещена линейным одновалентным углеводородным радикалом, содержащим от одного до шести атомов углерода, или разветвленным одновалентным углеводородным радикалом, содержащим от трех до шести атомов углерода. Примеры включают триметиламин, триэтиламин и т. п.

"(C_α-C_β)циклоалкил" означает циклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до десяти атомов углерода, где один или два атома углерода могут быть замещены оксогруппой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил и т. п.

"Циклоалкилалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой циклоалкил, как определено выше; например, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилэтил или циклогексилметил и т. п.

"Карбокси" означает -COOH или COO⁻M⁺; где M означает катион металла.

"Хиральный центр" означает атом углерода, связанный с четырьмя неидентичными заместителями. Термин "хиральный" обозначает способность не совпадать при наложении на зеркальное изображение, при этом термин "ахиральный" относится к вариантам осуществления, которые совпадают при наложении на свое зеркальное изображение. Хиральные молекулы являются оптически активными, т. е. содержащие их соединения

обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света.

"Диастереомер" означает стереоизомер с двумя или более центрами хиральности, и молекулы которого не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры характеризуются разными физическими свойствами, например, значениями точки плавления, точки кипения, спектральными свойствами и реактивностью.

"Диастереомерное соотношение" (dr) обозначает диастереомерную чистоту, которая представляет собой соотношение процентного содержания одного диастереоизомера в смеси к процентному содержанию другого диастереоизомера. Диастереомерное соотношение может быть рассчитано, например, по спектрам ЯМР.

"Галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор или хлор.

"Галоген(C_α-C_β)алкил" означает алкильный радикал, как определено выше, который замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним - пятью атомами галогена, предпочтительно фтора или хлора, включая таковые, которые замещены различными галогенами, например, -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF(CH₃)₃ и т. п. Когда алкил замещен только фтором, в данной заявке он называется фторалкилом.

"Гидрокси(C_α-C_β)алкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, замещенный одной или двумя гидроксигруппами, при условии, что если присутствуют две гидроксигруппы, обе они не представлены на одном и том же атоме углерода. Иллюстративные примеры включают без ограничения гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, предпочтительно 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил.

Настоящее изобретение также включает защищенные производные соединений формулы (2) или формулы (1). Например, когда соединения формулы (1) содержат группы, такие как гидрокси, карбокси, тиольная, или любую группу, содержащую атом(атомы) азота, эти группы можно защищать с помощью подходящей защитной группы. Обширный список подходящих защитных групп можно найти в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Защищенные производные соединений формулы (1) можно получать способами, хорошо известными в данной области.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая имеет требуемую фармакологическую активность исходного соединения. Такие соли включают:

соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими

как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или

соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, *N*-метилглюкамин и т. п. Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию относительно подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, которая включена в данный документ посредством ссылки.

"Оксо", "кето" или "карбонил" означает группу $=\text{O}$.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может иметь место или не иметь места, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, в которые оно не имеет места. Например, "гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкильной группой" означает, что алкил необязательно может присутствовать, и описание включает ситуации, в которых гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и ситуации, в которых гетероциклическая группа не замещена алкилом.

"Стереизомер" обозначает соединение, которое обладает идентичной молекулярной связностью и кратностью связей, но которое отличается расположением своих атомов в пространстве.

ОБЩИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

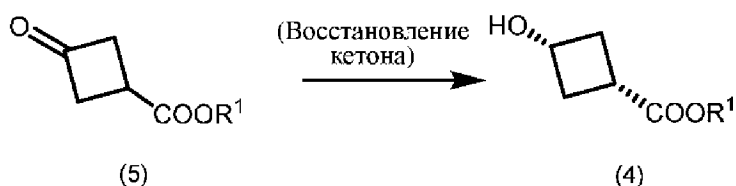
Соединения формулы (1) и (2), где R^1 и X являются такими, как определено в сущности настоящего изобретения, можно получать, как проиллюстрировано и описано ниже.

Стадия 1. Образование сложного эфира.



Обработка соединения формулы (6) средством R^1 , где R^1 является таким, как определено в сущности настоящего изобретения, обеспечивает получение соединения формулы (5), где R^1 является таким, как определено в сущности настоящего изобретения. Реакцию осуществляют в подходящем органическом растворителе, таком как дихлорметан, DMF, THF или ацетонитрил или т. п., в присутствии основания, такого как бикарбонат, как, например, бикарбонат калия, или карбонатного основания, как, например, карбонат калия, или три(C_1 - C_6)алкиламинового основания, такого как триэтиламин или триметиламиноное основание, и она протекает при температуре от 25°C до 30°C . Реакция длится от 12 ч. до 24 ч., предпочтительно 16 ч. Подходящие средства эстерификации R^1 включают (C_1 - C_6)алкилгалогенид, фенилгалогенид или бензилгалогенид; или средства, которые образуют органические сложные эфиры, такие как ацетат, формиат или бензилат. Примеры средств эстерификации R^1 включают бензилбромид или бензилхлорид. Соединения формулы (6) и средства R^1 являются либо коммерчески доступными или могут быть легко получены способами, широко известными в уровне техники.

Стадия 2. Восстановление кетонов.



Обработка соединения формулы (5), где R^1 является таким, как определено в сущности настоящего изобретения, средством, восстанавливающим кетоны, обеспечивает получение соединения формулы (4), где R^1 является таким, как определено в сущности настоящего изобретения. Реакцию можно осуществлять с использованием металлического катализатора (способ А) или биокаталитического средства (способ В), как описано ниже.

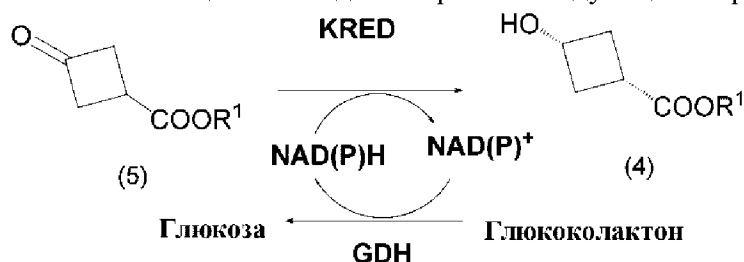
Способ А. Восстановление с использованием металлического катализатора

Соединение формулы (5) можно вводить в реакцию восстанавливающим кетоны средством, представляющим собой металлический катализатор, в подходящем органическом растворителе, таком как THF, ацетонитрил, толуол, дихлорметан, (C_1 - C_8)спирт, такой как метанол, этанол или изопропиловый спирт или любые их смеси, с получением соединения формулы (4). Реакция может протекать при температуре от -5°C до 10°C , предпочтительно от -5 до 5°C , наиболее предпочтительно при приблизительно 0°C . Реакция длится от 3 ч. до 5 ч., предпочтительно приблизительно 4 ч. Подходящие восстанавливающие кетоны средства, представляющие собой металлический катализатор, включают гидриды металлов, такие как боргидрид натрия, алюмогидрид лития, $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ (образованный из LiAlH_4 и tBuOH in situ) или гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H) и т.

