

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491037** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.06.10

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.21

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ГЛИЦИН-ПРОЛИНОВЫХ
СОЕДИНЕНИЙ И ИХ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ ГЛИЦИН-ПРОЛИНОВЫХ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) **2021903383**

(32) **2021.10.22**

(33) **AU**

(86) **PCT/AU2022/051264**

(87) **WO 2023/064991 2023.04.27**

(71) Заявитель:

**НЕЙРЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ЛИМИТЕД (NZ)**

(72) Изобретатель:

**Скотт Джереми Питер, Кин Стефен
Филип, Эспенсен Джордж Макс,
Перри-Джонс Давид, Лоуренс Ронни
Максвелл (GB), Блоуэр Клив Джон
(AU)**

(74) Представитель:

Туленбекова А.О. (KZ)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к способу синтеза бициклических глицин-пролиновых соединений и их моноциклических глицин-пролиновых промежуточных соединений. В частности, настоящее изобретение также относится к способу синтеза циклического G-2-AllylP и его аналогов. Настоящее изобретение также относится к способу синтеза необязательно защищенных моноциклических глицин-пролиновых промежуточных соединений. Настоящее изобретение также относится к способу синтеза этерифицированных глицин-пролиновых промежуточных соединений. Настоящее изобретение также относится к соединениям, полученным способами, и применению таких соединений для получения композиций и лечения заболеваний.

A1

202491037

202491037

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ГЛИЦИН-ПРОЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ ГЛИЦИН-ПРОЛИНОВЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

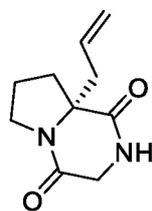
C07D 487/04 [2006.1]

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к способу синтеза бициклических глицин-пролиновых соединений и их моноциклических глицин-пролиновых промежуточных соединений. В частности, настоящее изобретение также относится к способу синтеза циклического G-2-AllylP и его аналогов. Настоящее изобретение также относится к способу синтеза необязательно защищенных моноциклических глицин-пролиновых промежуточных соединений. Настоящее изобретение также относится к способу синтеза этерифицированных глицин-пролиновых промежуточных соединений. Настоящее изобретение также относится к соединениям, полученным способами, и применению таких соединений для получения композиций и лечения заболеваний.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Циклический G-2-AllylP, также известный как cG-2-AllylP и циклоглицил-L-2-аллилпролин, является синтетическим аналогом нейротрофического пептида, циклического глицинового пролина (cGP). cGP естественным образом встречается в головном мозге и, как полагают, связан с рядом нейрофизиологических эффектов, хотя его точный механизм действия остается неизвестным.



cG-2-AllylP

cG-2-AllylP был исследован в качестве клинического кандидата, NNZ-2591, и продемонстрировал эффективность в доклинических моделях болезни Паркинсона, инсульта, черепно-мозговой травмы, периферической нейропатии, синдрома хрупкой X-хромосомы, нарушения памяти, рассеянного склероза, синдрома Фелана-

Макдермида, синдрома Питта-Хопкинса, синдрома Ангельмана и синдрома Прадера-Вилли.

На сегодняшний день описанный способ получения NNZ-2591 (сG-2-AllylP) взят из международной публикации РСТ WO2005/023815 и показан на Схеме 1 ниже. Согласно описанному способу оксазолидинон **2** может быть синтезирован путем взаимодействия хлорала с (S)-пролином. Данный оксазолидинон **2** затем депротонируют с использованием диизопропиламида лития (LDA) с последующей реакцией с аллилбромидом с получением аллил-оксазолидинона **3**. Реакция аллил-оксазолидинона **3** с безводным хлористым водородом (полученным в результате реакции ацетилхлорида с метанолом) образует открытый в кольце моноциклический сложный эфир **4** в виде гидрохлоридной соли, которая затем вступает в реакцию с N-вос-защищенным глицином **5** с образованием дипептида **6**. Снятие защиты N-конца дипептида **6** обеспечивают с использованием кислоты с последующей реакцией циклизации с использованием слабого основания для элиминации метоксигруппы метилового эфира с получением бициклического глицин-пролинового соединения **1**, сG-2-AllylP.

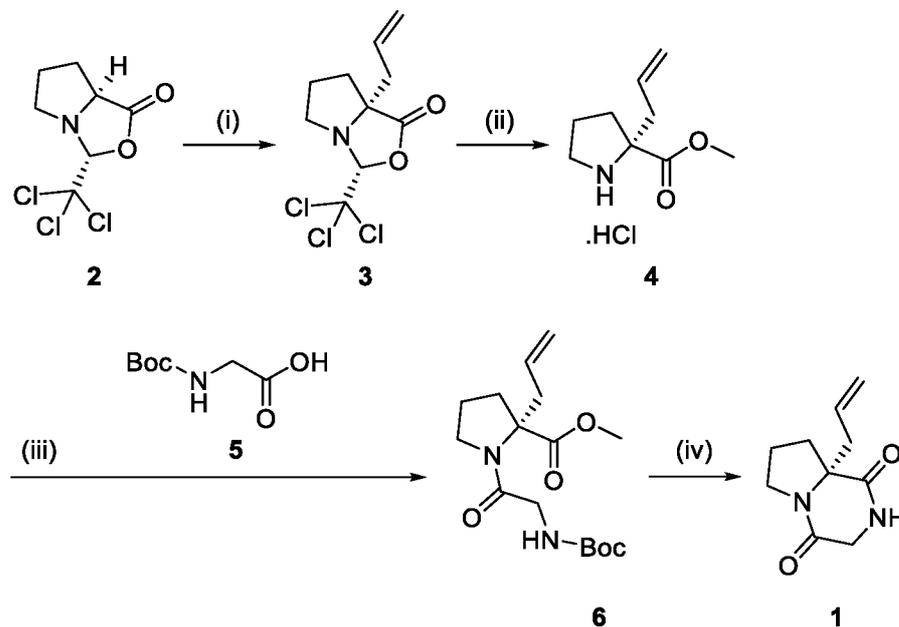


Схема 1. Реагенты, условия и выходы: (i) LDA, ТГФ, -78°C , аллилбромид, -78°C - 30°C , N_2 , 4 ч (60%); (ii) ацетилхлорид, CH_3OH , обратный холодильник, N_2 , 24 ч (63%); (iii) Et_3N , BOPCl , CH_2Cl_2 , RT, N_2 , 19,5 ч (45%); (iv) TFA, CH_2Cl_2 , 1 ч, затем Et_3N , CH_2Cl_2 , 23 ч (37%).

Недостатком процесса, о котором сообщается, является неспособность эффективно масштабировать этот химический состав до количеств, необходимых для клинического исследования и производства для клинической разработки.

Это подтверждается, в частности, выходами на каждой стадии реакции, которые в совокупности обеспечивают общий выход на четырех стадиях реакции, составляющий приблизительно 6%. Это частично связано с необходимостью очистки на каждой стадии, как правило, в форме флэш-хроматографии. Такая флэш-хроматография не жизнеспособна при очистке больших количеств. Также было обнаружено, что использование TFA (трифторуксусная кислота) и Et₃N (триэтиламин) для стадии циклизации может привести к образованию смеси солей, из которых трудно выделить cG-2-AllylP качестве свободного соединения.

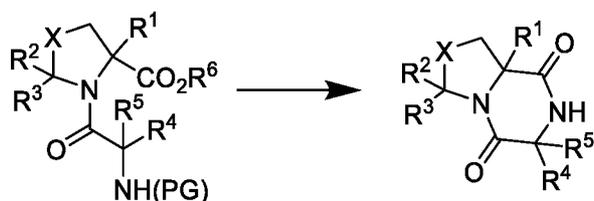
Соответственно, сохраняется потребность в эффективном и безопасном масштабируемом способе получения cG-2-AllylP и его аналогов с хорошим выходом и высокой чистотой.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предмет настоящего изобретения частично обусловлен разработкой эффективного и безопасного масштабируемого способа получения бициклических глицин-пролиновых соединений, включая cG-2-AllylP.

Следует понимать, что другие аспекты, варианты осуществления и примеры соединений, фармацевтических композиций, способов или применений дополнительно описаны в настоящем документе.

В одном аспекте предложен способ получения бициклического глицин-пролинового соединения формулы 1, содержащего иницированную основанием реакцию циклизации соединения формулы 2 с образованием соединения Формулы 1:



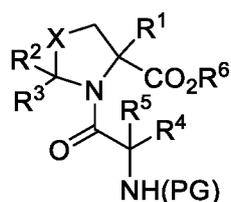
Формула 2

Формула 1

где X выбран из CR⁷R⁸, NR⁷, O и S; каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и алкила; каждый из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода,

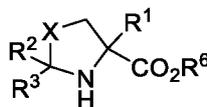
галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -О-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$, или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл; каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила; R^6 выбран из алкила, арила и алкилариларила; и PG представляет собой аминозащитную группу.

В дополнительном аспекте предложен способ получения амидного соединения
 Формулы 2:



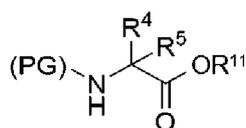
Формула 2;

включающий приведение в контакт соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

с соединением Формулы 5:



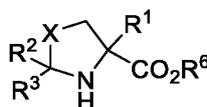
Формула 5;

в условиях амидного связывания;

где X выбран из CR^7R^8 , NR^7 , O и S; каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и алкила; каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -О-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$, или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл; каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила; R^6 выбран из алкила, арила и алкилариларила; PG представляет собой

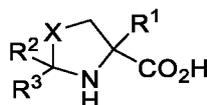
аминозащитную группу; и R¹¹ выбран из водорода и активирующей группы (AG).

В дополнительном аспекте предложен способ получения соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

включающий приведение в контакт соединения Формулы 6 или его соли:



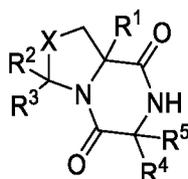
Формула 6;

в условиях кислотно-катализируемой этерификации;

где X выбран из CR⁷R⁸, NR⁷, O и S; каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и алкила; каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NO₂, -CN, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ и -CNR⁹; каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из водорода, -C₁₋₈алкила и -C₂₋₈алкенила; и R⁶ выбран из алкила, арила и алкиларила.

В других вариантах реализации или примерах способ получения соединения Формулы 1 включает способ по одному или более из вышеуказанных дополнительных аспектов.

В другом аспекте предложено бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1:



Формула 1;

полученное способом, описанным в настоящем документе.

В других аспектах или вариантах реализации предложено соединение Формулы 2, Формулы 4, Формулы 5 или Формулы 6, полученное из любого одного или более процессов, описанных вышеприведенными аспектами, или любых их вариантов реализации или примеров, описанных в настоящем документе.

Настоящее изобретение не должно быть ограничено по объему конкретными вариантами реализации, описанными в настоящем документе, которые предназначены только для целей иллюстрации. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы явно входят в объем настоящего изобретения, как описано в настоящем документе.

В настоящем описании, если специально не указано иное или контекст не требует иного, ссылка на одну стадию, композицию вещества, группу стадий или группу композиций вещества должна охватывать одну и множество (то есть одну или более) из этих стадий, композиций вещества, групп стадий или групп композиций вещества.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Общие определения

Если специально не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, должны иметь то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники (например, химия, биохимия, медицинская химия, микробиология и тому подобное).

Используемый в данном документе термин «и/или», например, «X и/или Y», следует понимать как означающий либо «X и Y», либо «X или Y», и его следует понимать как обеспечивающий явное подтверждение обоих значений или любого из значений, например, A и/или B включает варианты i) A, ii) B или iii) A и B.

В данном контексте термин «около», если не указано иное, относится к +/- 20%, обычно +/- 10%, обычно +/- 5% от указанного значения.

В данном контексте термины единственного и множественного числа включают аспекты как единственного, так и множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

Следует понимать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть

представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей их комбинации.

В настоящем описании различные аспекты и компоненты изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Формат диапазона включен для удобства и не должен интерпретироваться как негибкое ограничение объема изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне, если специально не указано иное. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 5, следует рассматривать как имеющее конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 5, от 3 до 5 и т. д., а также отдельные и частичные числа в пределах указанного диапазона, например, 1, 2, 3, 4, 5, 5,5 и 6, если только целые числа не требуются или не подразумеваются из контекста. Это применимо независимо от ширины раскрытого диапазона. Если требуются конкретные значения, они будут указаны в описании.

В настоящем описании слово «содержать» или варианты, такие как «содержит» или «содержащий», следует понимать как подразумевающее включение указанного элемента, целого числа или этапа или группы элементов, целых чисел или этапов, но не исключение любого другого элемента, целого числа или этапа или группы элементов, целых чисел или этапов.

Следует четко понимать, что, хотя в настоящем документе упоминается ряд публикаций предшествующего уровня техники, эта ссылка не является признанием того, что любой из этих документов является частью общеизвестных знаний в данной области техники в Соединенных Штатах, Австралии или в любой другой стране.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя при осуществлении или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет иметь

преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Соли могут быть образованы в случае вариантов реализации соединений Формул 1-9, которые содержат подходящую кислотную или основную группу. Подходящие соли соединений Формул 1-9 включают соли, образованные органическими или неорганическими кислотами или основаниями. Соответственно, следует понимать, что в отношении соединения по его формуле (т.е. Формуле 1) делается ссылка как на соединение со свободным основанием/свободной кислотой, так и на его соответствующую соль.

В данном контексте фраза «фармацевтически приемлемая соль» или аналогичный термин относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям. Следует понимать, что любая ссылка на "соль" в настоящем документе может включать "фармацевтически приемлемые соли". Другие примеры кислотно-аддитивных солей включают, но не ограничиваются ими, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Иллюстративные соли присоединения оснований включают, но не ограничиваются ими, соли аммония, соли щелочных металлов, например, соли калия и натрия, соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, например, дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три-низший алкиламин, например, этил-, трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметил-пропиламин, или моно-, ди- или тригидрокси низший алкиламин, например, моно-, ди- или триэтаноламин. Фармацевтически приемлемая соль может содержать включение другой молекулы, такой как ацетатный ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может представлять собой любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд на исходном соединении. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В случае, когда частью фармацевтически приемлемой соли являются несколько заряженных атомов, они могут иметь несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько

заряженных атомов и/или один или несколько противоионов. Также следует понимать, что нефармацевтически приемлемые соли также подпадают под объем настоящего изобретения, поскольку они могут быть полезны в качестве промежуточных продуктов при получении фармацевтически приемлемых солей или могут быть полезны во время хранения или транспортировки.

Специалистам в области органической и/или медицинской химии будет понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как «сольваты». Например, комплекс с водой известен как «гидрат». В данном контексте фраза "фармацевтически приемлемый сольват" или "сольват" относится к ассоциации одной или более молекул растворителя и соединения по настоящему изобретению. Примеры растворителей, которые образуют фармацевтически приемлемые сольваты, включают, но не ограничиваются ими, воду, изопропиловый спирт, этанол, метанол, диметилсульфоксид, этилацетат, изопропилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает сольватированные формы, включая гидраты, соединений Формулы 1 и их солей.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать хиральные (асимметричные) центры или молекула в целом может быть хиральной. Отдельные стереоизомеры (энантиомеры и диастереоизомеры) и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

В данном контексте термин «стереоизомер» относится к соединениям, имеющим одинаковую молекулярную формулу и последовательность связанных атомов (то есть, связность атомов), хотя они отличаются трехмерной ориентацией своих атомов в пространстве. В данном контексте термин "энантиомеры" относится к двум соединениям, которые являются стереоизомерами в том смысле, что они являются зеркальными отображениями друг друга, не совпадающими при наложении. Соответствующие стереоцентры могут быть обозначены конфигурацией (*R*)- или (*S*)-.

Специалистам в области органической и/или медицинской химии будет понятно, что соединения Формулы 1 и их соли могут присутствовать в аморфной форме или в кристаллической форме. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все формы и полиморфы соединений Формулы 1 и их солей.

В данном контексте термин «защитная группа» имеет значение, обычно ассоциированное с ним в органическом синтезе/медицинской химии, то есть химическая группа, которая селективно блокирует один или более реакционноспособных сайтов в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена селективно на другом незащищенном реакционноспособном сайте и так, что группа может быть легко удалена после завершения селективной реакции.

Неявные атомы водорода (такие как атомы водорода, присутствующие на пиррольном кольце и т. д.) исключены из формул для ясности, но специалисту в данной области техники будет понятно, что они присутствуют.

В данном контексте термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

В данном контексте термин "алкил" охватывает углеводородные группы как с прямой цепью (т.е. линейные), так и с разветвленной цепью. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метильные, этильные, н-пропильные, изопропильные, н-бутильные, трет-бутильные, изо-бутильные, втор-бутильные, пентильные и гексильные группы. В одном примере алкильная группа содержит от одного до восьми атомов углерода (т.е. C₁₋₈алкил). В одном примере алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода (т.е. C₁₋₆алкил).