п. Предпочтительно гидрид металла представляет собой $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$, при этом температуру реакции можно контролировать при некриогенной температуре. К тому же $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ обеспечивает наилучший профиль селективности в отношении восстановления кетонового фрагмента до гидрокси без восстановления сложноэфирного фрагмента, таким образом минимизируя образование побочных продуктов. В качестве альтернативы подходящее восстанавливающее кетоны средство, представляющее собой металлический катализатор, включает DIBAL-H, при этом температуру реакции поддерживают на уровне -78°C .

Способ В. Биокаталитическое восстановление

Соединение формулы (5) можно вводить в реакцию с биокаталитическим восстановителем кетонов, таким как фермент кеторедуктаза (KRED), в подходящем органическом растворителе, таком как спирт, как, например, метанол, этанол, изопропанол и т. п.; ацетонитрил и т. п., с получением соединения формулы (4). Реакция протекает при температуре от 25°C до 30°C в присутствии буфера и сокатализатора или кофактора, такого как NADP или NADPH, в атмосфере азота. Реакция длится от 12 ч. до 24 ч., предпочтительно 18 ч. Подходящие кеторедуктазы включают KRED, предпочтительно KRED-P3-G09. Механизм реакции биокаталитического восстановления по настоящему изобретению в обобщенном виде изображен следующим образом.



Различные ферменты KRED тестировали в отношении соединения (5), где R^1 представляет собой бензил (т. е. соединение (5a)), а результаты в отношении стереомерного избытка соединения (4a) сведены в таблицу ниже. Ферменты KRED приобретали у CODEXIS, Inc., США. LCAP измеряли с помощью оборудования для проведения жидкостной хроматографии.

№ реакции	Название кеторедуктазы (KRED)	LCAP <i>цис</i> -(4a)
1.	KRED-P1-A04	97,0
2.	KRED-P1-A12	99,3
3.	KRED-P1-B02	83,6
4.	KRED-P1-B05	97,0
5.	KRED-P1-B10	99,0
6.	KRED-P1-B12	99,5
7.	KRED-P1-C01	84,3
8.	KRED-P1-H08	94,7
9.	KRED-P2-B02	75,7

№ реакции	Название кеторедуктазы (KRED)	LCAP <i>цис</i> -(4a)
10.	KRED-P2-C02	73,4
11.	KRED-P2-C11	98,8
12.	KRED-P2-D03	74,6
13.	KRED-P2-D11	99,6
14.	KRED-P2-D12	76,9
15.	KRED-P2-G03	99,2
16.	KRED-P2-H07	98,8
17.	KRED-P3-B03	99,8
18.	KRED-P3-G09	99,8
19.	KRED-P3-H12	99,9
20.	KRED-101	93,8
21.	KRED-119	99,9
22.	KRED-130	96,7
23.	KRED-NADH-101	98,9
24.	KRED-NADH-110	99,9

В одном варианте осуществления соединение формулы (4) может быть образовано со стереоселективностью в отношении соединения *цис*-4 со значением LCAP, составляющим по меньшей мере 74%. В одном аспекте данного варианта осуществления стереоселективность может характеризоваться значением LCAP по меньшей мере 75%. В более конкретном аспекте данного варианта осуществления стереоселективность может характеризоваться значением LCAP по меньшей мере 93%. В более конкретном аспекте данного варианта осуществления стереоселективность может характеризоваться значением LCAP по меньшей мере 99%.

Способ по настоящему изобретению требует присутствия источника гидрида. Термин "источник гидрида" относится к соединению или смеси, которые способны обеспечить гидрид-анион или синтетический эквивалент гидрид-аниона. Источник гидрида можно применять в каталитических или стехиометрических количествах. В случае применения ферментов (KRED) необходимы дополнительные кофакторы в каталитическом количестве. Таким образом, данная комбинация кофактора и фермента KRED функционирует вместе, регенерируя гидрид из изопропилового спирта и обеспечивая восстановление субстрата.

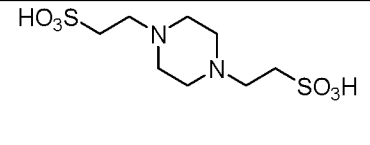
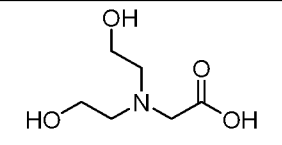
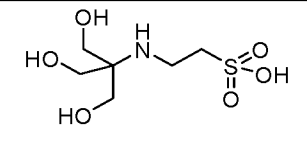
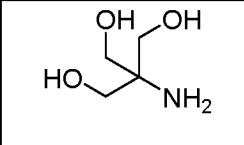
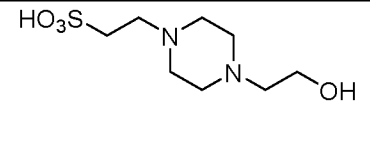
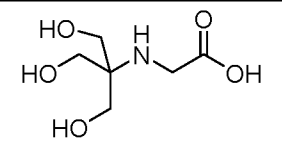
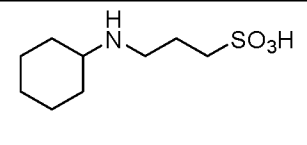
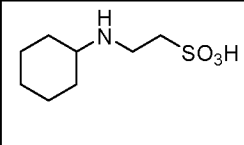
Кофактор, применяемый с ферментом кеторедуктазой в данном способе настоящего изобретения, выбран из никотинамидадениндинуклеотида (NAD), никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP), восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH). Выбор кофактора может быть основан

на наличии или отсутствии системы регенерации кофактора. В вариантах осуществления, где источник гидрида не содержит систему регенерации кофактора, кофактор представлен в стехиометрическом количестве и представляет собой восстановленный кофактор, который, следовательно, выбран из NADH и NADPH в качестве источника гидрида. В уровне техники широко известно или информация доступна от коммерческого поставщика конкретной кеторедуктазы, является ли NADH или NADPH подходящим кофактором для данной кеторедуктазы. См., например, <https://www.codexis.com/wp-content/uploads/KRED-Product-Information.pdf>. В данном варианте осуществления восстановленный кофактор присутствует в стехиометрических количествах по сравнению с соединением (5).

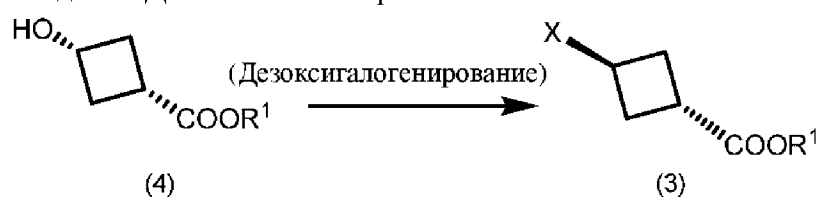
В другом варианте осуществления источник гидрида дополнительно содержит систему регенерации кофактора. Высокая стоимость кофакторов делает их использование на стехиометрической основе непрактичным. Экономичная система регенерации кофактора постоянно производит и регенерирует восстановленную форму кофактора, что требует присутствия только каталитических количеств кофактора. Более того, применение системы регенерации кофактора исключает необходимость использования восстановленного кофактора. Система регенерации кофактора обеспечивает необходимый восстановленный

кофактор *in situ*. Соответственно, любой кофактор или комбинации кофакторов, совместимых с выбранной кеторедуктазой, можно использовать в системе регенерации кофактора. Таким образом, в данном варианте осуществления NAD взаимозаменяем с NADH; и NADP взаимозаменяем с NADPH. Подобным образом обозначения "-NAD" и "-NADH" и "-NADP" и "-NADPH" соответственно в данном документе применяют взаимозаменяемо в сочетании с ферментами, которые используют соответственно NADH и NADPH в качестве кофакторов.