В данном контексте термин "алкенил" относится как к ненасыщенным углеводородным группам с неразветвленной, так и к разветвленной цепью, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенильные, пропенильные, бутенильные, пентенильные и гексенильные группы. В одном примере алкенильная группа содержит от двух до восьми атомов углерода (т.е. C₂₋₈алкенил). В одном примере алкенильная группа содержит от двух до шести атомов углерода (т.е. C₂₋₆алкенил).

В данном контексте термин "алкинил" относится как к неразветвленным, так и к разветвленным ненасыщенным углеводородным группам с по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинильные, пропинильные, бутинильные, пентинильные и гексинильные группы. В одном примере алкинильная группа содержит от двух до восьми атомов углерода (т.е. C₂₋₈алкинил). В одном примере алкинильная группа содержит от двух до шести атомов углерода (т.е. C₂₋₆алкинил).

В данном контексте термин "арил" относится к функциональной группе, полученной из ароматического кольцевого соединения, где один атом водорода удален из кольца. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенильные, толильные, ксилильные и нафтильные группы. В одном примере арильная группа содержит от пяти до двенадцати атомов углерода (т.е. C₅₋₁₂арил). В другом примере арильная группа содержит от пяти до восьми атомов углерода (т.е. C₅₋₈арил).

В данном контексте термин "алкиларил" относится к функциональной группе, полученной из алкилзамещенного ароматического кольцевого соединения, где один атом водорода удален из алкильной группы. Примеры алкиларильных групп включают, но не ограничиваются ими, метилфенил (бензил), этилфенил, метилнафтил и этилнафтильные группы. В одном примере алкиларильная группа содержит от шести до четырнадцати атомов углерода (т.е. C₆₋₁₄алкиларил). В другом примере алкильная группа содержит от шести до десяти атомов углерода (т.е. C₆₋₁₀алкиларил).

В данном контексте термин "карбоцикл" относится к ароматической или неароматической циклической группе атомов углерода. Карбоциклическая группа может быть, например, моноциклической или полициклической (например, бициклической, трициклической). Полициклическая карбоциклическая группа может содержать конденсированные кольца. В одном примере карбоциклическая группа содержит от трех до десяти атомов углерода (т.е. C₃₋₁₀карбоцикл). В другом примере карбоциклическая группа содержит от трех до семи атомов углерода (т.е. C₃₋₇карбоцикл). Примеры моноциклических неароматических карбоциклических групп включают циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклопентенильные, циклогексильные, циклогексенильные, циклогептильные и циклооктильные группы. Ароматические карбоциклические группы включают фенил и нафталилен.

В данном контексте термин "гетероцикл" относится к ароматической или неароматической циклической группе, которая аналогична карбоциклической группе, но в которой от одного до трех атомов углерода заменены одним или более гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы. Гетероциклическая группа может, например, быть моноциклической или полициклической (например, бициклической, трициклической). Полициклический гетероцикл может, например, содержать конденсированные кольца. В бициклической гетероциклической группе может быть один или более гетероатомов в каждом кольце или гетероатомов только в одном из колец. Гетероциклические группы,

содержащие подходящий атом азота, включают соответствующие N-оксиды. В одном примере гетероциклическая группа содержит от трех до десяти атомов (т.е. 3-10-членный гетероцикл). В другом примере гетероциклическая группа содержит от трех до семи атомов (т.е. 3-7-членный гетероцикл). Примеры моноциклических неароматических гетероциклических групп включают азиридины, азетидины, пирролидины, имидазолидины, пирозолидины, пиперидины, пиперазины, тетрагидрофураны, тетрагидропираны, морфолины, тиоморфолины и азепаны. Примеры бициклических гетероциклических групп, в которых одно из колец является неароматическим, включают дигидробензофураны, инданы, индолины, изоиндолины, тетрагидроизохинолины, тетрагидрохинолины и бензоазепаны. Примеры моноциклических ароматических гетероциклических групп (также называемых моноциклическими гетероарильными группами) включают фураны, тиены, пирролы, оксазолы, триазолы, имидазолы, оксадиазолы, триадиазолы, пириды, триазолы, триазины, пиридазы, изотриазолы, изоксазолы, пиразины, пирозолы и пиримидины. Примеры бициклических ароматических гетероциклических групп (также называемых бициклическими гетероарильными группами) включают хиноксалины, хиназолины, пиридопиразины, бензоксазолы, бензотиофены, бензимидазолы, нафтиридины, хинолины, бензофураны, индолины, бензотриазолы, оксазолы[4,5-b]пириды, пиридопиримидины, изохинолины и бензогидроксазолы.

В данном контексте термин «насыщенный» относится к группе, в которой все доступные валентные связи атомов основной цепи присоединены к другим атомам. Иллюстративные примеры насыщенных групп включают, но не ограничиваются ими, бутил, циклогексил, пиперидин и тому подобное.

В данном контексте термин "ненасыщенный" относится к группе, в которой по меньшей мере одна валентная связь двух соседних атомов основной цепи не присоединена к другим атомам. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, алкены (например, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), фенил, пиррол и тому подобное.

В контексте настоящего документа термин "необязательно замещенный" относится к группе, являющейся незамещенной или замещенной, как описано в настоящем документе.

В данном контексте термин "замещенный" относится к группе, имеющей один или более атомов водорода или других атомов, удаленных из углерода или подходящего гетероатома и замененных дополнительной группой (т.е. заместителем).

В данном контексте термин "незамещенный" относится к группе, которая не имеет каких-либо дополнительных групп, присоединенных к ней или, следовательно, замещенных.

Все документы, процитированные или упоминаемые в настоящем документе, и все документы, процитированные или упоминаемые в процитированных в настоящем документе документах, вместе с любыми инструкциями производителя, описаниями, спецификациями продукта и паспортами продуктов для любых продуктов, упомянутых в настоящем документе или в любом документе, включенном в настоящий документ посредством ссылки, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Способ получения циклического G-2-AllylP

Предмет настоящего изобретения частично обусловлен открытием эффективного и безопасного масштабируемого способа получения бициклических глицин-пролиновых соединений, включая cG-2-AllylP. На Схеме 2 ниже приведен пример эффективного и безопасного масштабируемого способа получения бициклических глицин-пролиновых соединений Формулы 1, включая cG-2-AllylP.

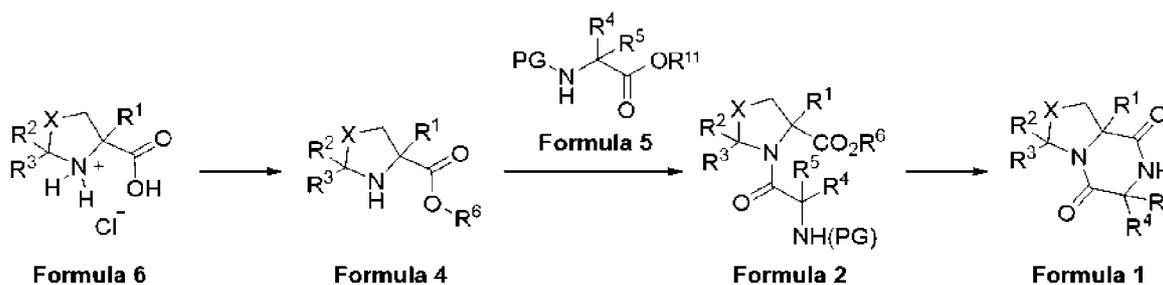


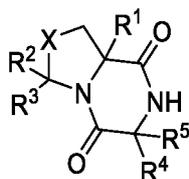
Схема 2. Иллюстративный способ получения бициклических глицин-пролиновых соединений Формулы 1, включая cG-2-AllylP.

Вышеуказанный способ дополнительно описан ниже в отношении каждой из стадий способа. Каждая стадия может обеспечивать свой собственный независимый аспект способа, вариант реализации или пример получения промежуточного соединения или соединения *как такового*, или может обеспечивать дополнительный

вариант реализации или пример другого аспекта способа или варианта реализации, как описано в настоящем документе. Каждое промежуточное соединение или полученное соединение на каждой стадии также может обеспечивать свой собственный независимый аспект, вариант реализации или пример в отношении соединений, композиций и/или их процессов.

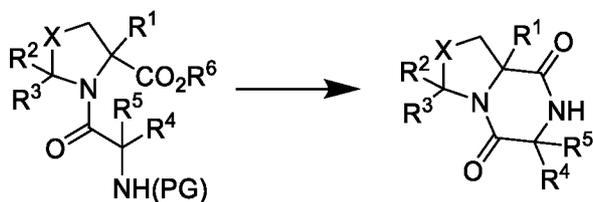
Синтез соединения Формулы 1

В настоящем изобретении предложен способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1:



Формула 1.

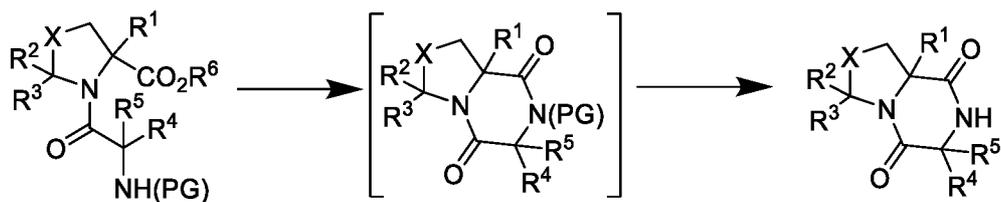
В некоторых вариантах реализации способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 включает инициированную основанием реакцию циклизации соединения Формулы 2 с образованием соединения Формулы 1:



Формула 2

Формула 1.

В некоторых вариантах реализации способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 включает инициированную основанием реакцию циклизации соединения Формулы 2 с образованием соединения Формулы 1, которое протекает через промежуточное соединение Формулы 3:

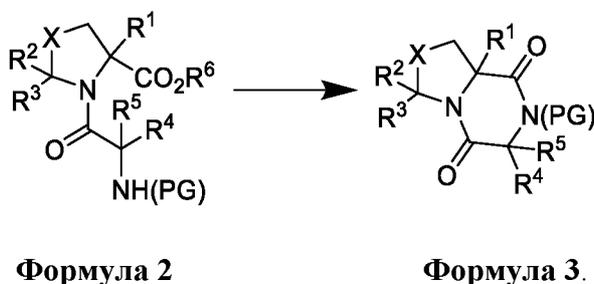


Формула 2

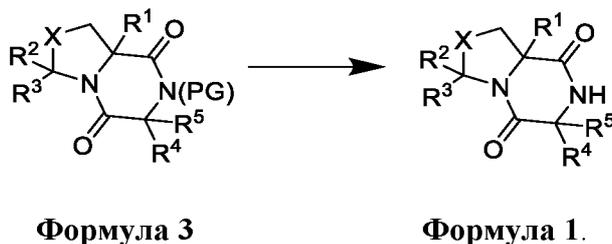
Формула 3

Формула 1.

В некоторых вариантах реализации способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 включает инициированную основанием реакцию циклизации соединения Формулы 2 с образованием защищенного бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 3:



В некоторых вариантах реализации способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 включает удаление защитной группы из соединения Формулы 3 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1:



В некоторых вариантах реализации X выбран из CR⁷R⁸, NR⁷, O и S. В одном примере X представляет собой CR⁷R⁸. В одном примере X представляет собой NR⁷. В одном примере X представляет собой O. В одном примере X представляет собой S. В некоторых вариантах реализации каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и алкила. В одном примере R⁷ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R⁷ представляет собой алкил. В одном примере R⁸ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R⁸ представляет собой алкил. Соответственно, в одном примере X представляет собой CH₂. В одном примере X представляет собой NH.

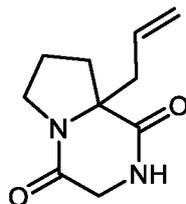
В некоторых вариантах реализации каждый из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NO₂, -CN, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ и -CNR⁹, или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют

собой 3-10-членный карбоцикл. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, галогеналкила и R^4 , и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород, алкил или алкенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой алкенил. В одном примере R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$. В одном примере R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$. В одном примере R^2 представляет собой водород. В одном примере R^3 представляет собой водород. В одном примере R^4 представляет собой водород. В одном примере R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой алкил. В одном примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой цикlopентильную группу. В одном примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой циклогексильную группу.

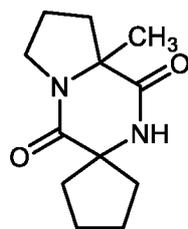
В некоторых вариантах реализации каждый из R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из водорода, $-\text{C}_{1-8}$ алкила и $-\text{C}_{2-8}$ алкенила. В одном примере R^9 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил. В одном примере R^{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил.

В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из алкила, арила и алкиларила. В одном примере R^6 представляет собой алкил. В одном примере R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В одном примере R^6 представляет собой $-\text{CH}_3$. В одном примере R^6 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В одном примере R^6 представляет собой арил. В одном примере R^6 представляет собой фенил. В одном примере R^6 представляет собой алкиларил. В одном примере R^6 представляет собой бензил.

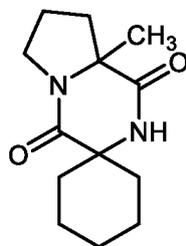
В одном примере соединение Формулы 1 выбрано из:



Формула 1a;



Формулы 1b; и



Формулы 1c.

Соответственно, в одном примере X представляет собой CH_2 , R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, и каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляет собой водород. В одном примере X представляет собой CH_2 , R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$, R^2 и R^3 представляют собой водород, а R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой циклопентильную группу. В одном примере X представляет собой CH_2 , R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$, R^2 и R^3 представляют собой водород, а R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой циклогексильную группу.

PG представляет собой аминозащитную группу. Термин «аминозащитная группа», в частности, относится к защитной группе, которая химически модифицирует аминофункциональную группу с получением хемоселективности в последующей химической реакции. Примеры аминозащитных групп включают, но не ограничиваются ими, карбаматные, амидные, сульфонамидные, бензильные, бензилиденные и тритильные (Trt) защитные группы. В некоторых вариантах реализации защитная группа (PG) представляет собой амидную, сульфонамидную, тритильную (Trt) или карбаматную защитную группу. Примеры карбаматных защитных групп включают, но не ограничиваются ими, 9-флуоренилметилоксикарбонильные (Fmoc), *трет*-бутилоксикарбонильные (Boc), аллилоксикарбонильные (Alloc), бензилкарбаматные (Cbz) и *n*-метоксибензилкарбонильные (MeOZ) группы. Примеры сульфонамидных защитных групп включают *пара*-тозилльные (*p*-толуолсульфонильные) и мезильные группы. Примеры амидных защитных групп включают трифторацетильную (TFA) группу. В одном примере аминозащитная группа (PG) представляет собой *трет*-

бутилоксикарбонильную (Boc) защитную группу. В одном примере аминозащитная группа (PG) представляет собой -Fmoc (флуоренилметилоксикарбонил) защитную группу. В одном примере аминозащитная группа (PG) представляет собой защитную группу -Cbz (карбокситбензил). В одном примере аминозащитная группа (PG) представляет собой *para*-тозилльную защитную группу. В одном примере аминозащитная группа (PG) представляет собой бензильную группу. В одном примере аминозащитная группа (PG) представляет собой тритильную (Trt) группу. В одном примере аминозащитная группа (PG) представляет собой трифторацетильную (TFA) группу.

Следует понимать, что реакция циклизации, инициированная основанием, инициируется реакцией основания непосредственно с соединением Формулы 2. Например, «реакция циклизации, инициированная основанием» не включает поэтапный подход первой стадии инициированного кислотой удаления PG-группы из соединения Формулы 2 перед проведением последующей стадии циклизации с использованием слабого основания, такого как триэтиламин (Et₃N). Одним из преимуществ реакции, инициированной основанием, было то, что она обеспечивала циклизацию, а затем снятие защиты PG одновременно в одном реакционном сосуде (например, одиночная реакционная система с одним резервуаром как для циклизации, так и для снятия защиты). Другим преимуществом реакции, инициированной основанием, является возможность использования уменьшенных количеств основания для циклизации, что требует уменьшенных количеств кислоты во время обработки реакционной смеси при нейтрализации и гашении основания, используемого во время реакции. Реакция, инициированная основанием, также обеспечила хорошие выходы и высокую чистоту.