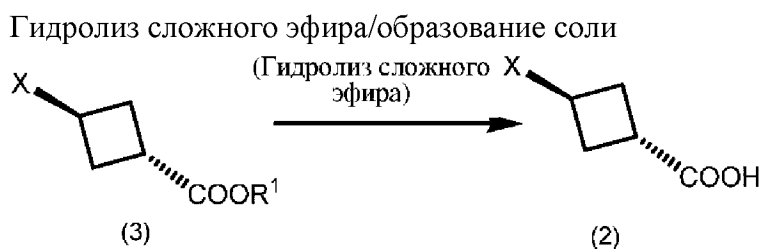
Подходящие буферы включают фосфат, триэтанолламин, PIPES, BICINE, TES, TRIS, HEPES, TRICINE, CHES или CAPS. Предпочтительно буфер представляет собой триэтанолламин.

			
PIPES	BICINE	TES	TRIS
			
HEPES	TRICINE	CHES	CAPS

Стадия 3. Дезоксигалогенирование



Обработка соединения формулы (4), где R^1 является таким, как определено в сущности настоящего изобретения, дезоксигалогенирующим средством обеспечивает получение соединения формулы (3), где X представляет собой галоген, и R^1 является таким, как определено в сущности настоящего изобретения. Реакцию осуществляют в подходящем органическом растворителе, таком как DMF, ацетонитрил, толуол или дихлорметан и т. п., и она протекает при температуре от -10°C до -5°C или от -10°C до 0°C , предпочтительно ниже 0°C во время добавления, а затем нагревали до температуры от 25°C до 30°C . Реакция длится от 1 ч до 2 ч, предпочтительно 1 ч. Подходящие дезоксигалогенирующие средства включают трифенилфосфит в присутствии NBS (предпочтительно) или трифенилфосфин в присутствии NBS.



Обработка соединения формулы (3), где X представляет собой галоген, средством, гидролизующим сложный эфир, обеспечивает получение соединения формулы (2). Реакцию со средством, гидролизующим сложный эфир, осуществляют в подходящем растворителе, таком как метил-ТНФ/вода или ацетон и т. п., и она протекает при температуре от 25°C до 30°C . Подходящие средства, гидролизующие сложный эфир, включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития. Предпочтительно гидроксид щелочного металла представляет собой гидроксид лития или гидроксид натрия. Когда используют гидроксиды щелочных металлов, подходящим растворителем является полярный растворитель, такой как смесь метил-ТНФ и воды.

В качестве альтернативы указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой фермент липазу. Подходящие ферменты липазы включают, например, ферменты, происходящие из микроорганизмов *Candida*, таких как *Candida cylindracea* и *Candida rugosa*, микроорганизма *Chromobacterium chocolateum*, печени свиньи и термофильных микроорганизмов. Предпочтительно фермент липаза представляет собой фермент Lipase PS Amano SD (AMANO ENZYME Inc., Нагоя, Япония), происходящий из *Burkholderia cepacia*, № CAS: 9001-62-1, № партии: LPS1050808SD; в присутствии буфера, такого как фосфатный буфер, и протекает при температуре от 25°C до 30°C в течение 24 ч. При использовании фермента липазы подходящим растворителем является ацетон или (C_1 - C_6)спирт, такой как пропанол или изопропиловый спирт.

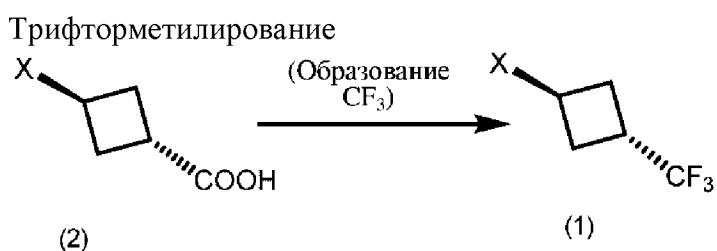
Ферментативное разделение изомерной смеси может быть достигнуто с применением методик, общеизвестных в уровне техники, включая, например, приведение изомерной смеси в контакт с подходящим ферментом липазой с целью селективного гидролиза сложноэфирного фрагмента соединения формулы (3) или (3а), которое

представляет собой соединение (3), где X представляет собой бром, и R¹ представляет собой бензил. Вследствие условий нейтрального pH, которые применяются при использовании ферментов липаз, авторы настоящего изобретения не наблюдают побочных продуктов, таких как дифенилфосфорная кислота. Физические свойства таких побочных продуктов подобны продукту соединения на основе карбоновой кислоты (2), что затрудняет и делает трудоемким его удаление без использования ферментов липаз.

Предпочтительно за вышеуказанной стадией гидролиза сложного эфира с образованием соединения (2) с последующим процессом очистки соединения (2) следует очистка продукта соединения (2). Процесс очистки выполняют в ходе двухстадийной реакции. Первая стадия представляет собой осуществление реакции соединения (2) с основанием в растворителе с образованием соли соединения (2); а затем на второй стадии соль соединения (2) вводят в реакцию с кислотой в растворителе при низкой температуре с образованием очищенной версии соединения (2).

На первой стадии подходящее основание включает аминное основание, такое как первичное, вторичное или третичное аминное основание. Предпочтительным основанием является *трет*-бутиламин. Для очистки соединения (2) также можно получать соли металлов, такие как соли натрия или соли кальция, однако соль аминия является более предпочтительной по сравнению с солями металлов, поскольку было обнаружено, что соли металлов гигроскопичны. Подходящий растворитель на стадии образования соли включает н-гептан/МТВЕ и т. п. Каждая из реакций длится от 12 ч до 24 ч, предпочтительно 16 ч.

На второй стадии соль соединения (2), полученную на первой стадии, вводят в реакцию с кислотой с образованием очищенного соединения (2). Подходящая кислота включает серную кислоту, фосфорную кислоту или галогенангидрид, выбранный из HCl или HBr. Предпочтительно кислотой является HCl. Подходящий растворитель включает воду, низший спирт или их смесь. Реакция протекает при температуре от -5°C до 10°C, предпочтительно от 0°C до 5°C, наиболее предпочтительно при 0°C. Реакция длится от 1 ч до 2 ч, предпочтительно 1 ч.



Обработка соединения формулы (2), где X представляет собой галоген, трифторметилирующим средством обеспечивает соединение формулы (1). Реакцию осуществляют в подходящем органическом растворителе, таком как дихлорметан, DMF, DMSO и т. п., и она протекает при температуре от -78°C до 30°C. Необходимо поддерживать температуру реакции не выше 30°C, поскольку было обнаружено, что более высокая температура приводит к более низкому выходу соединения (1a), которое представляет собой соединение (1), где X представляет собой бром. Реакция длится от 12 ч до 24 ч,

предпочтительно 12 ч. Подходящие средства трифторметилирования включают реагент SF₄/HF. Специалисты в данной области техники поймут, что вышеуказанные способы по настоящему изобретению можно осуществлять в различных порядках, и они не ограничены порядками стадий, описанными в общих процедурах выше. Авторами настоящего изобретения предусматривается, что порядок стадий реакции по настоящему изобретению может варьироваться. Например:

Настоящее изобретение далее будет описано со ссылкой на следующие конкретные примеры. Эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения, они будут служить только в качестве иллюстрации.