В некоторых вариантах реализации изобретения реакцию циклизации, инициированную основанием, проводят в присутствии сильного основания. Сильное основание может быть определено значением pK_a кислоты конъюгата основания, которое определяется как его pK_aH. pK_aH представляет собой отрицательный логарифм константы диссоциации кислоты (K_a), а более низкое значение pK_aH указывает на более сильную кислоту конъюгата (то есть кислота более полно диссоциирует в воде) и, следовательно, на более слабое основание, а более высокое значение pK_aH указывает на более слабую кислоту конъюгата и, следовательно, на более сильное основание. В некоторых вариантах реализации изобретения значение pK_aH основания больше, чем около 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39. В некоторых вариантах

реализации изобретения основание имеет значение рKaH менее чем около 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 или 10. Основание может быть выбрано из основания, имеющего значение рKaH в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя из этих верхних и/или нижних диапазонов, например, от около 9 до 40, от около 9 до 37, от около 9 до 18, от около 13 до 40, от около 13 до 28 или от около 30 до 40.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой анионное основание. В некоторых вариантах осуществления основание обеспечивается солью металла, содержащей катион металла и противоион, выбранный из карбоната, карбаниона, амина, гидрида, силиламида, алкоксида, гидроксида, оксида или феноксида. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой соединение, содержащее неметаллический элемент и группу, выбранную из карбоната, карбаниона, амина, гидрида, силиламида, алкоксида, гидроксида, оксида или феноксида. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой соль металла, содержащую катион металла группы 1 и противоион, выбранный из карбоната, карбаниона, амина, гидрида, силиламида, алкоксида, гидроксида, оксида или феноксида. В одном примере металл группы 1 представляет собой литий, натрий, калий или цезий. В одном примере металл группы 1 представляет собой натрий. В одном примере металл группы 1 представляет собой калий. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой алкоксид металла. Алкоксид металла может быть выбран, например, из метоксида натрия (NaOMe), этоксида натрия (NaOEt), изопропоксида натрия и трет-бутоксида натрия (NaOtBu). В некоторых вариантах реализации основание представляет собой силиламид. Силамид металла может быть выбран из бис(триметилсилил)амида лития (гексаметилдисилазид лития или LiHMDS), бис(триметилсилил)амида натрия (гексаметилдисилазид натрия или NaHMDS) и бис(триметилсилил)амида калия (гексаметилдисилазид калия или KHMDS). В некоторых вариантах реализации основание представляет собой карбонат. Карбонат может быть, например, выбран из карбоната лития, карбоната натрия, карбоната калия и карбоната цезия. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой гидроксид металла. Гидроксид металла может быть, например, выбран из гидроксида натрия и гидроксида калия. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой гидрид. Гидрид может быть, например, выбран из гидрида натрия и гидрида калия. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой амин. Амин может быть, например, выбран из содамида (NaNH₂) и диизопропиламида лития (LDA).

В некоторых вариантах реализации основание представляет собой оксид металла. Оксид металла может быть, например, выбран из оксида натрия и оксида калия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой феноксид. Феноксид может быть, например, выбран из феноксида натрия и феноксида калия.

В некоторых примерах основание выбрано из метоксида натрия (NaOMe), этоксида натрия (NaOEt), изопропоксида натрия, трет-бутоксида натрия (NaOtBu), бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амида лития (LiHMDS), гидрида натрия (NaH), гидроксида натрия (NaOH), гидроксида калия (KOH), карбоната калия, диизопропиламида лития (LDA), метоксида калия (KOMe), этоксида калия (KOEt), изопропоксида калия, трет-бутоксида калия (KOtBu) и любых их комбинаций. В одном примере основание представляет собой метоксид натрия (NaOMe). В одном примере основание представляет собой этоксид натрия (NaOEt). В одном примере основание представляет собой изопропоксид натрия. В одном примере основание представляет собой трет-бутоксид натрия (NaOtBu). В одном примере основание представляет собой бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS). В одном примере основание представляет собой бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS). В одном примере основание представляет собой гидрид натрия (NaH). В одном примере основание представляет собой диизопропиламид лития (LDA). В одном примере основание представляет собой карбонат калия. В одном примере основание представляет собой трет-бутоксид калия (KOtBu).

Алкоксид может представлять собой C₁₋₂₀алкоксид, C₁₋₁₀алкоксид, C₁₋₆алкоксид или C₁₋₄алкоксид. В одном примере алкоксид содержит металл группы 1, металл группы 2, переходный металл, постпереходный металл или металлоид. В другом примере алкоксид содержит литий, натрий, калий, алюминий, молибден, кремний, титан или вольфрам. В другом примере алкоксид содержит металл группы 1, например, литий, натрий или калий. В другом примере алкоксид содержит элемент, не относящийся к группе 1, такой как металл группы 2, переходный металл, постпереходный металл или металлоид. В другом примере алкоксид содержит элемент, не относящийся к группе 1, например, алюминий, молибден, кремний, титан или вольфрам. В другом примере алкоксид выбран из изопропоксида алюминия, гекса(трет-бутокси)димольбдена(III), гекса(трет-бутокси)дивольфрама (III), метоксида лития, трет-бутоксида лития, метоксида рубидия, метоксида цезия, метоксида натрия, этоксида натрия, трет-бутоксида натрия, изопропоксида натрия, метилтриметоксисилана, метоксида калия, этоксида калия, изопропоксида калия, трет-бутоксида калия, метоксида кремния

(тетраметилортосиликата), этоксида кремния (тетраэтилортосиликата), бис(2-метоксиэтокси)гидрида алюминия, дегидроацетата натрия, буюксида титана, изопророксида титана (тетраизопророксида титана или ТИР) или любых их комбинаций.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, способ будет осуществляться в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в растворителе, таком как неполярный растворитель, полярный протонный растворитель или полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в протонном или апротонном растворителе. Апротонный растворитель может быть полярным или неполярным. Примеры полярных протонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, спирты, гликоли и любые их комбинации. Примеры спиртов включают, но не ограничиваются ими, метанол (MeOH), этанол (EtOH), 1-пропанол, изопроропиловый спирт (2-пропанол, iPrOH или IPA), 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол (t-BuOH), 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол и их комбинации. Примеры гликолей включают, но не ограничиваются им, этиленгликоль. В одном примере реакцию циклизации проводят в спирте. В одном примере реакцию циклизации проводят в метаноле. В одном примере реакцию циклизации проводят в изопроропиловом спирте. В одном примере реакцию циклизации проводят в этаноле. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в полярном или неполярном апротонном растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в неполярном эфирном растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в полярном или неполярном галогенированном углеводородном растворителе (например, хлоруглеродном растворителе, таком как дихлорметан). В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в неполярном углеводородном растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в неполярном ароматическом углеводородном растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в любой комбинации полярного протонного, полярного апротонного, неполярного эфира или галогенированных растворителей. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации проводят в любой комбинации углеводорода, ароматического углеводорода, полярного апротонного, неполярного эфира или галогенированных растворителей. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, галогенированные углеводороды, кетоны, нитрилы, сложные эфиры, карбонатные сложные эфиры, простые эфиры,

сульфоксиды, сульфоны, амиды, нитроалканы, пирролидины, пиридины и их комбинации. Примеры неполярных растворителей включают, но не ограничиваются ими, углеводороды и ароматические углеводороды и их комбинации. Примеры кетонов включают, но не ограничиваются ими, ацетон, метилэтилкетон (МЕК), метилбутилкетон (МВК), метилизобутилкетон (МИБК), метилизопропилкетон (МИРК) и их комбинации. Примеры нитрилов включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил (MeCN). Примеры сложных эфиров включают, но не ограничиваются ими, этилформиат, метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), пропилацетат, изопропилацетат (iPAC), н-бутилацетат, изобутилацетат и их комбинации. Примеры сложных карбонатных эфиров включают, но не ограничиваются ими, диметилкарбонат (DMC), пропиленкарбонат (PC) и их комбинации. Примеры полярных и неполярных простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE), диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, диметоксиэтан (DME или моноглим), 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, 1,1-диэтоксипропан, изопропиловый эфир, петролейный эфир, циклопентилметилловый эфир (CPME), анизол (метоксибензол), метилтетрагидрофуран (MeTHF), тетрагидрофуран (THF) и их комбинации. Примеры сульфоксидов включают, но не ограничиваются ими, диметилсульфоксид (DMSO). Примеры сульфонов включают, но не ограничиваются ими, сульфолан. Примеры амидов включают, но не ограничиваются ими, формамид, *N,N*-диметилацетамид, *N,N*-диметилформамид (DMF) и их комбинации. Примеры нитроалканов включают, но не ограничиваются ими, нитрометан. Примеры пирролидинов включают, но не ограничиваются ими, *N*-метилпирролидон (NMP). Примеры пиридинов включают, но не ограничиваются ими, пиридин. Примеры полярных и неполярных галогенированных углеводородов, таких как хлоруглеводороды, включают, но не ограничиваются ими, дихлорметан (DCM), хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтен, 1,2-дихлорэтен и их комбинации. Примеры углеводородов включают, но не ограничиваются ими, гексаны и н-гептан и их комбинации. Примеры ароматических углеводородов включают, но не ограничиваются ими, толуол, ксилолы и кумен и их комбинации. В одном примере реакцию циклизации проводят в простом эфире. В одном примере реакцию циклизации проводят в тетрагидрофуране (THF). В одном примере реакцию циклизации проводят в метилтетрагидрофуране (MeTHF). В одном примере реакцию циклизации проводят в метил-*трет*-бутиловом эфире (MTBE). В одном примере реакцию циклизации проводят в алкилнитриле. В одном примере реакцию циклизации проводят в ацетонитриле (MeCN). В одном примере реакцию циклизации проводят в

ароматическом углеводороде. В одном примере реакцию циклизации проводят в толуоле. В одном примере реакцию циклизации проводят в углеводороде. В одном примере реакцию циклизации проводят в гексанах. В одном примере реакцию циклизации проводят в *n*-гептане. В одном примере реакцию циклизации проводят в пиридине. В одном примере реакцию циклизации проводят в пиридине. В одном примере реакцию циклизации проводят в сложном эфире. В одном примере реакцию циклизации проводят в этилацетате (EtOAc). В одном примере реакцию циклизации проводят в кетоне. В одном примере реакцию циклизации проводят в метилизопропилкетоне (МПК). В одном примере реакцию циклизации проводят в амиде. В одном примере реакцию циклизации проводят в *N,N*-диметилформамиде (DMF). В одном примере реакцию циклизации проводят в сульфоксиде. В одном примере реакцию циклизации проводят в диметилсульфоксиде (DMSO). В одном примере реакцию циклизации проводят в галогенизированном углеводороде. В одном примере реакцию циклизации проводят в дихлорметане (DCM). В одном примере реакцию циклизации проводят в пирролидине. В одном примере реакцию циклизации проводят в *N*-метилпирролидоне. В одном примере реакцию циклизации проводят в карбонатном сложном эфире. В одном примере реакцию циклизации проводят в диметилкарбонате (DMC).

Растворитель может присутствовать в реакции в любом количестве, подходящем для осуществления реакции циклизации. В некоторых примерах растворитель может быть безводным. Например, количество воды в растворителе может составлять менее чем около (в ч/млн) 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, 0,1 или 0,01.

В некоторых вариантах реализации растворитель присутствует в объемных эквивалентах (L) относительно молярного количества соединения Формулы 2, составляющего менее чем около 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1. В некоторых вариантах реализации растворитель присутствует в объемных эквивалентах (L) относительно молярного количества соединения Формулы 2, составляющего более чем около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 или 25. Растворитель может находиться в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя или более из верхних и/или нижних количеств, например, от около 1 до 30, от около 2 до 20 или от около 5 до 20.

В некоторых вариантах реализации растворитель присутствует в объемах (L) более чем около 1, 10, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000 или 5000. В некоторых вариантах реализации растворитель присутствует в объемах (L) менее чем

около 10000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1000, 750, 500, 250 или 100. Растворитель может находиться в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя или более верхними и/или нижними количествами, например, от около 1 до 10000, от около 100 до 5000 или от около 500 до 2000. Эти объемы могут относиться к одной периодической реакционной системе. Следует понимать, что можно комбинировать несколько периодических реакций.

Основание может быть обеспечено в реакции в любом количестве, подходящем для осуществления реакции циклизации. В некоторых вариантах осуществления основание представлено в молярных эквивалентах относительно молярного количества соединения Формулы 2, составляющего менее чем около 5, 4, 3, 2, 1,5, 1,0 или 0,5. В некоторых вариантах осуществления основание представлено в молярных эквивалентах относительно молярного количества соединения Формулы 2, составляющего более чем около 0,01, 0,05, 0,1, 0,3, 0,5, 1, 1,5, 2 или 3. Основание может находиться в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя из этих верхних и/или нижних диапазонов, например, от около 0,01 до 5, от около 0,05 до 4, или от около 0,1 до 2, или от около 0,5 до 1,5.

В некоторых вариантах реализации растворитель присутствует в объемных эквивалентах (L) относительно молярного количества основания, используемого для инициированной основанием циклизации, менее чем около 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 2 или 1. В некоторых вариантах реализации растворитель присутствует в объемных эквивалентах (L) относительно молярного количества основания, используемого для инициированной основанием циклизации, более чем около 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40. Растворитель может находиться в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя или более из верхних и/или нижних количеств, например, от около 1 до 50, от около 2 до 30 или от около 5 до 20.

В некоторых вариантах реализации концентрация основания в реакционном растворе (моль/л) превышает около 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации концентрация основания в реакционном растворе (моль/л) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01. Основание может находиться в диапазоне концентраций, обеспечиваемом любыми двумя из этих верхних и/или нижних значений, например, от около 0,001 до 5, от около 0,005 до 2 или от около 0,01 до 1.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения Формулы 2 в реакционном растворе (моль/л) превышает около 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3,

0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации концентрация соединения Формулы 2 в реакционном растворе (моль/л) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01. Основание может находиться в диапазоне концентраций, обеспечиваемом любыми двумя из этих верхних и/или нижних значений, например, от около 0,001 до 5, от около 0,005 до 2 или от около 0,01 до 1.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что для облегчения реакции может потребоваться применение тепла. Необходимое количество тепла может зависеть от растворителя, в котором проводят реакцию, как описано выше. В некоторых вариантах реализации реакцию циклизации нагревают до температуры от около 30°C до 100°C, от около 40°C до 80°C, от около 50°C до 70°C или от около 55°C до 65°C. В одном примере реакцию циклизации нагревают до температуры от около 55°C до 65°C. В одном примере реакцию циклизации проводят в метаноле и нагревают до температуры от около 55°C до 65°C.

Следует понимать, что в дополнение к циклизации реакция, инициированная основанием, также удаляет защитную группу из соединения Формулы 3 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1.

В одном примере удаление или снятие защиты защитной группы (PG) осуществляют в присутствии основания. В одном примере снятие защиты с защитной группы (PG) осуществляют в присутствии основания, используемого для реакции циклизации. То есть в таком случае реакцию циклизации и снятие защиты с защитной группы (PG) проводят в одной и той же реакционной среде (т.е. *in situ*) с одними и теми же растворителями и реагентами. В таком случае следует понимать, что циклизирующее соединение Формулы 3 не нужно выделять до снятия защиты с защитной группы (PG). То есть соединение защищенного бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 3 можно проводить в одной и той же реакции в одной и той же реакционной посуде с получением бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1. Например, циклизацию и снятие защиты можно проводить как одну реакционную стадию в присутствии одного и того же реагента.

Основание может быть нейтрализовано кислотой после завершения реакции. Например, когда циклизацию и снятие защиты проводят с метоксидом натрия, оставшийся метоксид натрия можно нейтрализовать или гасить кислотой. В некоторых вариантах реализации реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и к

реакционной смеси добавляют кислоту. В одном примере кислота представляет собой хлористый водород в изопропиловом спирте. В другом примере кислота представляет собой 6 N хлористого водорода в изопропиловом спирте. Полученный побочный продукт соли (например, хлорид натрия) можно удалить фильтрованием с получением бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1.

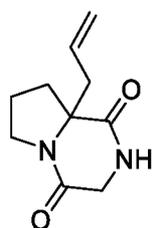
Способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как описано выше, включает реакцию начальной циклизации Формулы 2. Это может быть достигнуто путем начальной реакции циклизации путем депротонирования карбаматного азота в защищенном дипептиде. То есть защищенная аминогруппа может реагировать со сложноэфирной группой с образованием защищенного циклического амида с получением соединения Формулы 3. Циклизированное соединение Формулы 3 может удерживать аминозащитную группу, которая может быть удалена *in-situ* с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1. Эта последовательность циклизации и последующего снятия защиты с защитной группы может обеспечить такие преимущества, как улучшенный выход и чистоту бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1. Следует понимать, что для облегчения снятия защиты в дополнение к основанию могут быть использованы другие реагенты.

В некоторых примерах соединение Формулы 3 может быть выделено до снятия защиты с группы PG. В некоторых примерах соединение Формулы 3 может вступать в реакцию в последующей реакции *in situ* или в неочищенной форме. В некоторых примерах соединение Формулы 3 может вступать в реакцию без выделения и/или очистки (т.е. вступать в реакцию *in situ*).

После стадии гашения кислоты и нейтрализации реакции циклизации, инициированной основанием, с образованием бициклического соединения Формулы 1, соединение Формулы 1 может быть выделено любым подходящим способом, как будет понятно специалисту в данной области техники. Например, выделение соединения Формулы 1 может быть достигнуто с помощью хроматографии (например, колоночной хроматографии с обращенной фазой или с нормальной фазой), экстракции или перекристаллизации. В одном примере стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией. При перекристаллизации соединения Формулы 1 специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящий растворитель включает тот, в котором соединение Формулы 1 имеет пониженную растворимость. В

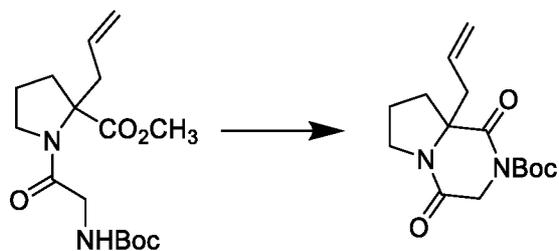
одном примере стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией. В некоторых вариантах реализации изобретения стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией, при этом растворитель выбран из *n*-гептана, этанола, изопропилового спирта, толуола, метил-*трет*-бутилового эфира, ацетона, метилэтилкетона, изопропилацетата и их комбинаций. В одном примере стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией, при этом растворитель представляет собой комбинацию изопропилового спирта и *n*-гептана. В одном примере стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией, при этом растворитель представляет собой комбинацию этанола и *n*-гептана. В одном примере стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией, при этом растворитель представляет собой комбинацию ацетона и *n*-гептана. В одном примере стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией, при этом растворитель представляет собой комбинацию метилэтилкетона и *n*-гептана. В одном примере стадия выделения соединения Формулы 1 достигается перекристаллизацией, при этом растворитель представляет собой изопропилацетат.