Следующие сокращения используются во всем описании и приложенной формуле изобретения, и они имеют следующие значения:

"DCM" означает дихлорметан.

"DMSO" означает диметилсульфоксид.

"EtOAc" означает этилацетат.

"ч" означает час или часы.

"HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

"IPA" означает изопропиловый спирт.

"LCAP" означает процент площади при жидкостной хроматографии.

"LCMS" означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией.

"LiCl" означает хлорид лития.

"мин" означает минуты.

"MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир.

"к. т." или "RT" означает комнатную температуру.

"темп." означает температуру.

"t-bu" означает трет-бутил.

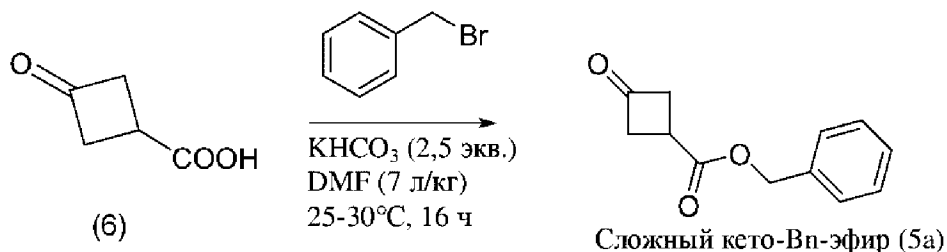
Химические вещества, используемые в путях синтеза, отмеченных в настоящем документе, включают, например, растворители, реагенты и катализаторы. Способы, описанные выше, могут также дополнительно включать стадии, или до, или после стадий, конкретно описанных в настоящем документе, для добавления или удаления подходящих защитных групп, чтобы, в конечном итоге, обеспечить синтез соединений. Кроме того, для получения требуемых соединений различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или порядке. Превращения в рамках синтетической химии и методики использования защитных групп (введения и удаления защитных групп), пригодные в синтезе применимых соединений, известны в данной области и включают, например, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях.

Все реагенты, исходные материалы и растворители (лабораторного назначения или

безводного назначения) использовали в том виде, в котором они были получены. Чистоту определяли с применением HPLC с обращенной фазой. Химические сдвиги (δ) для протонов и углерода приведены в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана ($\delta_{\text{H}}=0,00$, $\delta_{\text{C}}=0,00$) или остаточного протона или углерода в растворителе ЯМР (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}}=7,26$ ppm, $\delta_{\text{C}}=77,2$ ppm).

ПРИМЕРЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Пример 1. Синтез бензил-3-оксциклобутан-1-карбоксилата (5a)

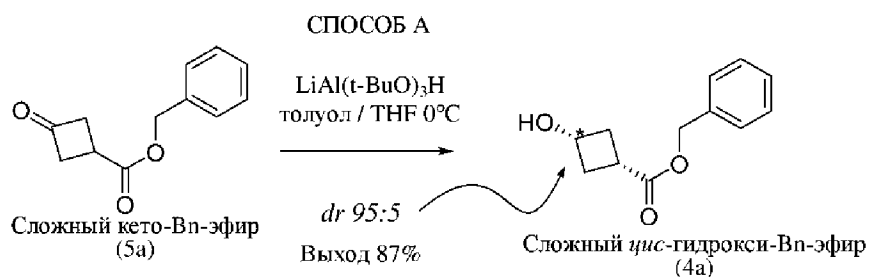


К раствору 3-оксциклобутанкарбоновой кислоты (6), доступной в Sigma-Aldrich (1,12 кг, 9,82 моль, 1,2 экв.), в DMF (9,8 л, 7 л/кг) в стеклянном реакторе добавляли бикарбонат калия (2,05 кг, 20,46 моль, 2,5 экв.) и бензилбромид (1,4 кг, 8,19 моль, 1,0 экв.) в атмосфере азота при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C - 30°C в течение 16 ч. После того как реакцию признавали завершенной с помощью HPLC, реакционную смесь охлаждали до 5°C - 10°C, гасили путем добавления воды (14,0 л, 10 л/кг) и разбавляли с помощью МТВЕ (14,0 л, 10 л/кг). Содержимое нагревали до температуры 25°C - 30°C и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (7,0 л, 5 л/кг) и объединенную органическую фазу дважды промывали с помощью 20 вес.% водн. раствора LiCl (7,0 л, 5 л/кг). Органическую фазу перегоняли под вакуумом при 35°C - 40°C до приблизительно 2 л. Полученный концентрат дважды заменяли изопропанолом (3,5 л, 2,5 л/кг) под вакуумом при 40°C - 45°C до приблизительно 1,5 л с получением бензил-(1S,3S)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (5a) (1677 г, чистота: чистота 95,8% согласно площади по HPLC, 90,6% по анализу с помощью HPLC) в виде бледно-коричневой жидкости с выходом 94%. Образец отбирали, перегоняли до сухого состояния при пониженном давлении (меньше 10 мбар) при 45°C - 50°C и полученную жидкость анализировали с помощью ЯМР и LCMS.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,33-7,43 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,28-3,34 (m, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 203,6, 173,9, 135,5, 128,7 (2C), 128,5, 128,3 (2C), 67,1, 51,6 (2C), 27,4. MS: масса/заряд 222,1 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺

Пример 2. Синтез бензил-(1S,3S)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (4a)

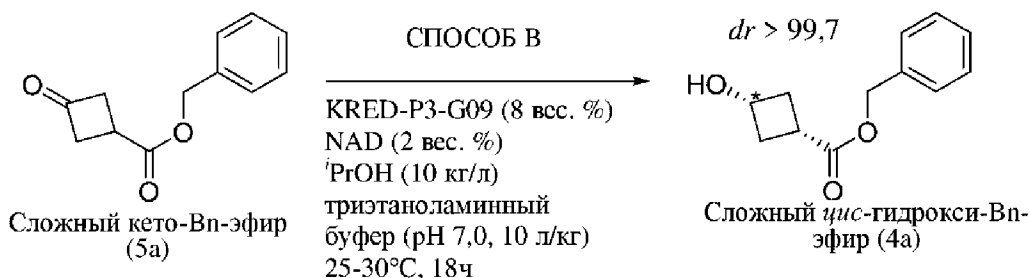
СПОСОБ А. КЕТОВОССТАНОВЛЕНИЕ С МЕТАЛГИДРИДНЫМ КАТАЛИЗАТОРОМ



*=хиральный центр

К предварительно охлажденному (от -5°C до 5°C) раствору соединения (5a) (1,33 кг (75,3% анализ с помощью HPLC), 4,90 моль, 1,0 экв.) в THF (10,0 л, 10 л/кг) в стеклянный реактор объемом 30 л по каплям с помощью канюли добавляли 1 М раствор три-трет-бутоксисилина гидроксида лития в THF (5,4 л, 5,39 моль, 1,1 экв.) в течение 2,5 ч в атмосфере азота. После завершения добавления реагента реакцию перемешивали при температуре от -5°C до 5°C в течение еще 1 ч. После того как реакцию признавали завершенной (с помощью HPLC), реакцию осторожно гасили посредством добавления водн. 1,5 н. раствора HCl (16,0 л, 16 л/кг) и содержимое разбавляли с помощью EtOAc (10,0 л, 10 л/кг). Содержимое постепенно нагревали до 20°C - 30°C и перемешивали при 20°C - 30°C в течение 20 минут. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (5,0 л, 5 л/кг). Объединенную органическую фазу промывали с помощью 30 вес. % водн. раствора NaCl (5,0 л, 5 л/кг) и перегоняли под вакуумом при $40-45^{\circ}\text{C}$ до приблизительно 2 л. Полученный концентрат дважды заменяли толуолом (2,5 л, 2,5 л/кг) под вакуумом при 40°C - 45°C до приблизительно 1,5 л с получением соединения (4a) (1370 г, чистота: чистота 84,7% согласно площади по HPLC, 65,9% по анализу с помощью HPLC) в виде бледно-коричневой жидкости с выходом 89%.

СПОСОБ В. ФЕРМЕНТАТИВНОЕ КЕТОВОССТАНОВЛЕНИЕ



*=хиральный центр

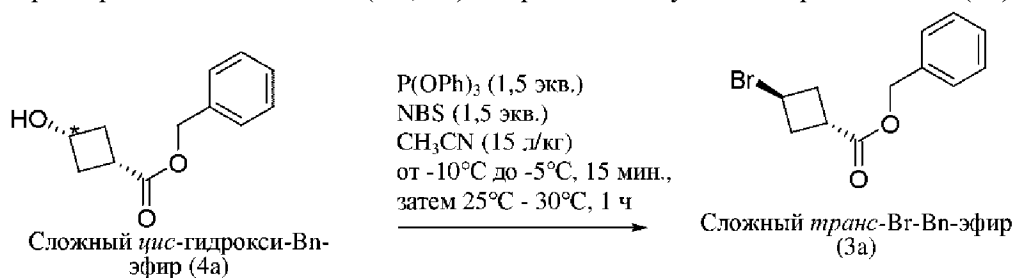
Триэтаноламиновый буфер получали путем добавления 188 г триэтанолamina и 1,68 г MgSO_4 к 13,0 л деминерализованной воды. Было установлено, что pH раствора составлял 10,0, и его доводили до 7,0 посредством добавления приблизительно 0,8 л 1,5 н. водн. раствора HCl.

К раствору бензил-(1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоксилата (3a) (1,43 кг (90,6% по анализу с помощью HPLC), 4,89 моль, 1,0 экв.) в изопропанолe (13,0 л, 10 л/кг) в стеклянном реакторе добавляли KRED-P3-G09 (104 г, 8 вес. %) и NAD (26 г, 2 вес. %) в атмосфере азота при 25°C - 30°C . Добавляли триэтаноламиновый буфер (pH 7,0, 13,0 л, 10 л/кг) и полученное содержимое перемешивали при 25°C - 30°C в течение 18 ч. После того

как реакцию признавали завершённой с помощью HPLC реакционную смесь фильтровали с помощью всасывания через тонкий слой CELITE® и этот слой промывали с помощью EtOAc (13,0 л, 10 л/кг). Фильтрат перегоняли под вакуумом при 40°C - 45°C для удаления большей части органического растворителя и полученный раствор разбавляли с помощью EtOAc (13,0 л, 10 л/кг). Водную фазу отделяли и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (13,0 л, 10 л/кг). Объединённую органическую фазу промывали с помощью 30 вес. % водн. раствора NaCl (6,5 л, 5 л/кг) и перегоняли под вакуумом при 40°C - 45°C до приблизительно 2 л. Полученный концентрат дважды заменяли толуолом (3,3 л, 2,5 л/кг) под вакуумом при 40°C - 45°C до приблизительно 1,5 л с получением соединения (4a) (1592 г, чистота 97,1% согласно площади по HPLC, 78,4% по анализу с помощью HPLC) в виде коричневой жидкости с выходом 95%.

Образец отбирали, перегоняли до сухого состояния при пониженном давлении (менее 10 мбар) при 45°C - 50°C и полученную жидкость анализировали с помощью ЯМР и LCMS. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,31-7,42 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (p, J=7,0 Гц, 1H), 3,21 (bs, 1H), 2,57-2,71 (m, 3H), 2,22-2,27 (m, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 174,9, 135,9, 128,6 (2C), 128,3, 128,2 (2C), 66,5, 63,1, 37,02, 36,96, 28,9. MS: масса/заряд 207,1 (M+H)⁺

Пример 3. Синтез бензил-(1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоксилата (3a)



К предварительно охлажденному (от -5°C до -10°C) раствору трифенилфосфита (226 г, 0,73 моль, 1,5 экв.) в CH₃CN (0,3 л, 3 л/кг) в стеклянном реакторе по каплям добавляли раствор NBS (131 г, 0,73 моль, 1,5 экв.) в CH₃CN (1,0 л, 10 л/кг) с использованием добавочной колбы в атмосфере азота. Следили за тем, чтобы во время добавления температура реакционной смеси составляла ниже 0°C. К полученному раствору по каплям добавляли раствор соединения (4a) (128 г (78,4% по анализу с помощью HPLC), 0,49 моль, 1,0 экв.) в CH₃CN (0,2 л, 2 л/кг) с использованием добавочной колбы, обеспечивая значение температуры реакционной смеси ниже 0°C. Реакцию нагревали до 25°C - 30°C и перемешивали в течение 1 ч. После того как реакцию признавали завершённой (с помощью HPLC), реакционную смесь перегоняли под вакуумом при 25°C - 30°C для удаления большей части летучих веществ. Полученный осадок разбавляли с помощью МТВЕ (1,0 л, 10 л/кг) и фильтровали через тонкий слой CELITE и слой промывали с помощью МТВЕ (1,0 л, 10 л/кг). Фильтрат промывали с помощью 2 вес.% водн. раствора Na₂S₂O₃ (1,0 л, 10 л/кг) и перегоняли под вакуумом при 40°C - 45°C до приблизительно 0,4 л с получением неочищенного соединения (3a) (414 г, чистота 33,7% согласно площади по HPLC, 25,5% по анализу с помощью HPLC) в виде темно-коричневой жидкости с выходом 81%. В качестве побочного продукта также образовалось 3,6 г неочищенной (1R,3R)-3-бромциклобутан-1-

карбоновой кислоты (2а) с выходом 4%.

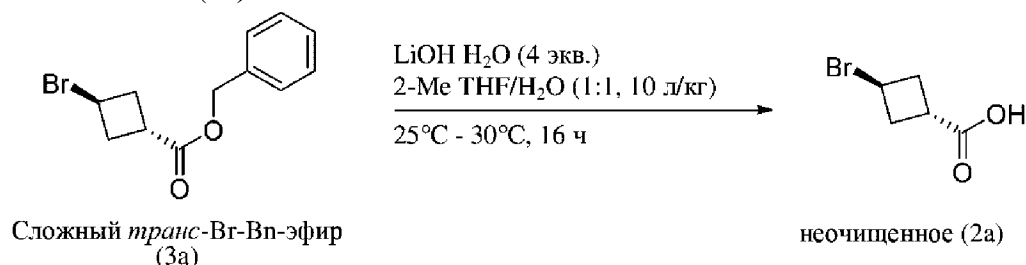
Аналитические данные очищенного соединения (3а): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,36-7,40 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (p, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,46 (септет, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 174,3, 135,7, 128,6 (2C), 128,3, 128,2 (2C), 66,6, 40,7, 37,6 (2C), 36,0.