В одном примере бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 представляет собой бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1а:



Формула 1а.

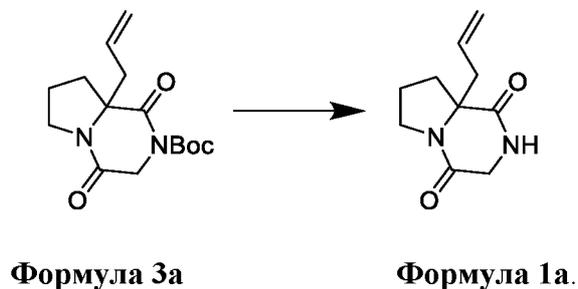
Способ может включать реакцию циклизации соединения Формулы 2а с образованием защищенного бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 3а:



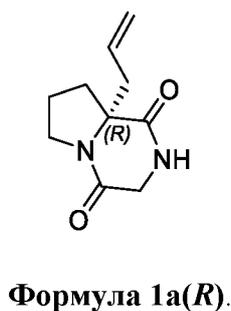
Формула 2а

Формула 3а.

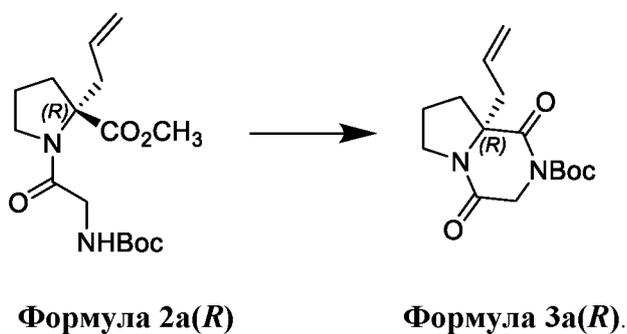
Способ может дополнительно включать удаление защитной группы из соединения Формулы 3а с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1а:



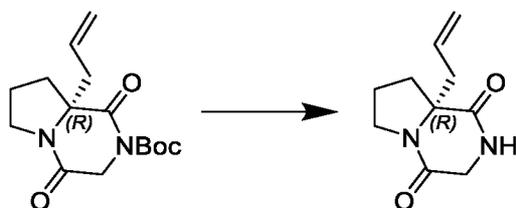
В одном примере бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 представляет собой бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1а(*R*) (т.е. сG-2-AllylP):



Способ может включать реакцию циклизации соединения Формулы 2а(*R*) с образованием защищенного бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 3а(*R*):



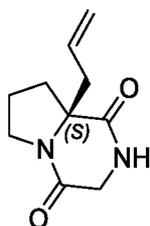
Способ может дополнительно включать удаление защитной группы из соединения Формулы 3а(*R*) с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1а(*R*):



Формула 3a(R)

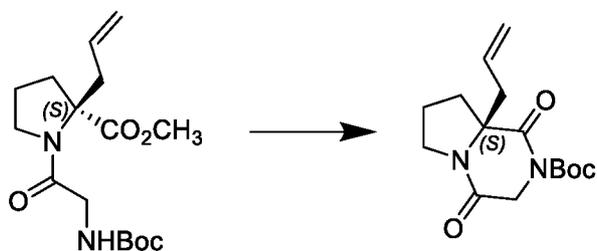
Формула 1a(R).

В одном примере бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 представляет собой бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a(S):



Формула 1a(S).

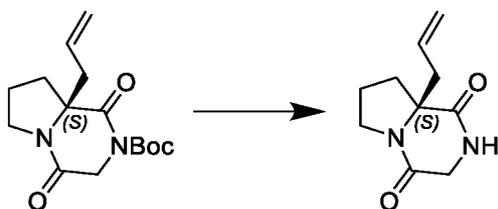
Способ может включать реакцию циклизации соединения Формулы 2a(S) с образованием защищенного бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 3a(S):



Формула 2a(S)

Формула 3a(S).

Способ может дополнительно включать удаление защитной группы из соединения Формулы 3a(S) с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1a(S):

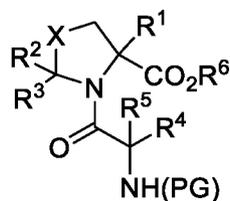


Формула 3a(S)

Формула 1a(S).

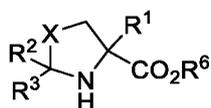
Синтез соединения Формулы 2

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2:



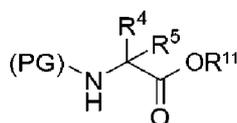
Формула 2;

включает приведение в контакт соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

с соединением Формулы 5:



Формула 5;

в условиях амидного связывания.

В некоторых вариантах реализации X выбран из CR⁷R⁸, NR⁷, O и S. В одном примере X представляет собой CR⁷R⁸. В одном примере X представляет собой NR⁷. В одном примере X представляет собой O. В одном примере X представляет собой S. В некоторых вариантах реализации каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и алкила. В одном примере R⁷ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R⁷ представляет собой алкил. В одном примере R⁸ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R⁸ представляет собой алкил. Соответственно, в одном примере X представляет собой CH₂. В одном примере X представляет собой NH.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -О-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$, или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, галогеналкила и R^4 , и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород, алкил или алкенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой алкенил. В одном примере R^1 представляет собой $-CH_2-CH=CH_2$. В одном примере R^1 представляет собой $-CH_3$. В одном примере R^2 представляет собой водород. В одном примере R^3 представляет собой водород. В одном примере R^4 представляет собой водород. В одном примере R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой алкил. В одном примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой цикlopентильную группу. В одном примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой циклогексильную группу.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила. В одном примере R^9 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил. В одном примере R^{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой $-C_{1-8}$ алкил.

В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из алкила, арила и алкиларила. В одном примере R^6 представляет собой алкил. В одном примере R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В одном примере R^6 представляет собой $-CH_3$. В одном примере R^6 представляет собой $-CH_2CH_3$. В одном примере R^6 представляет собой арил. В одном примере R^6 представляет собой фенил. В одном примере R^6 представляет собой алкиларил. В одном примере R^6 представляет собой бензил.

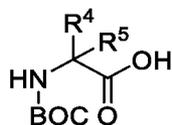
В некоторых вариантах реализации R^{11} выбран из водорода и AG. В одном примере R^{11} представляет собой водород. В одном примере R^{11} представляет собой AG.

В данном контексте термин AG относится к активирующей группе. В данном

контексте термин «активирующая группа» или «AG» конкретно относится к группе, которая химически модифицирует функциональную группу карбоновой кислоты с образованием активированного сложного эфира, который может, например, усиливать реакционную способность по отношению к аминам с получением амидов. Примеры активирующих групп включают, но не ограничиваются ими, нитрофенильные и имидные активирующие группы. В некоторых вариантах реализации активирующая группа (AG) представляет собой нитрофенильную или имидную активирующую группу. В некоторых вариантах реализации активирующая группа (AG) представляет собой *p*-нитрофенильную (пара-нитрофенильную) или сукцинимидную активирующую группу. В одном примере активирующая группа (AG) представляет собой *p*-нитрофенильную активирующую группу, где R¹¹ представляет собой *p*-нитрофенильную группу. В одном примере активирующая группа (AG) представляет собой активирующую сукцинимид группу, где R¹¹ представляет собой сукцинимидную группу.

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 включает приведение в контакт активированного сложноэфирного соединения Формулы 5 с соединением Формулы 4. В одном примере активированное сложноэфирное соединение Формулы 5 представляет собой *p*-нитрофениловый эфир, где R¹¹ представляет собой *p*-нитрофенильную группу. В одном примере активированное сложноэфирное соединение Формулы 5 представляет собой сложный эфир сукцинимиды, где R¹¹ представляет собой сукцинимидную группу. В одном примере активированное сложноэфирное соединение Формулы 5 представляет собой *p*-нитрофениловый эфир, где R¹¹ представляет собой *p*-нитрофенильную группу, а аминокзащитная группа PG представляет собой бутилоксикарбонильную (Boc) группу. В одном примере активированное сложноэфирное соединение Формулы 5 представляет собой сложный эфир сукцинимиды, где R¹¹ представляет собой сукцинимидную группу, а аминокзащитная группа PG представляет собой бутилоксикарбонильную (Boc) группу. В одном примере активированное сложноэфирное соединение Формулы 5 представляет собой сложный эфир сукцинимиды, где R¹¹ представляет собой сукцинимидную группу, а аминокзащитная группа PG представляет собой паратозильную (*p*-толуолсульфонил; Tos) группу. В одном примере активированное сложноэфирное соединение формулы 5 представляет собой сложный эфир сукцинимиды, где R¹¹ представляет собой сукцинимидную группу, а аминокзащитная группа PG представляет собой карбоксибензильную (Cbz) группу.

PG, R⁴ или R⁵ для соединения Формулы 5 может быть определено в соответствии с любыми примерами, определенными в любом другом месте настоящего документа. В некоторых примерах R⁴ и R⁵ выбраны из водорода и алкила или вместе образуют циклоалкильную группу, такую как циклопентильная или циклогексильная группа. В некоторых примерах Формула 5 представляет собой соединение Формулы 5b, где PG представляет собой группу Вос, и где R¹¹ представляет собой водород:



Формула 5b

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 дополнительно включает связывающий реагент. В данном контексте термин «связывающий реагент» относится к соединению, которое способствует химической связи между двумя химическими фрагментами. В одном примере связывающий реагент представляет собой «амидный связывающий реагент» и обеспечивает химическую связь между фрагментом карбоновой кислоты и аминным фрагментом, тем самым образуя амидную связь. В некоторых вариантах реализации связывающий реагент представляет собой карбодиимид или его соль. В некоторых вариантах реализации карбодиимидный связывающий реагент выбран из дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDC) или его соли. В некоторых вариантах реализации связывающий реагент представляет собой ангидрид. В некоторых вариантах реализации ангидридный связывающий реагент выбран из пропилфосфонового ангидрида (Т₃Р). В некоторых вариантах реализации связывающий реагент представляет собой фосфоний. В некоторых вариантах реализации реагент для связывания фосфония выбран из бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (ВОР), 1Н-бензотриазол-1-илокситрипирролидинил гексафторфосфата (РyВОР), 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (РyАОР), бромтрипирролидинофосфониягексафторфосфата (РyВrОР) и бис(2-оксо-3-оксазолидинил) фосфинового хлорида (ВОР-Сl). В некоторых вариантах реализации реагент для связывания представляет собой уроний. В некоторых вариантах реализации изобретения реагент для связывания урония выбран из бензотриазол-N,N,N',N' -тетраметилмочевинного гексафторфосфата (НВТУ), 2-(1Н-бензотриазол-1-ил) -1,1,3,3-тетраметилмочевинного тетрафторбората (ТВТУ), О-(7-

азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НАТУ), О-(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (ТАТУ) и О-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НСТУ). В некоторых вариантах реализации связывающий реагент представляет собой имидазол. В некоторых вариантах реализации имидазольный связывающий реагент представляет собой N,N'-карбонилдиимидазол (CDI). В некоторых вариантах реализации связывающий реагент выбран из пивалоилхлорида (PivCl), оксалилхлорида, изобутилхлорформиата (IBCF), хлорида цианура (ТСТ), хлорида дифенилфосфиновой кислоты (DppCl) или его соли. В одном примере связывающий реагент представляет собой гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDC.HCl). В одном примере связывающий реагент представляет собой пропилфосфоновый ангидрид(Т₃Р). В одном примере связывающий реагент представляет собой дициклогексилкарбодиимид (DCC). В одном примере связывающий реагент представляет собой диизопропилкарбодиимид (DIC). В одном примере связывающий реагент представляет собой гексафторфосфат азабензотриазол тетраметил-уроний (НАТУ). В одном примере связывающий реагент представляет собой бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилмочевину гексафторфосфат (НВТУ). В одном примере связывающий реагент представляет собой 2-(1Н-бензотриазо L-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилмочевины тетрафторборат (ТВТУ). В одном примере связывающий реагент представляет собой N,N'-карбонилдиимидазол (CDI). В одном примере связывающий реагент представляет собой пивалоилхлорид (PivCl). В одном примере связывающий реагент представляет собой оксалилхлорид. В одном примере связывающий реагент представляет собой изобутилхлорформиат (IBCF). В одном примере связывающий реагент представляет собой цианурхлорид (ТСТ). В одном примере связывающий реагент представляет собой хлорид дифенилфосфиновой кислоты (DppCl). В одном примере связывающий реагент представляет собой 1Н-бензотриазол-1-илокситрипирролидинилгексафторфосфат (РyВОР).

В некоторых вариантах реализации связывающий реагент присутствует в количестве более чем около 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4 или 5 эквивалентов по отношению к молярному количеству соединения Формулы 4. В некоторых вариантах реализации связывающий реагент присутствует в количестве менее чем около 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2,5, 2, 1,5, 1 или 0,5 эквивалента по отношению к молярному количеству соединения Формулы 4. В некоторых вариантах реализации связывающий агент присутствует в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя из этих нижних и/или

верхних количеств, например, в диапазоне от около 0,1 до 10 эквивалентов, от около 0,5 до 8 эквивалентов или от около 1 до 5 эквивалентов. В некоторых вариантах реализации связывающий реагент представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид (EDC.HCl), который может присутствовать в любом из ранее описанных количеств или диапазонов. В одном примере связывающий реагент представляет собой пропилфосфоновый ангидрид (T₃P), который может присутствовать в любом из ранее описанных его количеств или диапазонов.

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 дополнительно включает добавку. Добавка может представлять собой любой реагент, который облегчает/катализирует реакцию амидного связывания. Примеры добавок включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксипиридин-N-оксид (НОРО), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбений гексафторфосфат (COMU), 1-гидроксibenзотризол (НОВt), диметиламинопиридин (DMAP) и любые их комбинации. В одном примере добавка представляет собой 2-гидроксипиридин-N-оксид (НОРО). В одном примере добавка представляет собой (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбений гексафторфосфат (COMU). В одном примере добавка представляет собой 1-гидроксibenзотризол (НОВt). В одном примере добавка представляет собой диметиламинопиридин (DMAP).

В некоторых вариантах реализации добавка присутствует в количестве менее чем около 2,0, около 1,0, около 0,5, около 0,3, около 0,2 или около 0,1 эквивалента относительно молярного количества соединения Формулы 4. В некоторых вариантах реализации добавка присутствует в количестве более чем около 0,01, около 0,05, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,5 или около 1,0 эквивалента относительно молярного количества соединения Формулы 4. В некоторых вариантах реализации добавка присутствует в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя из вышеуказанных верхних и/или нижних количеств добавки, например, от 0,01 до 2,0, от 0,1 до 0,5 или от 0,2 до 0,4. В одном примере добавка представляет собой НОРО и присутствует в количестве около 0,3 эквивалента относительно молярного количества соединения Формулы 4.

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 дополнительно содержит основание. Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, *N,N*-диизопропилэтиламин(DIPEA), триэтиламин (Et₃N),

бикарбонат натрия (NaHCO_3), трет-бутоксид калия (KO^tBu), пиридин, лютидин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), метоксид натрия (NaOMe) или *N*-метилморфолин (NMM) и любые их комбинации. В одном примере основание представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA). В одном примере основание представляет собой триэтиламин (Et_3N). В одном примере основание представляет собой бикарбонат натрия (NaHCO_3). В одном примере основание представляет собой трет-бутоксид калия (KO^tBu). В одном примере основание представляет собой пиридин. В одном примере основание представляет собой лютидин. В одном примере основание представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В одном примере основание представляет собой метоксид натрия (NaOMe). В одном примере основание представляет собой *N*-метилморфолин (NMM).

В некоторых вариантах реализации изобретения основание присутствует в количестве менее чем около 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,1 эквивалента по отношению к молярному количеству соединения Формулы 4. В некоторых вариантах реализации изобретения основание присутствует в количестве более чем около 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2 или 1,4 эквивалента по отношению к молярному количеству соединения Формулы 4. В некоторых вариантах осуществления основание присутствует в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя из вышеуказанных верхних и/или нижних количеств добавки, например, от 0,1 до 7, от 0,5 до 3 или от 1 до 2. В одном примере основание представляет собой DIPEA и присутствует в любом из его ранее описанных количеств или диапазонов.