Примечание: авторы настоящего изобретения обнаружили, что перегонку реакционной смеси необходимо поддерживать при температуре ниже 30°C . Было обнаружено, что более высокая температура приводит к повышенному образованию кислоты (неочищенной кислоты 2а).

Примеры 4а и 4б. Синтез 2-метилпропан-2-аминий-(1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоновой кислоты (2а) и трет-бутиламинной соли (t-BuNH₂-соли 2а)

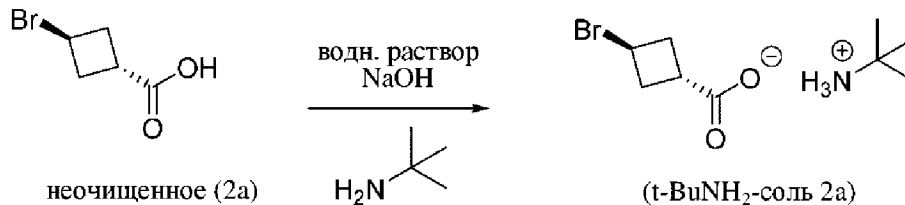
ГИДРОЛИЗ ОСНОВНЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И ОЧИСТКА КИСЛОТ

Пример 4а-1. Синтез 2-метилпропан-2-аминий-(1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоновой кислоты (2а):



К раствору неочищенного соединения (3а) (372 г (25,5% по анализу с помощью HPLC), 0,35 моль, 1,0 экв.) в 2-метил-ТНФ (0,48 л, 5 л/кг) добавляли в раствор $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (59 г, 1,41 моль, 4,0 экв.) в воде (0,48 л, 5 л/кг) при $25^\circ\text{C} - 30^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $25^\circ\text{C} - 30^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. После того как реакцию признавали завершённой (с помощью GC) pH реакционной смеси доводили до 8,0-8,5 посредством добавления 1,5 н. раствора HCl и разбавляли с помощью МТВЕ (0,48 л, 5 л/кг). Фазы разделяли и водную фазу промывали с помощью МТВЕ (0,48 л, 5 л/кг). pH водной фазы доводили до 3,0-3,5 посредством добавления 1,5 н. раствора HCl и полученную водную фазу дважды экстрагировали с помощью МТВЕ (0,48 л, 5 л/кг). Объединённые органические фазы промывали с помощью 30 вес.% водн. раствора NaCl (6,5 л, 5 л/кг) и перегоняли под вакуумом при $40^\circ\text{C} - 45^\circ\text{C}$ до приблизительно 0,2 л. Полученный концентрат дважды заменяли н-гептаном (3,3 л, 2,5 л/кг) под вакуумом при $40^\circ\text{C} - 45^\circ\text{C}$ с получением неочищенного соединения (2а) (330 г, чистота 42,6% согласно площади по GC, 27,7% по анализу с помощью GC) в виде коричневого твердого вещества с выходом 95%.

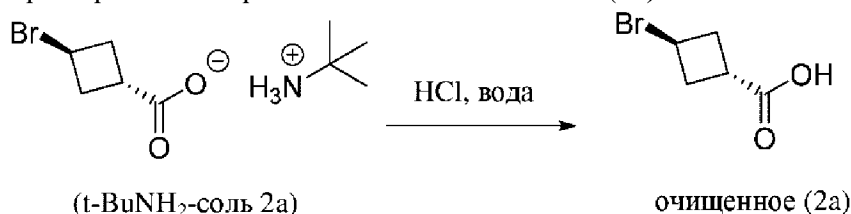
Пример 4а-2. Синтез (1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоксилата 2-метилпропан-2-аминия:



К продукту в виде неочищенного соединения (2a) из примера 4a затем добавляли н-гептан (0,9 л, 10,0 л/кг) и CELITE (0,33 кг, 100 вес.%) и полученную взвесь перемешивали при 45°C - 50°C в течение 2 ч. Горячую взвесь фильтровали посредством всасывания, а осадок на фильтре промывали горячим н-гептаном (0,9 л, 10,0 л/кг). Фильтрат охлаждали до 45°C - 50°C, разбавляли с помощью МТВЕ (0,2 л, 2 л/кг), а затем добавляли раствор трет-бутиламина (59 мл, 0,56 моль, 1,1 экв.) в н-гептане (0,2 л, 2 л/кг) в атмосфере азота при 25°C - 30°C и перемешивали в течение 16 ч. Твердые вещества фильтровали посредством всасывания, промывали н-гептаном (0,2 л, 2 л/кг) и высушивали под вакуумом при 40°C - 45°C с получением (1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоксилата 2-метилпропан-2-аминия (t-BuNH₂-соли соединения 2a) (103 г) в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 96%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,95 (bs, 3H), 4,68 (p, J=7,0 Гц, 1H), 3,16 (септет, J=4,8 Гц, 1H), 2,81-2,88 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 181,0, 50,6, 42,5, 39,0, 38,9 (2C), 27,8 (3C).

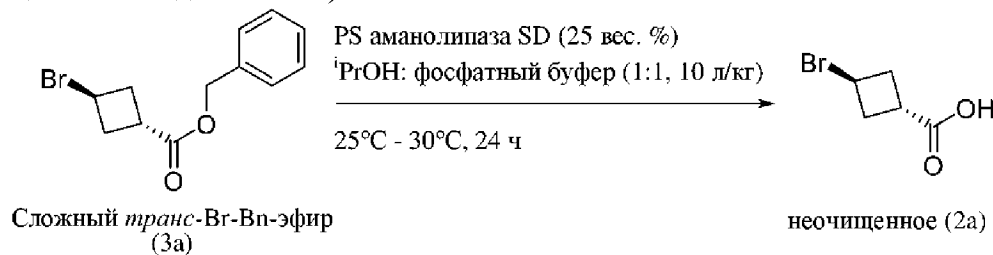
Пример 4a-3. Гидролиз соли до соединения (2a):



К предварительно охлажденному (0°C - 5°C) раствору вышеуказанной t-BuNH₂-соли соединения 2a (12,6 г, 50 ммоль, 1,0 экв.) в воде (50 мл, 4 л/кг) добавляли 11,2 н. водн. раствор HCl (5 мл, 0,4 л/кг) до тех пор, пока значение pH реакционной смеси не достигало приблизительно 1-2. Полученные твердые вещества перемешивали при 0°C - 5°C в течение 1 ч. Твердые вещества затем фильтровали посредством всасывания, промывали холодной водой (50 мл, 4 л/кг) и высушивали под вакуумом при 25°C - 30°C с получением очищенного соединения (2a) (7,4 г) в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 82%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 9,33 (bs, 3H), 4,68 (p, J=7,0 Гц, 1H), 3,43 (септет, J=5,0 Гц, 1H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃):

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СЛОЖНЫЙ ЭФИР ГИДРОЛИЗ

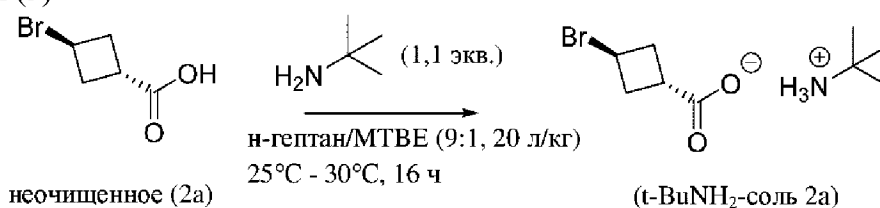
Пример 4b-1. Синтез (1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоновой кислоты (неочищенного соединения 2a):



К раствору 300 г неочищенного соединения (3a) (25% по анализу с помощью HPLC), 0,27 моль, 1,0 экв.) в смеси IPA:фосфатный буфер (pH 7) (1:1), (3 л, 10 л/кг) добавляли Lipase PS Amano SD (18,75 г, 0,25 вес./вес.) при 25°C - 30°C в стеклянном реакторе. Реакционную

смесь перемешивали при 25°C - 30°C в течение 10 минут. pH реакционной смеси доводили до 6,54-7,0 с применением насыщенного водн. раствора K₃PO₄. Реакционную смесь перемешивали при 25°C - 30°C в течение 24 ч. После того как реакцию признавали завершенной (с помощью GC), содержимое фильтровали через CELITE и слой CELITE промывали с помощью H₂O (3 л, 10 л/кг). Фильтрат перегоняли in vacuo при 35°C для удаления большей части летучих веществ. Затем pH остатка доводили до 6,76-3,0 с применением концентрированной HCl. Содержимое экстрагировали с помощью МТВЕ (6 л, 20 л/кг) и органическую фазу полностью концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения (2a) (266,86 г, чистота 71,4% согласно площади по GC, 18,0% по анализу с помощью GC) в виде коричневого твердого вещества с выходом 93,8%.

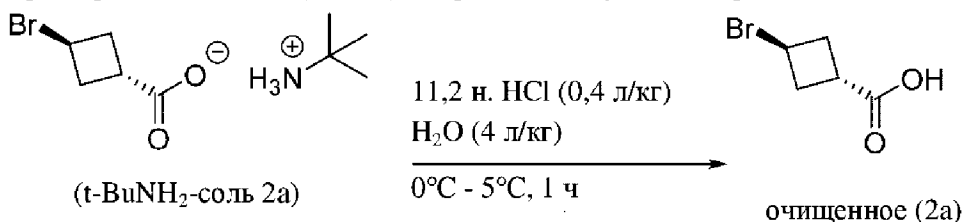
Пример 4b-2. Синтез (1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоксилата 2-метилпропан-2-аминия (3)



К раствору неочищенного соединения (2a) 252,6 г (46,88 г, анализ с поправкой на HPLC), 0,17 моль, 1,0 экв.) в смеси н-гептан:МТВЕ (9:1) (940 мл, 20 л/кг) в стеклянном реакторе, по каплям добавляли раствор трет-бутиламина (21 мл, 0,187 моль, 1,1 экв.) в н-гептане (200 мл, 4,3 л/кг) с использованием шприца при 25°C - 30°C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C - 30°C в течение 16 ч. и наблюдали наличие твердых веществ в реакционной смеси. Затем в реакционную смесь добавляли ацетон (700 мл, 15 л/кг) с получением однородной взвеси. Твердые вещества фильтровали посредством всасывания, промывали н-гептаном (230 мл, 5 л/кг) и высушивали под вакуумом при 40°C - 45°C с получением соединения (t-BuNH₂-соли 2a) (37 г) в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 56%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,89 (bs, 4H), 4,65 (q, J=0,8 Гц, 1H), 3,14 (септет, J=4,8 Гц, 1H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Пример 4b-3. Синтез (1R,3R)-3-бромциклобутан-1-карбоновой кислоты (2a):

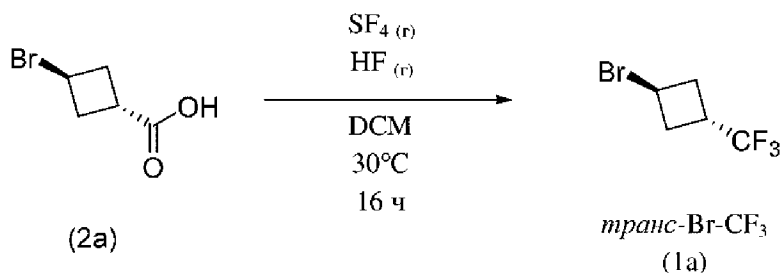


К раствору соединения (t-BuNH₂-соли 2a) (35 г, 0,13 моль, 1,0 экв.) в воде (140 мл, 4 л/кг) добавляли 11,2 н. водн. раствор HCl (19,3 мл, 0,21 моль) при 25°C - 30°C до тех пор, пока значение pH реакционной смеси не достигало 1-2. Реакционную смесь нагревали до 40-45°C и содержимое перемешивали при 40°C - 45°C в течение 1 ч. Затем содержимое охлаждали до 25-30°C и перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Дополнительно

охлаждали содержимое до 0°C - 5°C и перемешивали при 0°C - 5°C в течение 1 ч. Твердые вещества фильтровали посредством всасывания, промывали холодной водой (50 мл, 1,5 л/кг) и высушивали под вакуумом при 25°C - 30°C с получением очищенного соединения (2a) (12 г) в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 50%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 9,33 (bs, 3H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,69 (p, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,43 (септет, *J*=5,0 Гц, 1H), 2,95-3,01 (m, 2H), 2,72-2,79 (m, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 181,1, 40,3, 37,5, 36,0.

Пример 5. Синтез (1R,3R)-1-бром-3-(трифторметил)циклобутена (5a)



В перемешиваемый растворитель дихлорметан (DCM) (4,0 об.) добавляли *транс*-1-бром-3-циклобутанкарбоновую кислоту (1,0 экв.) и безводный фтороводород (0,13 об.). Раствор переносили в автоклав подходящего размера под статическим вакуумом. Тетрафторид серы (3,0 экв.) загружали в автоклав под давлением 20 бар. Реакционную смесь нагревали до 30°C в течение 16 часов, а затем обеспечивали охлаждение обратно до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили на льду (69,4 экв.) и промывали с помощью DCM (13,3 об.). Повышали основность объединенной реакционной смеси со льдом/DCM посредством добавления 25% раствора гидрокарбоната калия (13,3 об.). Слои разделяли и дополнительно экстрагировали с помощью DCM (3×6,7 об.). Объединенные органические фазы высушивали сульфатом магния и фильтровали. Продукт выделяли перегонкой (точка кипения составляет 112°C - 114°C) с получением стандартного выхода соединения (1a), составляющего 70% - 80%. Выход составлял 67% в масштабе 1000 грамм. Проводили вторую перегонку (степень извлечения 94%) для обеспечения качества и чистоты продукта, который представляет собой бесцветную жидкость. Анализ GC (за исключением DCM) продемонстрировал наличие 97,4% требуемого продукта *транс*-изомера (1a) и 1,1% *цис*-изомера. Чистота по GC: 96,82%.

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) ppm: 4,60 (quin, *J*=7,20 Гц, 1H), 3,16-3,30 (m, 1H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376,46 МГц, CDCl₃): 2,60 (s).