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в присутствии катализатора. В данном контексте термин «катализатор» относится к соединению, которое ускоряет или увеличивает скорость реакции между соединениями, не участвуя в нем само. В одном варианте реализации изобретения катализатор способствует или увеличивает скорость реакции между соединением Формулы 4 и соединением Формулы 5 с получением амидного соединения Формулы 2. В одном варианте реализации изобретения катализатор для стимулирования или увеличения скорости реакции между соединением Формулы 4 и соединением Формулы 5 с получением амидного соединения Формулы 2 представляет собой соединение бора или его соль. В одном примере катализатор для стимулирования или увеличения скорости реакции между соединением Формулы 4 и соединением Формулы 5 с получением амидного соединения Формулы 2 представляет собой борную кислоту. В одном примере катализатор для стимулирования или увеличения скорости

реакции между соединением Формулы 4 и соединением Формулы 5 с получением амидного соединения Формулы 2 представляет собой фенилбороновую кислоту. В одном примере катализатор для стимулирования или увеличения скорости реакции между соединением Формулы 4 и соединением Формулы 5 с получением амидного соединения формулы 2 представляет собой 2-бромфенилбороновую кислоту. В одном примере катализатор для стимулирования или увеличения скорости реакции между соединением Формулы 4 и соединением Формулы 5 с получением амидного соединения Формулы 2 представляет собой боразин (аммиачный боран; $BH_3 \cdot NH_3$).

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в полярном протонном растворителе. Примеры полярных протонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, спирты, гликоли и любые их комбинации. Примеры спиртов включают, но не ограничиваются ими, метанол (MeOH), этанол (EtOH), 1-пропанол, изопропиловый спирт (2-пропанол, iPrOH или IPA), 1-бутанол, 2-бутанол, *трет*-бутанол (*t*-BuOH), 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол и их комбинации. Примеры гликолей включают, но не ограничиваются ими, этиленгликоль. В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в полярном апротонном растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в неполярном эфирном растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в полярном или неполярном хлоруглеродном растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в неполярном углеводородном или ароматическом углеводородном растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в любой комбинации полярных протонных, полярных апротонных, неполярных простых эфиров, хлоруглеродных или неполярных растворителей. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, кетоны, нитрилы, сложные эфиры, карбонатные сложные эфиры, простые эфиры, сульфоксиды, сульфоны, амиды, нитроалканы, пирролидины, пиридины и их комбинации. Примеры кетонов включают, но не ограничиваются ими, ацетон, метилэтилкетон (МЕК), метилбутилкетон (МБК), метилизобутилкетон (МИБК), метилизопропилкетон (МIPK) и их комбинации. Примеры нитрилов включают, но не

ограничиваются ими, ацетонитрил (MeCN). Примеры сложных эфиров включают, но не ограничиваются ими, этилформиат, метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), пропилацетат, изопропилацетат (iPAC), н-бутилацетат, изобутилацетат и их комбинации. Примеры сложных карбонатных эфиров включают, но не ограничиваются ими, диметилкарбонат (DMC), пропиленкарбонат (PC) и их комбинации. Примеры полярных и неполярных простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE), диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 2-метоксиэтанол, 2-этоксизэтанол, 1,2-диметоксиэтан (DME или моноглим), 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, 1,1-диэтоксипропан, изопропиловый эфир, петролейный эфир, циклопентилметиловый эфир (CPME), анизол (метоксибензол), метилтетрагидрофуран (MeTHF) и тетрагидрофуран (THF) и их комбинации. Примеры сульфоксидов включают, но не ограничиваются ими, диметилсульфоксид (DMSO). Примеры сульфонов включают, но не ограничиваются ими, сульфолан. Примеры амидов включают, но не ограничиваются ими, формамид, *N,N*-диметилацетамид и *N,N*-диметилформамид (DMF) и их комбинации. Примеры нитроалканов включают, но не ограничиваются ими, нитрометан. Примеры пирролидинов включают, но не ограничиваются ими, *N*-метилпирролидон (NMP). Примеры полярных и неполярных хлоруглеродов включают, но не ограничиваются ими, дихлорметан (DCM), хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтен, 1,2-дихлорэтен и их комбинации. В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой этилацетат (EtOAc). В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой ацетонитрил (MeCN). В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой *N*-метил-2-пирролидон (NMP). В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE). В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой *N*-метил-2-пирролидон (NMP) в комбинации с метил-*трет*-бутиловым эфиром (MTBE). В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой *N,N*-диметилформамид (DMF). В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой пиридин. В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой ацетон. В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой метилтетрагидрофуран (MeTHF). В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой 1,4-диоксан. В одном примере полярный апротонный растворитель представляет собой диметилсульфоксид (DMSO). В одном примере полярный хлоруглеродный растворитель представляет собой дихлорметан (DCM). Примеры неполярных растворителей включают, но не ограничиваются ими,

толуол, гексаны, н-гептан, циклогексан, октан, изооктан, циклопентан, бензол, ксилолы или их комбинации. В одном примере неполярный растворитель представляет собой толуол. В одном примере неполярный растворитель представляет собой ксилол. В одном примере неполярный растворитель представляет собой гексаны. В одном примере неполярный растворитель представляет собой циклогексан. В одном примере неполярный растворитель представляет собой н-гептан.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что может быть выгодно применять тепло для облегчения реакции. Необходимое количество тепла может зависеть от растворителя, в котором проводят реакцию, как описано выше. В одном примере способ получения соединения Формулы 2 осуществляют в присутствии тепла. В некоторых вариантах реализации способ осуществляют при температуре (в °С), составляющей по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90. В некоторых вариантах реализации способ осуществляют при температуре (в °С) менее чем около 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 60 или 20. Температура может присутствовать в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя из этих верхних и/или нижних значений, например, от около 10°C до 50°C, от 15°C до 40°C или от 20°C до 30°C. В одном примере способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют в присутствии тепла. В одном примере способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют при около комнатной температуре.

Соединение Формулы 2 может быть образовано в виде соли. Характер соли, образующейся в процессе, будет зависеть от реагентов, используемых в процессе получения амидного соединения Формулы 2. Соединение Формулы 2 может быть выделено перед следующей реакцией. В одном примере соединение Формулы 2 выделяют перед следующей реакцией. В альтернативном варианте соединение Формулы 2 может вступать в реакцию в следующей реакции без выделения и/или очистки (т.е. вступать в реакцию *in situ*). То есть, соединение Формулы 2 может вступать в реакцию в следующей реакции в неочищенной форме. В одном примере соединение Формулы 2 подвергают взаимодействию в следующей реакции без выделения и/или очистки.

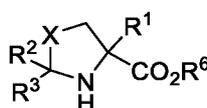
Исходное сложное соединение Формулы 4 или его соль предпочтительно имеет низкое содержание воды, присутствующее перед использованием в амидной связи с соединением Формулы 5. В некоторых вариантах реализации выделенный продукт или раствор соединения Формулы 4 или его соли сушат для дополнительного удаления воды, которая может присутствовать. В

некоторых вариантах реализации содержание воды, присутствующее в виде масс. % соединения Формулы 4, составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01.

Исходное сложноэфирное соединение Формулы 4 или его соль предпочтительно имеет низкое содержание остаточного растворителя, оставшегося после реакции этерификации, катализируемой кислотой, перед использованием в амидной связи с соединением Формулы 5. В некоторых вариантах реализации выделенный продукт или раствор соединения Формулы 4 или его соли сушат для дополнительного удаления остаточного реакционного растворителя, который может присутствовать. В некоторых вариантах реализации содержание реакционного растворителя, присутствующего в виде масс. % соединения Формулы 4, составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01.

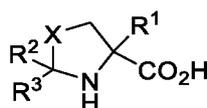
Синтез соединения Формулы 4

В дополнительном аспекте предложен способ получения соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

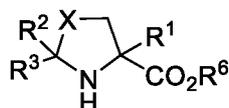
включает приведение в контакт соединения Формулы 6 или его соли:



Формула 6;

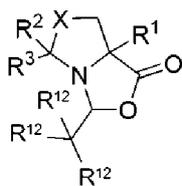
в условиях кислотно-катализируемой этерификации.

В некоторых вариантах реализации предложен способ получения соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

включающий приведение в контакт соединения Формулы 7:



Формула 7;

в условиях кислотного катализируемой этерификации.

В некоторых вариантах реализации X выбран из CR⁷R⁸, NR⁷, O и S, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и алкила, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, -OR⁹, -S^{R9}, -NR⁹R¹⁰, -NO₂, -CN, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ и -CNR⁹, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из водорода, -C₁₋₈алкила и -C₂₋₈алкенила, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации R⁶ выбран из алкила, арила и алкиларила, как описано в настоящем документе. В одном примере R⁶ представляет собой -CH₃. В одном примере R⁶ представляет собой -CH₂CH₃. В одном примере R⁶ представляет собой арил. В одном примере R⁶ представляет собой фенил. В одном примере R⁶ представляет собой алкиларил. В одном примере R⁶ представляет собой бензил. В некоторых вариантах реализации R¹² выбран из хлора или метила (-CH₃). В одном примере R¹² представляет собой хлор. В одном примере R¹² представляет собой метил (-CH₃).

Следует понимать, что условия этерификации, катализируемые кислотой, включают любые подходящие условия реакции, которые служат для образования сложноэфирной группы (т.е. превращения группы карбоновой кислоты в сложноэфирную группу). В частности, условия кислотной этерификации включают любые подходящие условия реакции, которые превращают карбоновую кислоту Формулы 6 в сложный эфир Формулы 4. В некоторых вариантах осуществления условия этерификации, катализируемые кислотой, включают присутствие кислоты и метильного источника, так что образуется метиловый эфир (т.е. представляет собой -CH₃). В одном примере источник метила представляет собой метанол. То есть реакцию

проводят в метаноле. В некоторых вариантах реализации условия этерификации, катализируемые кислотой, включают кислоту и метанол. В некоторых вариантах осуществления условия кислотного катализируемой этерификации включают присутствие кислоты и этилового источника, такого как этанол, с образованием этилового эфира (то есть, R⁶ представляет собой -CH₂CH₃). В некоторых вариантах реализации изобретения условия кислотного катализируемой этерификации включают присутствие кислоты и бензильного источника, такого как бензиловый спирт, с образованием бензилового сложного эфира (то есть, R⁶ представляет собой бензил).

Реагент, используемый в условиях кислотного катализируемой этерификации, включает любой реагент, который катализирует/стимулирует реакцию с образованием сложноэфирной группы. В некоторых вариантах реализации реагент представляет собой кислоту, например, выбранную из хлористого водорода и/или сульфоновой кислоты. В других примерах реагент выбран из хлористого водорода, метанольного хлористого водорода, метансульфоновой кислоты, серной кислоты, тионилхлорида, п-толуолсульфоновой кислоты, ацетилхлорида, триметилсилилхлорида и оксалилхлорида. В одном примере реагент представляет собой хлористый водород. В одном примере реагент представляет собой тионилхлорид. В одном примере реагент представляет собой метансульфоновую кислоту. В одном примере реагент представляет собой оксалилхлорид. В одном примере реагент представляет собой триметилсилилхлорид. В одном примере кислота представляет собой ацетилхлорид. В одном примере кислота представляет собой серную кислоту. В некоторых вариантах реализации реагент присутствует в количестве по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2, по меньшей мере около 3, по меньшей мере около 4, по меньшей мере около 5, по меньшей мере около 6, по меньшей мере около 7, по меньшей мере около 8, по меньшей мере около 9 или по меньшей мере около 10 эквивалентов по отношению к молярному количеству соединения Формулы 6. В некоторых вариантах реализации реагент присутствует в количестве менее чем около 9, менее чем около 8, менее чем около 7, менее чем около 6, менее чем около 5 или менее чем около 4 эквивалентов по отношению к молярному количеству соединения Формулы 6. В некоторых вариантах реализации реагент присутствует в диапазоне, обеспечиваемом любыми двумя из вышеуказанных верхних и/или нижних количеств реагента, например, от 1 до 10, от 2 до 8 или от 3 до 6.

В некоторых вариантах реализации кислота присутствует в концентрации менее чем около 10 N, 9 N, 8 N, 7 N, 6 N, 5 N или 4 N. В некоторых вариантах реализации

кислота присутствует в концентрации по меньшей мере около 1 N, 2 N, 3 N, 4 N или 5 N. В некоторых вариантах реализации кислота присутствует в диапазоне концентраций, обеспечиваемом любыми двумя из верхних и/или нижних значений, например, от около 1 N до 10 N, от около 2 N до 9 N или от около 3 N до 6 N.

В зависимости от используемого реагента может быть предпочтительным свести к минимуму количество воды, присутствующей в процессе. То есть восстановление воды, присутствующей в способе, может привести к сокращению времени реакции и/или большему превращению в сложноэфирный продукт Формулы 4.

Опять же, как будет понятно специалисту в данной области техники, может потребоваться применение тепла для облегчения реакции. Необходимое количество тепла может зависеть от растворителя, в котором проводят реакцию, как описано выше. В одном примере способ получения соединения Формулы 4 осуществляют в присутствии тепла. В некоторых вариантах реализации способ осуществляют при температуре от около 10°C до 100°C, от 20°C до 90°C, от 30°C до 80°C, от около 40°C до 70°C или от около 50°C до 60°C. В одном примере способ получения сложноэфирного продукта Формулы 4 осуществляют при температуре от около 50°C до 65°C.

Соединение Формулы 4 может быть образовано в виде соли. Природа соли, образующейся в процессе, будет зависеть от реагентов, используемых в кислотно-катализируемой этерификации, как будет понятно специалисту в данной области техники. В одном примере соединение Формулы 4 образовано в виде гидрохлоридной соли. Этерифицированный продукт, соединение Формулы 4, может быть выделен перед последующей реакцией. В одном примере соединение Формулы 4 выделяют перед следующей реакцией. Альтернативно, этерифицированный продукт, соединение Формулы 4, может вступать в реакцию в последующей реакции без выделения и/или очистки (т.е. вступать в реакцию *in situ*). В одном примере этерифицированный продукт, соединение Формулы 4, подвергают взаимодействию в последующей реакции без выделения и/или очистки.

Соединение Формулы 4 может быть получено в виде соли, выделенной в кристаллической форме. В одном примере соединение Формулы 4 выделяют в виде кристаллической соли соляной кислоты. В одном примере соединение Формулы 4 выделяют в виде кристаллической мезилатной соли. В одном примере соединение Формулы 4 выделяют в виде кристаллической сульфатной соли.

В альтернативном варианте соединение Формулы 4 может быть экстрагировано в виде свободного основания сложного эфира из водного основного раствора в органический растворитель. В одном примере соединение Формулы 4 экстрагируют в виде свободного основания метилового эфира из водного раствора карбоната калия (K_2CO_3) в органический растворитель. В другом примере соединение Формулы 4 экстрагируют в виде свободного основания метилового эфира из водного раствора карбоната калия в растворитель метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ).

Когда сложноэфирное соединение Формулы 4 экстрагируют в виде свободного основания в растворитель, может быть предпочтительным свести к минимуму количество воды, присутствующей в растворе, перед его использованием в амидном связывании соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5. В некоторых вариантах реализации вода, полученная в качестве побочного продукта, азеотропно высушивается. В одном примере содержание воды в растворе соединения Формулы 4 в виде свободного основания сложного эфира восстанавливают до низких уровней путем азеотропной сушки.

В некоторых вариантах реализации содержание воды в экстрагированном растворе после получения соединения Формулы 4 (масс.% от общего раствора) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01. В другом примере содержание воды в экстрагированном растворе после получения соединения формулы 4 (масс.% от общего раствора) составляет менее около 1 масс.%. В некоторых вариантах реализации содержание воды в твердых веществах после удаления растворителя при получении соединения Формулы 4 (масс.% от общего количества твердых веществ) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01. В некоторых вариантах реализации содержание воды в твердых веществах после выделения или очистки при получении соединения Формулы 4 (масс.% от общего количества твердых веществ) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01.

Когда соединение Формулы 4 экстрагируют в виде свободного основания сложного эфира в растворитель, может быть предпочтительным свести к минимуму реакционный растворитель, оставшийся в растворе, перед его использованием в амидном связывании соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5. В некоторых вариантах реализации изобретения остаточный реакционный растворитель подвергают азеотропной сушке. В одном примере содержание реакционного растворителя в

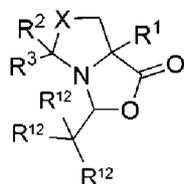
растворе соединения Формулы 4 в виде свободного основания сложного эфира восстанавливают до низких уровней путем азеотропной сушки.

В некоторых вариантах реализации реакционный растворитель в экстрагированном растворе после получения соединения Формулы 4 (масс.% от общего раствора) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01. В одном примере реакционный растворитель в экстрагированном растворе после получения соединения Формулы 4 (масс.% от общего раствора) составляет менее чем около 0,5 масс.%. В некоторых вариантах реализации реакционный растворитель в твердых веществах после удаления растворителя при получении соединения Формулы 4 (масс.% от общего количества твердых веществ) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01. В некоторых вариантах реализации реакционный растворитель в твердых веществах после выделения или очистки при получении соединения Формулы 4 (масс.% от общего количества твердых веществ) составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 или 0,01. В одном примере реакционный растворитель представляет собой метанол.

В других вариантах реализации изобретения предлагается один или более способов получения соединения Формулы 1 из любого одного или более из вышеуказанных аспектов, вариантов реализации изобретения или их примеров. В других вариантах реализации предложено соединение Формулы 1 или Формулы 4, полученное по любому одному или более способам, описанным в вышеприведенных аспектах, вариантах реализации или их примерах.

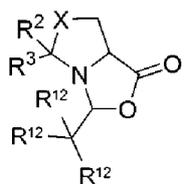
Синтез соединения Формулы 7

В другом аспекте или варианте реализации предложен способ получения соединения Формулы 7:



Формула 7;

включающий приведение в контакт соединения Формулы 8:



Формула 8;

с соединением Формулы 9:



Формула 9.

В некоторых вариантах реализации X выбран из CR^7R^8 , NR^7 , O и S или в соответствии с любыми их вариантами реализации или примерами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и алкила или в соответствии с любыми их вариантами реализации или примерами, описанными в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации каждый R^2 и R^3 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N^{R^9}R^{10}$ и $-CNR^9$, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из алкила и алкенила. В некоторых вариантах реализации R^1 независимо выбран из C_{1-8} алкила и C_{2-8} алкенила. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из алкенильной группы. В одном примере R^1 представляет собой метильную группу. В одном примере R^1 представляет собой аллильную группу.

В некоторых вариантах реализации R^{12} выбран из хлора и метила ($-CH_3$). В одном примере R^{12} представляет собой хлор. В одном примере R^{12} представляет собой метил ($-CH_3$).

В некоторых вариантах реализации Z представляет собой уходящую группу. Подходящие уходящие группы включают, но не ограничиваются ими, галогены. В одном примере Z представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации Z

выбран из йода, брома и хлора. В одном примере Z представляет собой йод. В одном примере Z представляет собой бром. В одном примере Z представляет собой хлор.

В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 7 происходит в присутствии сильного основания. Как будет понятно специалисту в данной области техники, сильное основание будет полностью диссоциировать в водном растворе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой основания Льюиса и любую их комбинацию. Такие основания также могут называться «супероснованиями». Примеры оснований Льюиса включают, но не ограничиваются ими, диизопропиламид лития (LDA), *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), диэтиламин лития (LDEA), амид натрия (NaNH₂), гидрид натрия (NaH) и бис(триметилсилил)амид лития (гексаметилдисилазид лития или LiHMDS). В некоторых вариантах осуществления сильное основание выбрано из диизопропиламида лития (LDA) и *n*-бутиллития (*n*-BuLi). В одном примере сильное основание представляет собой диизопропиламид лития (LDA). В одном примере сильное основание представляет собой *n*-бутиллитий (*n*-BuLi).

В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 7 осуществляют в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 7 осуществляют в полярном апротонном растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 7 осуществляют в неполярном эфирном растворителе. Примеры полярных апротонных растворителей включают, но не ограничиваются ими, простые эфиры, сульфоксиды, амиды, амины, мочевины и их комбинации. Примеры полярных и неполярных простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE), диэтиловый эфир, диметилловый эфир, 1,4-диоксан, бис(2-метоксиэтил) эфир (диглим), 1,2-диметоксиэтан (DME или моноглим), 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, 1,1-диэтоксипропан, изопропиловый эфир, циклопентилметилловый эфир (CPME), анизол (метоксибензол), метилтетрагидрофуран (MeTHF) и тетрагидрофуран (THF) и их комбинации. Примеры сульфоксидов включают, но не ограничиваются ими, диметилсульфоксид (DMSO). Примеры амидов включают, но не ограничиваются ими, формамид, *N,N*-диметилацетамид, *N,N*-диметилформамид (DMF) и их комбинации. Примеры аминов включают, но не ограничиваются ими, аммиак, тетраметилэтилендиамин (TMEDA) и их комбинации. Примеры мочевины включают, но не ограничиваются ими, *N,N*-диметилпропиленмочевину (DMPU). В некоторых вариантах реализации способ

получения соединения Формулы 7 осуществляют в неполярном углеводородном растворителе. В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 7 осуществляют в любой комбинации неполярного простого эфира или углеводородных растворителей. Примеры неполярных углеводородных растворителей включают, но не ограничиваются ими, алканы, циклоалканы и ароматические углеводороды. Примеры алканов включают, но не ограничиваются ими, пентаны, гексаны, гептаны, изооктаны и их комбинации. Примеры циклоалканов включают, но не ограничиваются ими, циклогексан, метилциклогексан и их комбинации. Примеры ароматических углеводородов включают, но не ограничиваются ими, бензол, этилбензол, толуол, м-ксилол (м-диметилбензол), кумен (изопропилбензол) и их комбинации. В одном примере ароматический углеводородный растворитель представляет собой этилбензол. В одном примере углеводородный растворитель представляет собой комбинацию гексанов и этилбензола. В одном примере углеводородный растворитель представляет собой комбинацию гептана, этилбензола и тетрагидрофурана (ТНФ). В одном примере эфирный растворитель представляет собой тетрагидрофуран (ТНФ).

Для дальнейшего уменьшения введения примесей реакцию можно проводить при пониженной температуре (т.е. температуре ниже комнатной температуры). В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 7 проводят при пониженной температуре. В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 7 осуществляют в диапазоне температур от около -90°C до около 0°C , от -80°C до около -5°C , от -70°C до около -10°C , от около -50°C до около -20°C или от около -40°C до около -30°C . В одном примере способ получения соединения Формулы 7 осуществляют в диапазоне температур от около -40°C до около -30°C . В некоторых вариантах осуществления реакция включает депротонирование, а затем алкилирование, при этом депротонирование проводят при температуре от около -90°C до около -40°C , от около -85°C до около -50°C или от около -80°C до около -65°C , а алкилирование проводят при температуре от около -90°C до около 0°C или от около -70°C до -5°C .

В других вариантах реализации изобретения предлагается один или более способов получения соединения Формулы 1 из любого одного или более из вышеуказанных аспектов, вариантов реализации изобретения или их примеров. В других вариантах реализации предложено соединение Формулы 1 или Формулы 7, полученное по любому одному или более способам, описанным в вышеприведенных

аспектах, вариантах реализации или их примерах.

Общий синтез бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1

В настоящем документе представлен пример общего способа получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как показано на Схеме 3 ниже:

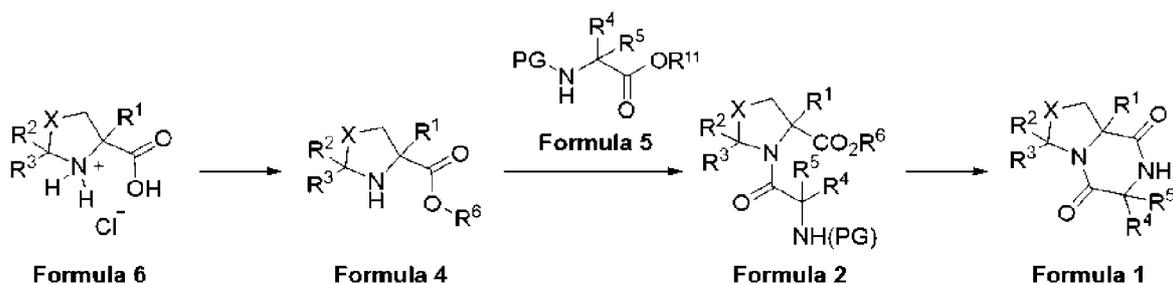
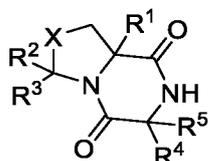


Схема 3. Иллюстративный способ получения бициклических глицин-пролиновых соединений Формулы 1, включая cG-2-AllylP.

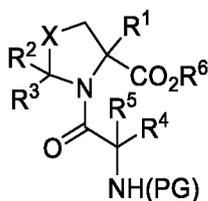
Соответственно, в некоторых вариантах реализации предложен способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1:



Формула 1;

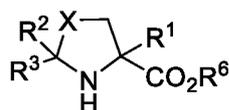
включающий этапы:

i) получение соединения Формулы 2 в соответствии с любыми вариантами реализации или его примерами, как описано в настоящем документе:



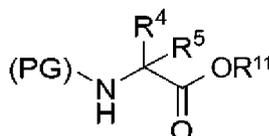
Формула 2;

включающий приведение в контакт соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

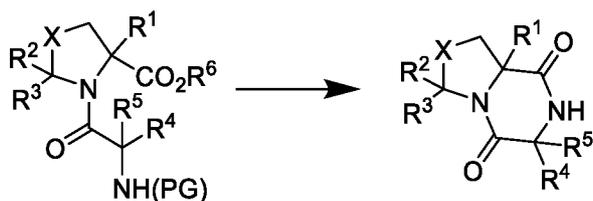
с соединением Формулы 5:



Формула 5;

в условиях амидного соединения; и

ii) проведение иницированной основанием реакции циклизации соединения Формулы 2 с образованием соединения формулы 1 в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:



Формула 2

Формула 1

где

X выбран из CR^7R^8 , NR^7 , O и S;

Каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и алкила;

Каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членногетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)^{R^9}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$, или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл; и каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила;

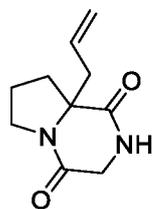
R^6 выбран из алкила, арила и алкиларила;

PG представляет собой аминозащитную группу;

R^{11} выбран из водорода и AG; и

AG является активирующей группой.

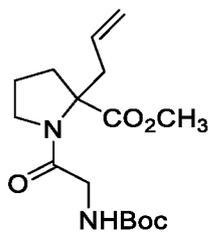
В некоторых вариантах реализации изобретения также предложен способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1a:



Формула 1a;

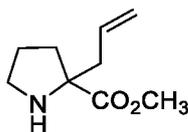
включающий этапы:

i) получение соединения Формулы 2a в соответствии с любыми вариантами реализации или его примерами, как описано в настоящем документе:



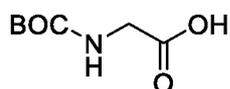
Формула 2a;

включающий приведение в контакт соединения Формулы 4a или его соли:



Формула 4a;

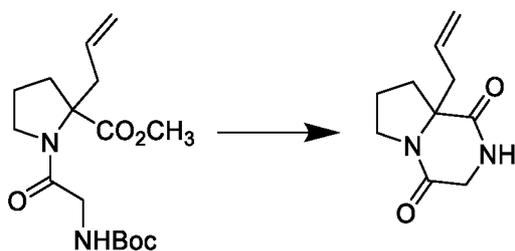
с соединением Формулы 5a:



Формула 5a;

в условиях амидного соединения; и

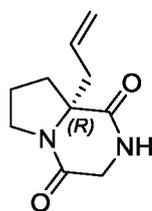
ii) проведение реакции циклизации соединения формулы 2а, инициированной основанием, с образованием соединения Формулы 1а в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:



Формула 2а

Формула 1а.

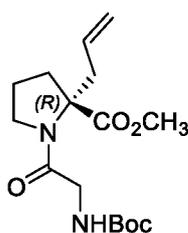
В некоторых вариантах реализации изобретения также предложен способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1а(R):



Формула 1а(R);

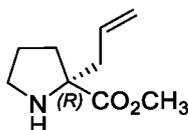
включающий этапы:

i) получение соединения Формулы 2а(R) в соответствии с любыми вариантами реализации или его примерами, как описано в настоящем документе:



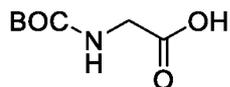
Формула 2а(R);

включающий приведение в контакт соединения формулы 4а(R) или его соли:



Формула 4а(R);

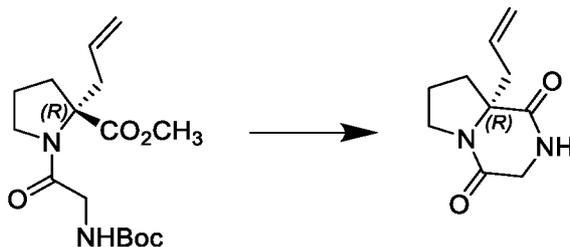
с соединением Формулы 5а:



Формула 5а;

в условиях амидного соединения; и

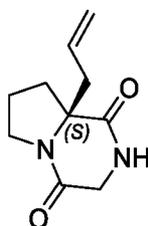
ii) проведение иницированной основанием реакции циклизации соединения Формулы 2а(R) с образованием соединения Формулы 1а(R) в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:



Формула 2а(R)

Формула 1а(R).

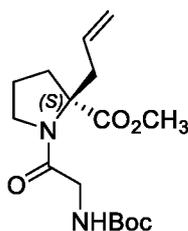
В некоторых вариантах реализации изобретения также предложен способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1а(S):



Формула 1а(S);

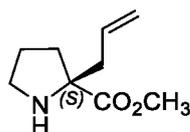
включающий этапы:

i) получение соединения Формулы 2а(S) в соответствии с любыми вариантами реализации или его примерами, как описано в настоящем документе:



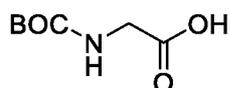
Формула 2а(S);

включающий приведение в контакт соединения Формулы 4a(S) или его соли:



Формула 4a(S);

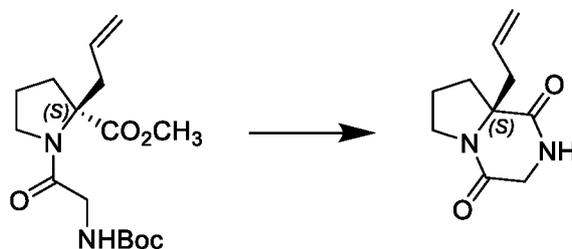
с соединением Формулы 5a:



Формула 5a;

в условиях амидного соединения; и

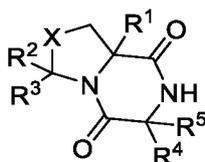
ii) проведение иницированной основанием реакции циклизации соединения Формулы 2a(S) с образованием соединения Формулы 1a(S) в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:



Формула 2a(S)

Формула 1a(S).

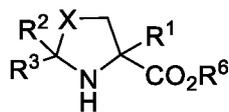
В некоторых вариантах реализации предложен способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1:



Формула 1;

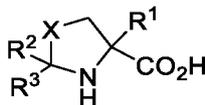
включающий этапы:

i) получение соединения Формулы 4 или его соли в соответствии с любыми вариантами реализации или его примерами, как описано в настоящем документе:



Формула 4;

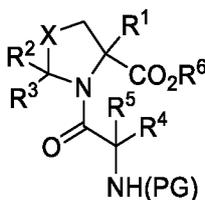
включающий приведение в контакт соединения Формулы 6 или его соли:



Формула 6;

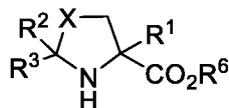
в условиях кислотно-катализируемой этерификации;

ii) получение соединения Формулы 2 в соответствии с любыми вариантами реализации или его примерами, как описано в настоящем документе:



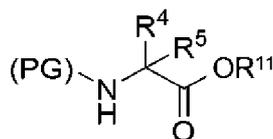
Формула 2;

включающий приведение в контакт соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

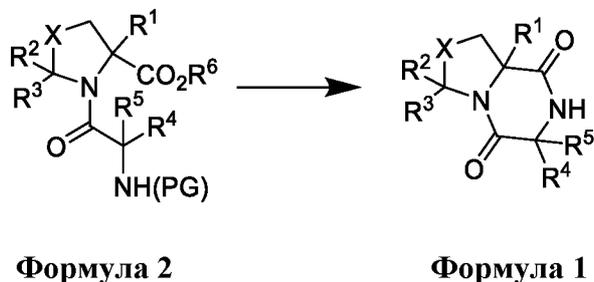
с соединением Формулы 5:



Формула 5;

в условиях амидного соединения; и

iii) проведение иницированной основанием реакции циклизации соединения Формулы 2 с образованием соединения Формулы 1 в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:



где

X выбран из CR^7R^8 , NR^7 , O и S;

Каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и алкила;

Каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членногогетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)^{R^9}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$, или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл; и каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила;

R^6 выбран из алкила, арила и алкиларила;

PG представляет собой аминозащитную группу;

R^{11} выбран из водорода и AG.

Следует понимать, что вышеуказанный способ получения соединения Формулы 1 также может быть предложен для получения любого стереоизомерного соединения Формулы 1 с использованием подходящего стереоизомерного соединения любой из Формулы 6, Формулы 5, Формулы 4 и Формулы 2 в соответствии с любыми их вариантами реализации или примерами, описанными в настоящем документе.

Процесс масштабирования

Способ, описанный в настоящем документе, обеспечивает масштабируемый путь синтеза для получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1. Способ, описанный в настоящем документе, например, по сравнению со способом,

описанным в международной патентной заявке WO2005023815, может обеспечить повышенный общий выход и чистоту соединения Формулы 1 в масштабируемых условиях реакции.

В некоторых вариантах осуществления способ проводят в небольших масштабах (например, в масштабе от 20 мг до 1 грамма), которые подходят для целей исследований и разработок. Однако в некоторых других вариантах осуществления способ проводят в крупномасштабных масштабах (например, от 1 кг до 500 кг), которые подходят для производственных целей. Синтез или одна или более его стадий могут происходить в виде процесса периодического типа.