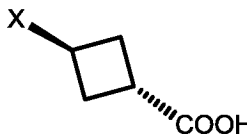
Вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно с помощью иллюстраций и примеров для целей ясности и понимания. Специалисты в данной области понимают, что изменения и модификации могут быть осуществлены на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Таким образом, объем настоящего изобретения следует определять не со ссылкой на приведенное выше описание, а вместо этого следует определять со ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые

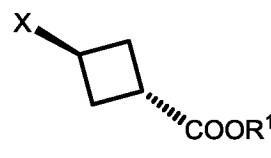
распространяется такая формула изобретения.

Все патенты, заявки на патенты и публикации, приведенные в данном документе, таким образом включены посредством ссылки в полном объеме для всех целей в той же мере, как если бы каждый отдельный патент, каждая отдельная заявка на патент или публикация были обозначены таким образом отдельно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стереоселективный способ получения соединения, характеризующегося

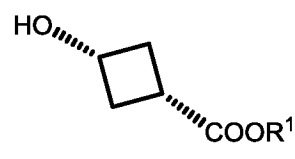
формулой (2):  (2), где X представляет собой галоген, включающий

а. приведение соединения формулы (3):  (3), где X является таким, как определено выше для соединения (2), и COOR¹ представляет собой сложноэфирную группу, в контакт со средством, гидролизующим сложный эфир, в растворителе с образованием указанного соединения (2) и необязательно с последующим процессом очистки указанного соединения (2) посредством:

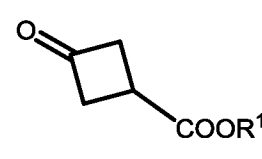
(a1) приведения указанного соединения (2) в контакт с основанием в растворителе с образованием соли соединения (2) и

(a2) приведения указанной соли соединения (2) в контакт с кислотой в растворителе при низкой температуре с образованием очищенной формы соединения (2).

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий получение указанного соединения (3), включающее:

(b) приведение соединения формулы (4):  (4), где указанный R¹ является таким, как определено выше для соединения (3), в контакт с дезоксигалогенирующим средством в органическом растворителе, необязательно при низкой температуре с образованием указанного соединения (3).

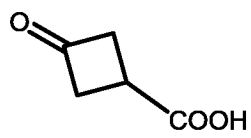
3. Способ по п. 2, дополнительно включающий получение указанного соединения

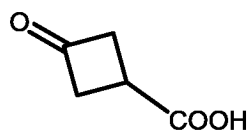
(4), включающее: приведение соединения формулы (5):  (5), где указанный R¹ является таким, как определено выше для соединения (4), в контакт с

(c1) металлическим катализатором в органическом растворителе при низкой температуре или

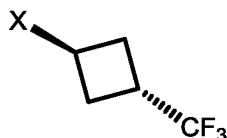
(c2) биокаталитическим средством в органическом растворителе и в присутствии буферного раствора с образованием указанного соединения (4).

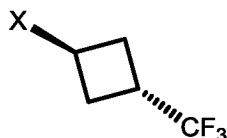
4. Способ по п. 3, дополнительно включающий получение соединения (5), включающее:



(d) приведение соединения формулы (6):  (6), в контакт со средством R^1 в присутствии основания, где R^1 является таким, как определено выше для соединения (5), в органическом растворителе с образованием указанного соединения (5).

5. Способ по п. 1, дополнительно включающий получение соединения формулы



(1):  (1), где указанный X является таким, как определено выше для соединения (2); включающее приведение указанного соединения (2) в контакт с трифторметилирующим средством в органическом растворителе с образованием указанного соединения формулы (1).

6. Способ по любому из пп. 1-5, где X представляет собой бром или йод.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где X представляет собой бром.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где R^1 представляет собой (C_1-C_6)алкил, фенил или бензил.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой бензил.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид щелочного металла или фермент липазу.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид щелочного металла, и указанный растворитель представляет собой смесь метил-ТНФ и воды.

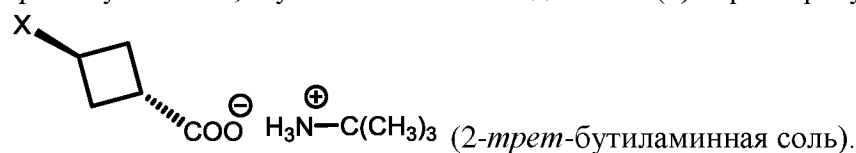
12. Способ по любому из пп. 1-11, где в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой гидроксид лития или гидроксид натрия.

14. Способ по любому из пп. 1-10, где в (a) указанное средство, гидролизующее сложный эфир, представляет собой фермент липазу, и указанный растворитель представляет собой ацетон или (C_1-C_6)спирт.

15. Способ по любому из пп. 1-13, где в (a1) указанное основание представляет собой первичное, вторичное или третичное аминное основание.

16. Способ по любому из пп. 1-14, где в (a1) указанное основание представляет собой *трет*-бутиламин, и указанная соль соединения (2) характеризуется формулой:



17. Способ по любому из пп. 1-15, где в (a1) указанный растворитель представляет

собой смесь н-гептана и МТВЕ.

18. Способ по любому из пп. 1-16, где в (a2) указанная кислота представляет собой серную кислоту, фосфорную кислоту или галогенангидрид, выбранный из HCl или HBr.

19. Способ по любому из пп. 1-17, где в (a2) указанный растворитель представляет собой воду.

20. Способ по любому из пп. 2-19, где в (b) указанное дезоксигалогенирующее средство представляет собой трифенилфосфит в присутствии NBS или трифенилфосфин в присутствии NBS.

21. Способ по любому из пп. 2-20, где в (b) указанный органический растворитель представляет собой DMF, ацетонитрил, толуол или дихлорметан.

22. Способ по любому из пп. 3-21, где в (c1) указанный металлический катализатор представляет собой гидрид металла.

23. Способ по любому из пп. 3-22, где в (c1) указанный растворитель представляет собой THF, ацетонитрил, толуол, дихлорметан, (C₁-C₈)спирт или любые их смеси.

24. Способ по любому из пп. 3-21, где в (c2) указанное биокаталитическое средство представляет собой фермент кеторедуктазу.

25. Способ по любому из пп. 3-21 или п. 24, где в (c2) указанный растворитель представляет собой (C₁-C₈)спирт или смесь воды и (C₁-C₈)спирта.

26. Способ по любому из пп. 3-21 или пп. 24-25, где в (c2) указанный буфер выбран из фосфата, триэтанолamina, PIPES, BICINE, TES, TRIS, HEPES, TRICINE, CHES или CAPS.

27. Способ по любому из пп. 3-21 или пп. 24-26, где в (c2) указанный буфер представляет собой триэтаноламин.

28. Способ по любому из пп. 4-27, где в (d) указанное средство R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкилгалогенид, фенилгалогенид или бензилгалогенид.

29. Способ по любому из пп. 4-28, где (d) осуществляют в присутствии основания, где указанное основание представляет собой бикарбонат, карбонат или три(C₁-C₆)алкиламинное основание.

30. Способ по любому из пп. 4-29, где в (d) растворитель представляет собой дихлорметан, DMF, THF или ацетонитрил.

31. Способ по п. 5, где указанное трифторметилирующее средство представляет собой тетрафторид серы (SF₄) в присутствии фтороводорода (HF) и необязательно в присутствии растворителя.

32. Способ по любому из пп. 5-31, где указанное трифторметилирующее средство представляет собой тетрафторид серы (SF₄) в присутствии фтороводорода (HF), и указанный способ осуществляют в присутствии дихлорметана.

По доверенности