В некоторых вариантах реализации способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 осуществляют с количеством исходного материала соединения Формулы 2, составляющим по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг, по меньшей мере 50 кг, по меньшей мере 75 кг или по меньшей мере 100 кг. То есть способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 происходит на по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг, по меньшей мере 50 кг, по меньшей мере 75 кг или по меньшей мере 100 кг. В одном примере способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1a происходит на по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг, по меньшей мере 50 кг, по меньшей мере 75 кг или по меньшей мере 100 кг. В одном примере способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1a(R) происходит на по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг, по меньшей мере 50 кг, по меньшей мере 75 кг или по меньшей мере 100 кг. В одном примере способ получения соединения Формулы 2 происходит с количеством исходного материала соединения формулы 4, составляющим по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 20 кг, по меньшей мере 30 кг или по меньшей мере 40 кг. В одном примере способ получения соединения Формулы 4 происходит с количеством исходного материала соединения формулы 6,

составляющим по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг или по меньшей мере 50 кг.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает молярное превращение соединения Формулы 2 в бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1, составляющее по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98%, как измерено с помощью ВЭЖХ. Следует понимать, что превращение реакции может быть измерено в любой момент во время реакции с помощью любой подходящей методики, такой как ТСХ или ВЭЖХ. Как правило, аликвоту реакционной смеси подвергают ВЭЖХ, где соответствующие пики компонентов идентифицируют и интегрируют относительно друг друга. В некоторых вариантах реализации способ реакции циклизации соединения Формулы 2 с образованием защищенного бициклического соединения Формулы 3, а затем удаления защитной группы из соединения Формулы 3 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, обеспечивает молярное превращение соединения Формулы 2 в соединение Формулы 1 по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98%, как измерено с помощью ВЭЖХ.

В данном контексте термин «выход» будет пониматься как означающий количество неочищенного или очищенного соединения, полученного в результате реакции, измеренное в процентах от теоретического выхода соединения в этой реакции, как будет понятно специалисту в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации указанный способ обеспечивает выход бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, составляющий по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%, как определено из соединения исходного материала Формулы 2. То есть, в некоторых вариантах реализации изобретения процесс реакции циклизации соединения Формулы 2 с образованием защищенного бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 3, а затем удаление защитной группы из соединения Формулы 3 с образованием бициклического глицин-

пролинового соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, обеспечивает по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% выход бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1. В некоторых вариантах реализации способ приведения в контакт соединения Формулы 2 с образованием циклического соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, может обеспечивать от около 50% до 95%, от около 70% до 95% или от около 80% до 95% выхода бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1.

В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе способ обеспечивает бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 высокой чистоты. Как будет понятно специалисту в данной области техники, чистота является мерой, независимой от выхода. То есть соединение может иметь высокую чистоту, хотя и низкий выход. В данном контексте термин «высокая чистота» относится по меньшей мере к 80% полученного в конечном итоге материала, представляющего собой желаемое соединение (например, Формулу 1), которое может быть измерено, например, методами ВЭЖХ. Чистота соединения может быть измерена на основе неочищенной реакционной смеси, продукта, выделенного из реакционной смеси (т. е. после обработки реакции), или очищенного продукта (т. е. после хроматографии, перекристаллизации и т. д.).

В некоторых вариантах реализации способ приведения в контакт соединения Формулы 2 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, обеспечивает бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 с по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8% или по меньшей мере 99,9% чистотой. Кристаллизация может обеспечить чистоту около 100%. В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 2 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, обеспечивает бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 с по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8% или по меньшей мере 99,9% чистотой продукта в неочищенной реакционной смеси. В одном примере способ

приведения в контакт соединения Формулы 2 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, обеспечивает бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 99,5%, по меньшей мере на 99,8% или по меньшей мере на 99,9% чистоты продукта, выделенного из реакционной смеси (то есть, после обработки реакции). В одном примере способ приведения в контакт соединения Формулы 2 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, обеспечивает бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 после очистки с чистотой по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100%. В одном примере процесс взаимодействия соединения Формулы 2 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, обеспечивает бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 после перекристаллизации с по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой. В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 2 с образованием бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 1 после колоночной хроматографии с по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой.

В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 осуществляют с количеством исходного материала соединения Формулы 4, составляющим по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 20 кг, по меньшей мере 30 кг или по меньшей мере 40 кг. То есть процесс получения амидного соединения Формулы 2 происходит на по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 20 кг, по меньшей мере 30 кг или по меньшей мере 40 кг. В одном примере способ получения

соединения Формулы 2 происходит на по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 20 кг, по меньшей мере 30 кг или по меньшей мере 40 кг. В одном примере способ получения амидного соединения Формулы 2 происходит с количеством исходного материала соединения Формулы 4, составляющим по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 20 кг, по меньшей мере 30 кг или по меньшей мере 40 кг.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает молярное превращение соединения Формулы 4 в соединение Формулы 2, составляющее по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%, как измерено с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации способ получения амидного соединения Формулы 2 обеспечивает превращение соединения Формулы 4 в соединение Формулы 2 на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%, как измерено с помощью ВЭЖХ.

В некоторых вариантах реализации указанный способ обеспечивает выход соединения Формулы 2, составляющий по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98%, как определено из соединения Формулы 4 или исходных материалов Формулы 5. То есть, в некоторых вариантах реализации способ взаимодействия соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает выход соединения Формулы 2 по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98%. В некоторых вариантах реализации способ взаимодействия соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает выход соединения Формулы 2 от около 30% до 100%, от около 50% до 99% или от около 70% до 99%.

В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе способ обеспечивает соединение Формулы 2 высокой чистоты. В некоторых вариантах реализации способ взаимодействия соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 2 с по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой. В одном примере способ взаимодействия соединения формулы 4 с соединением формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение формулы 2 с по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой продукта в неочищенной реакционной смеси. В одном примере способ приведения в контакт соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает чистоту соединения Формулы 2 по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или 100% продукта, выделенного из реакционной смеси (то есть, после обработки реакции). В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 2 с по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой после очистки. В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 2 с по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой после перекристаллизации. В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 4 с соединением Формулы 5 в условиях амидного связывания с образованием соединения

Формулы 2, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 2 с по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% чистотой после колоночной хроматографии.

В некоторых вариантах реализации способ получения соединения Формулы 4 происходит с количеством исходного материала соединения Формулы 6, составляющим по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг или по меньшей мере 50 кг. То есть процесс получения соединения Формулы 4 происходит на по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг или по меньшей мере 50 кг. В одном примере способ получения соединения Формулы 4 происходит с количеством исходного материала соединения формулы 6, составляющим по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 50 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг или по меньшей мере 50 кг.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает молярное превращение соединения Формулы 6 в соединение Формулы 4, составляющее по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%, как измерено с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации способ взаимодействия соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4 обеспечивает превращение соединения Формулы 6 в соединение Формулы 4 по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%, как измерено с помощью ВЭЖХ.

В некоторых вариантах реализации указанный способ обеспечивает выход соединения Формулы 4, составляющий по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%, как определено из соединения исходного материала Формулы 6. То есть, в некоторых вариантах реализации способ приведения в контакт соединения Формулы 6 в условиях

кисотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, как описано в настоящем документе, обеспечивает выход соединения Формулы 4 по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах реализации способ приведения в контакт соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, как описано в настоящем документе, обеспечивает выход соединения Формулы 4 от около 30% до 100%, от около 50% до 99% или от около 70% до 98%.

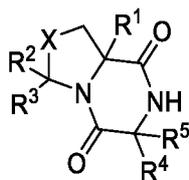
В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе способ обеспечивает соединение Формулы 4 высокой чистоты. В некоторых вариантах реализации способ приведения в контакт соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 4 с по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой. В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, как описано в настоящем документе, обеспечивает чистоту соединения Формулы 4 по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 99,5%, по меньшей мере на 99,8% или по меньшей мере на 99,9% продукта в неочищенной реакционной смеси. В одном примере способ приведения в контакт соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, описанного в настоящем документе, обеспечивает чистоту соединения Формулы 4 по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 99,5%, по меньшей мере на 99,8% или по меньшей мере на 99,9% продукта, выделенного из реакционной смеси (то есть, после обработки реакции). В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 4

с по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой после очистки. В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 4 с по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой после перекристаллизации. В одном примере способ взаимодействия соединения Формулы 6 в условиях кислотно-катализируемой этерификации с образованием соединения Формулы 4, как описано в настоящем документе, обеспечивает соединение Формулы 4 с по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,9% или 100% чистотой после колоночной хроматографии.

В некоторых вариантах реализации изобретения общий процесс синтеза бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 из соединения Формулы 6 (т.е. превращение Формулы 6 в Формулу 4 в Формулу 2 в Формулу 1) обеспечивает общий выход от около 20% до около 95%, от около 30% до около 90%, от около 40% до около 85% или от около 60% до около 80%. В одном примере способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1 из соединения Формулы 6 обеспечивает общий выход по меньшей мере около 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

Соединения

В некоторых вариантах реализации предложено бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1:

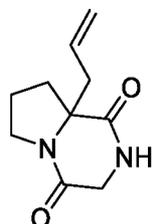


Формула 1;

где каждый из X, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ является таким, как описано в настоящем

документе, полученным любым одним или более из способов, описанных в настоящем документе.

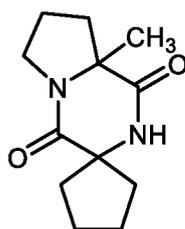
В некоторых вариантах реализации предложено бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a:



Формула 1a;

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

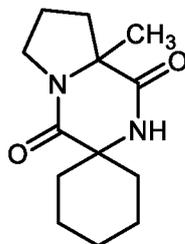
В некоторых вариантах реализации предложено бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1b:



Формула 1b;

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации предложено бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1c:

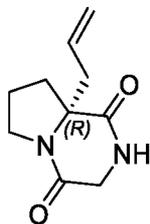


Формула 1c;

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в

настоящем документе.

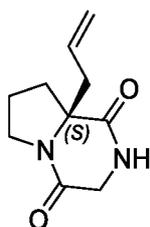
В некоторых вариантах реализации предложено бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a(R):



Формула 1a(R);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

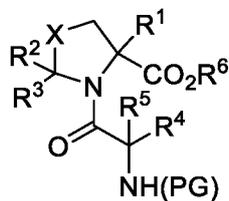
В некоторых вариантах реализации предложено бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a(S):



Формула 1a(S);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

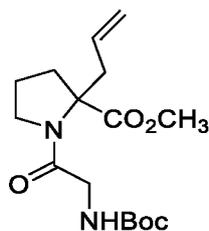
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 2:



Формула 2;

где X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и PG являются такими, как описано в настоящем документе, получены любым одним или более способами, описанными в настоящем документе.

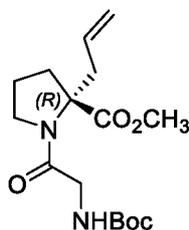
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 2a:



Формула 2a;

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

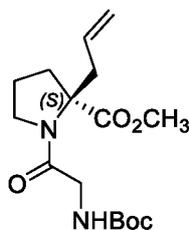
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 2a(R):



Формула 2a(R);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

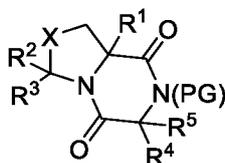
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 2a(S):



Формула 2a(S);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

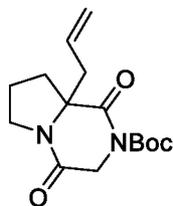
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 3:



Формула 3;

где X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и PG являются такими, как описано в настоящем документе, получены любым одним или более способами, описанными в настоящем документе.

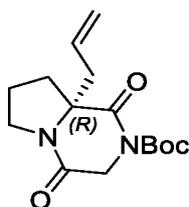
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 3а:



Формула 3а;

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

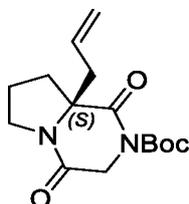
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 3а(R):



Формула 3а(R);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

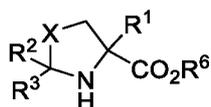
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 3а(S):



Формула 3а(S);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

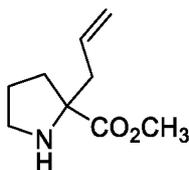
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 4 или его соль:



Формула 4;

где каждый из X, R¹, R², R³, и R⁶ является таким, как описано в настоящем документе, полученным любым одним или более из способов, описанных в настоящем документе.

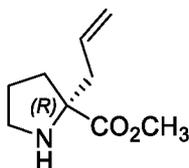
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 4а или его соль:



Формула 4а;

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

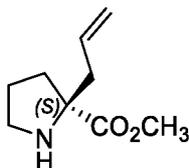
В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 4а(R) или его соль:



Формула 4а(R);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы 4а(S):



Формула 4а(S);

полученное любым одним или большим количеством способов, описанных в настоящем документе.

Композиции

Хотя в некоторых вариантах реализации соединение Формулы 1 или его соль можно вводить отдельно, его более типично вводят как часть фармацевтической композиции или состава. Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы 1 или его соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция содержит один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, носителей или вспомогательных веществ (в совокупности называемых в настоящем документе «вспомогательными веществами»).

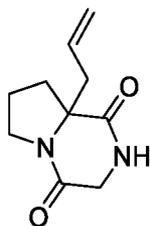
В настоящем изобретении также предложены фармацевтические составы или композиции, как для ветеринарного, так и для медицинского применения у человека, которые содержат соединения Формулы 1 по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, любые другие терапевтические ингредиенты, стабилизаторы или тому подобное. Носитель(и) должен быть фармацевтически приемлемым в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не должен быть чрезмерно вредным для его реципиента.

Фармацевтические составы могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Все способы включают стадию приведения соединения Формулы 1 или его соли в ассоциацию со вспомогательным веществом, которое представляет собой один или более необходимых ингредиентов. Как правило, составы получают путем равномерного и тесного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или обоими, а затем, при необходимости, формования продукта в желаемый состав.

Таблетка может быть изготовлена, например, путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующим, смазывающим веществом, инертным разбавителем, смазывающим, поверхностно-активным или диспергирующим агентом.

Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине для смешивания порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты оболочкой или иметь риску и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное, пульсирующее или контролируемое высвобождение соединения Формулы 1. Соединение Формулы 1 можно, например, вводить в форме, подходящей для немедленного высвобождения или контролируемого высвобождения. Немедленное высвобождение или контролируемое высвобождение может быть достигнуто путем применения подходящих фармацевтических композиций, содержащих соединение Формулы 1, или, в частности, в случае контролируемого высвобождения, путем применения устройств, таких как подкожные имплантаты или осмотические насосы. Соединение Формулы 1 также можно вводить липосомально.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a и одно или более вспомогательных веществ в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:

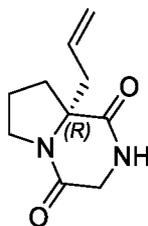


Формула 1a;

где любые примеси, если они присутствуют, находятся в количестве (масс.% от количества соединения Формулы 1a) менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001, 0,0005 или 0,0001. Композиция может быть по существу свободной от любых примесей. Примеси могут быть выбраны из любого одного или более побочных продуктов или реагентов, используемых в способах, описанных в настоящем документе. Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию, содержащую одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, описанными в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a(R) и одно или более

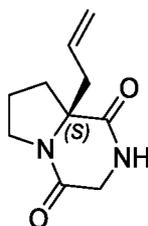
вспомогательных веществ в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:



Формула 1a(R);

где любые примеси, если они присутствуют, находятся в количестве (масс.% от количества соединения формулы 1a(R)) менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001, 0,0005 или 0,0001. Композиция может быть по существу свободной от любых примесей. Примеси могут быть выбраны из любого одного или более побочных продуктов или реагентов, используемых в способах, описанных в настоящем документе. Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию, содержащую одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, описанными в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a(S) и одно или более вспомогательных веществ в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, как описано в настоящем документе:



Формула 1a(S);

где любые примеси, если они присутствуют, находятся в количестве (масс.% от количества соединения формулы 1a(S)) менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001, 0,0005 или 0,0001. Композиция может быть по существу свободной от любых примесей. Примеси могут быть выбраны из любого одного или более побочных продуктов или реагентов, используемых в способах, описанных в настоящем документе. Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию, содержащую одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ

в соответствии с любыми вариантами реализации или их примерами, описанными в настоящем документе.

Настоящее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые иллюстрируют некоторые конкретные аспекты настоящего изобретения. Однако следует понимать, что особенность нижеследующего описания настоящего изобретения не заменяет общность предшествующего описания настоящего изобретения.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами. Эти примеры предлагаются только в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Сокращения

API	Активный фармацевтический ингредиент
AG	Активирующая группа
Alloc	Аллилоксикарбонильная защитная группа
Aq.	Водный
BOP	Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
BOP-Cl	Хлорид бис(2-оксо-3-оксазолидинил) фосфина
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонильная защитная группа
Brine	Насыщенный водный раствор хлорида натрия
nBuLi	n-Бутил-литий
Cbz	Бензилкарбамат или карбоксибензильная защитная группа
CDI	N,N'-карбонилдиимидазол
COMU	(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфат
CPME	Циклопентилметилловый эфир
DIPA	N,N-диизопропилэтиламин
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	Дициклогексилкарбодиимид
DCM	Дихлорметан

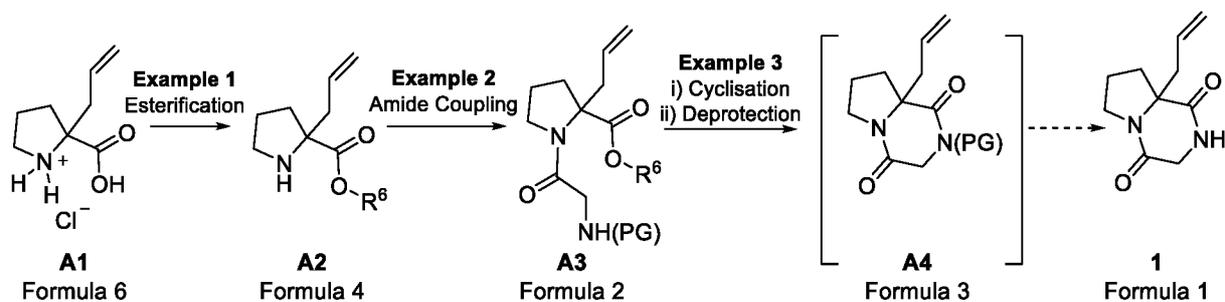
DIC	Диизопропилкарбодиимид
Диоксан	1,4-Диоксан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	Диметиламинопиридин
DMC	Диметилкарбонат
DME	Диметоксиэтан или моноглим
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMPU	<i>N,N</i> -Диметилпропиленмочевина
DMSO	Диметилсульфоксид
DppCl	Хлорид дифенилфосфиновой кислоты
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EDC.HCl	1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид
Eq.	Эквиваленты
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et ₃ N	Триэтиламин
Fmoc	9-флуоренилметилоксикарбонил
Gly	Глицин; Gly-OH
HATU	Гексафторфосфат Азабензотриазол Тетраметил Уроний
HBTU	Бензотриазол- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилмочевины гексафторфосфат
HCl	Хлороводород
HCTU	О-(6-хлорбензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
HDPE	Полиэтилен высокой плотности
HOBT	1-гидроксибензотриазол
НОРО	2-гидроксипиридин- <i>N</i> -оксид
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IBCF	Изобутилхлорформиат
IPA	Изопропиловый спирт или 2-пропанол или <i>i</i> PrOH
<i>i</i> PAC	Изопропилацетат
K ₂ CO ₃	Карбонат калия

KHMDS	Гексаметилдисилазид калия или бис(триметилсилил)амид калия
KOEt	Этоксид калия
KOH	Гидроксид калия
KOMe	метоксид калия
KO ^t Bu	Трет-бутоксид калия
LC	Жидкостная хроматография
LDA	Диизопропиламид лития
LDEA	Диэтиламид лития
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития
MBK	Метилбутилкетон
MeCN	Ацетонитрил
MEK	Метилэтилкетон
MeOAc	Метилацетат
MeOH	Метанол
MeOZ	п-метоксибензилкарбонильная защитная группа
MeTHF	Метилтетрагидрофуран
MIBK	Метилизобутилкетон
MIPK	Метилизопропилкетон
MSA	Метансульфоокислота
MTBE	<i>Трет</i> -бутилметилловый эфир
NaH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Гидрокарбонат натрия
NaHMDS	Гексаметилдисилазид натрия или бис(триметилсилил)амид натрия
NaNH ₂	Амид натрия
NaOEt	Этоксид натрия
NaOH	Натрия гидроксид
NaOMe	Метоксид натрия
NaO ^t Bu	Трет-бутоксид натрия
NaNH ₂	Амид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NMM	<i>N</i> -метилморфолин

NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
PC	Пропиленкарбонат
PG	Защитная группа
PivCl	Пивалоила хлорид
PuAOP	7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат
PuBOP	1H-бензотриазол-1-илокситрипирролидинилгексафторфосфат
PuBrOP	Бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат
кЯМР	Количественная ядерно-магнитно-резонансная спектроскопия
RT	Комнатная температура
SOCl ₂	Тионил хлорид
Su	Сукцинимид
TATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат
TBTU	2-(1H-бензотриазо L-1-ил) -1,1,3,3-тетраметилмочевина тетрафторборат
<i>t</i> -BuOH	трет-бутанол
TCT	Цианурхлорид
THF	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TFA	Трифторуксусная кислота или трифторацетильная защитная группа
TMEDA	Тетраметилэтилендиамин
Tos	<i>p</i> -толуолсульфонильная или <i>p</i> -тозилная защитная группа или <i>para</i> -тозил
Trt	Тритильная защитная группа
TTIP	Тетраизопропоксид титана или изопропоксид титана
T ₃ P	Пропилфосфоновый ангидрид

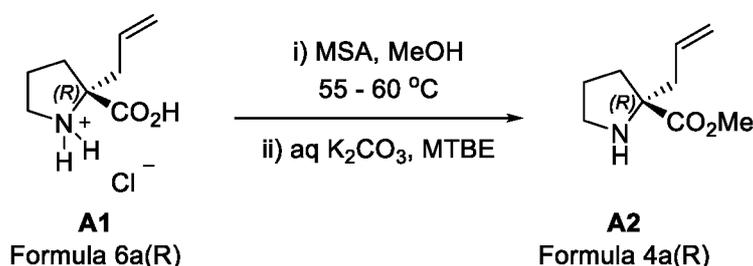
Общий синтез

Неограничивающая иллюстрация общего синтеза, используемого для получения конечного целевого соединения 1 (NNZ-2591) в отношении приведенных ниже примеров и соединений Формул 1-6, представлена следующим образом:



Пример 1: Синтез Соединения A2

Пример 1а: Синтез Соединения A2 с использованием метансульфоновой кислоты



В 1000 л сосуд с инертной атмосферой *посредством* цикла вакуумной продувки азотом загружали **A1** [49,8 кг, 259,8 моль, 1,0 экв.], затем метанол [199 кг L, 251 л, 5,0 об.] и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 минут для растворения твердого вещества. Затем в сосуд загружали метансульфоновую кислоту (50,4 кг, 524 моль, 2,0 экв.) в течение 30 минут, поддерживая температуру смеси ниже 35°C. Затем партию выдерживали при температуре около 58°C в течение 67 часов. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ; через 67 часов, по площади ЖХ %, 0,6% **A1** оставалось по отношению к **A2**.

Реакционную смесь охлаждали до 20°C, а затем концентрировали при пониженном давлении от около 330 л до 105 л, поддерживая температуру содержимого сосуда ниже 50°C.

Смесь охлаждали до 15°C и загружали в емкость воду [50 кг, 50 л; 1,0 об.] в течение 10 минут, поддерживая температуру смеси ≤ 20°C. Затем в сосуд загружали МТВЕ [222 кг, 300 л, 6,0 об.], затем 24 вес. % водного карбоната калия (полученного в отдельном сосуде объемом 400 л путем растворения карбоната калия [72,1 кг, 522 моль] в воде [225 кг, 225 л]), который загружали в течение 2 часов, поддерживая температуру смеси ≤ 20°C, после чего промывали струей воды (25 л, 0,5 об.).

После нагревания до 22°C водную фазу отделяли и экстрагировали МТВЕ [207 кг, 280 л, 5,6 об.], а полученную водную фазу отделяли и снова экстрагировали МТВЕ [222 кг, 300 л, 6,0 об.]. Фазы МТВЕ объединяли и при 22°C промывали водой [100 кг, 100 л, 2,0 об.].

Полученную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, поддерживая температуру смеси $\leq 50^\circ\text{C}$. Смесь охлаждали до 20°C и в емкость загружали МТВЕ [74,1 кг, 100 л, 2,0 об.]. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении от приблизительно 200 л до 95 л, поддерживая температуру смеси $< 50^\circ\text{C}$. Смесь охлаждали до 20°C и отбирали пробы для анализа содержания воды и метанола. Содержание воды определяли титрованием по Карлу-Фишеру как 0,45 вес.%. Содержание метанола определяли с помощью ^1H ЯМР 0,35 вес.%. Раствор переносили в барабан с футеровкой из HDPE с получением **A2** в виде раствора МТВЕ (79,1 кг); вес.% **A2** в растворе определяли с помощью ВЭЖХ. Общая масса раствора составляла 79,1 кг, а вес.% **A2** в растворе составлял 51,1 вес.%. Таким образом, выход чистого **A2** составляет 40,4 кг (91,9%).

Пример 1b: Синтез соединения A2 с использованием ацетилхлорида

Добавление ацетилхлорида (4 экв.) в течение 1 часа к раствору **A1** в метаноле (5 об.) при 0°C и затем нагревание до 50-55°C в течение 18 часов приводило к 88% превращению **A1** в желаемый сложный эфир **A2** (с помощью ВЭЖХ). Таким образом, добавляли еще 2 эквивалента ацетилхлорида (после охлаждения реакционной смеси до 0°C) и выдерживали реакционную смесь при 50-55°C в течение еще 6 часов. Это привело к конверсии в 92%. После охлаждения конечной реакционной смеси до комнатной температуры и концентрирования до 2 объемов раствор азеотропно сушили до 1,5% воды путем перегонки с толуолом (2 × 5 об.), а затем с IPA (2 × 10 об.). Кристаллизация и выделение из 4:1 МТВЕ/IPA (10 об.) обеспечивали соль HCl **A2** с выходом 65%.

Пример 1c: Синтез соединения A2 с использованием триметилсилилхлорида

Добавление триметилсилилхлорида (6 экв.) в течение 15 минут к раствору **A1** в метаноле (10 об.) при 0°C и затем нагревание до 45-50°C в течение 20 часов приводило к 91% превращению **A1** в желаемый сложный эфир **A2** (с помощью ВЭЖХ). Поэтому добавляли еще 1 эквивалент триметилсилилхлорида (после охлаждения реакционной смеси до 5°C) и выдерживали реакционную смесь при 45-50°C в течение еще 20 часов. Это привело к конверсии в 97%. Конечная реакционная смесь в этот момент была

В сосуд емкостью 1000 л загружали НОРО [7,99 кг, 71,5 моль, 0,30 экв.], гидрохлорид EDC [59,4 кг, 310 моль, 1,30 экв.], а затем помещали в инертную атмосферу с помощью вакуумно-азотного цикла продувки перед загрузкой NMP [122 кг, 118 л, 3,0 об.]. Затем в сосуд загружали раствор **A2** в МТВЕ [51,1 вес.%, 78,8 кг, 40,3 кг чистого **A2**, 238 моль, 1,0 экв.], промывку линии МТВЕ [18,5 кг, 13,7 л, 0,30 об.] и DIPEA [46,2 кг, 357 моль, 1,50 экв.].

В отдельный сосуд объемом 400 л загружали **A5** (Woc-Gly-OH) [45,9 кг, 262 моль, 1,1 экв.] и NMP [104 кг, 101 л, 2,5 об.], и полученную смесь переносили из сосуда объемом 400 л в сосуд объемом 1000 л в течение 32 минут, поддерживая температуру смеси $\leq 25^{\circ}\text{C}$. В емкость объемом 400 л промывали струей NMP [15,4 кг, 15,0 л, 0,4 об.], которую затем переносили в емкость объемом 1000 л. Полученную смесь выдерживали при 20°C в течение 15 часов.

Анализ образца реакционной смеси с помощью ВЭЖХ показал, что конверсия была фактически 100%, поскольку количество присутствующего **A2** было ниже предела обнаружения.

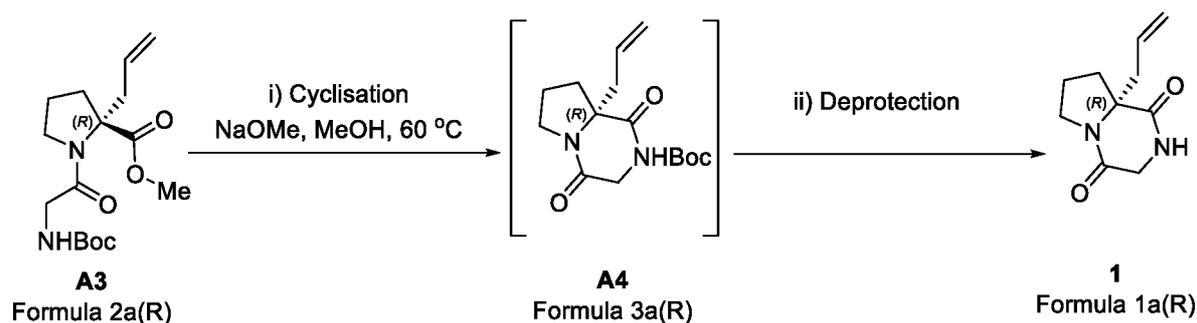
В сосуд загружали МТВЕ [179 кг, 242 л, 6 об.], а затем, поддерживая температуру партии ниже 25°C , загружали 10% вес./вес. раствор лимонной кислоты [7,0 об.], полученный в отдельном сосуде объемом 400 л путем растворения лимонной кислоты [28,3 кг] в очищенной воде [254 кг], в течение 43 минут, после чего промывали струей очищенной воды [22,4 кг, 0,56 об.]. Фазы разделяли и экстрагировали водную фазу дополнительным МТВЕ [212 кг, 287 л, 7 об.]. Объединенные органические фазы промывали 5% вес./вес. раствором бикарбоната натрия [10 об.], полученным в отдельном сосуде объемом 400 л путем растворения бикарбоната натрия [20,2 кг] в воде [383 кг + 25 кг промывание струей] с последующей дополнительной промывкой водой [202 кг, 5,0 об.] Полученную органическую фазу затем концентрировали при пониженном давлении, поддерживая температуру смеси ниже 40°C , от приблизительно 600 л до приблизительно 170 л.

Партию охлаждали и при 20°C раствор высевали с **A3** [17,0 г] с последующей кристаллизацией. Полученную суспензию выдерживали при 20°C при перемешивании в течение 16 часов. н-гептан [331 кг, 484 л, 12 об.] загружали в сосуд в течение 90 минут, и полученную суспензию выдерживали при 20°C в течение еще 1 часа. Затем суспензию концентрировали при пониженном давлении от приблизительно 640 л до приблизительно 240 л, поддерживая температуру смеси $\leq 40^{\circ}\text{C}$. Смесь охлаждали до

20°C, а затем выдерживали при 20°C в течение 18 часов. Сосуд промывали н-гептаном [82,7 кг, 121 л, 3 об.] и промывали осадок на фильтре. Затем осадок на фильтре переносили на лотки и сушили в лотке-сушилке при 30°C и под вакуумом с помощью азотной развертки.

Твердое вещество переносили в кег из HDPE с двойным мешком с получением **A3** в виде белого кристаллического твердого вещества [69,9 кг, чистота 98,7 вес.% методом ВЭЖХ; скорректированный выход 88,8%].

Пример 3: Синтез соединения 1



В 1000 л сосуд загружали **A3** [105 кг, 322 моль, 1,0 экв.], а затем помещали в инертную атмосферу, перед добавлением метанола [415 кг, 524 л, 5,0 об.]. Затем в сосуд загружали раствор метоксида натрия в метаноле [5,4 М, 30 вес.%, 29,0 кг, 8,69 кг вес. % с поправкой; 161 моль, 0,5 экв.] в течение 47 минут, обеспечивая температуру смеси < 25°C, а затем дополнительно метанол [3,1 кг, 3,9 л] в качестве промывки. Реакция циклизации с одним резервуаром образует циклизированное промежуточное соединение **A4** in situ, а также снимает защиту с промежуточного соединения **A4** с образованием конечного целевого соединения **1**. Полученную смесь нагревали до 59°C и выдерживали при перемешивании при 59°C в течение 15 часов с образованием соединения **1** (in situ через промежуточное соединение **A4**). Анализ образца реакционной смеси методом ВЭЖХ показал, что количество оставшегося **A3** составляло 0,1% по площади.

Для гашения и нейтрализации основания в реакции смесь охлаждали до 16°C и в сосуд загружали 6 н HCl в изопропиловом спирте [24,3 кг, 167 моль, 0,52 экв.] в течение 23 минут, обеспечивая температуру смеси < 25°C, а затем метанол [3,1 кг, 3,9 л] в качестве промывки. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении от приблизительно 680 л до приблизительно 158 л, поддерживая температуру смеси ≤ 40°C. Смесь охлаждали до 21°C и загружали изопропилацетат [595 кг, 684 л], и

полученную смесь выдерживали при перемешивании при 20°C в течение 17 часов, а затем отбирали пробы для определения соотношения метанола к изопропилацетату, которое составляло 28,4 мол.% метанола по отношению к изопропилацетату с помощью ¹H ЯМР.

Полученную смесь фильтровали и фильтрат собирали в барабаны. В сосуд загружали изопропилацетат [82,4 кг, 94,8 л, 0,9 об.] и метанол [8,6 кг, 10,9 л, 0,1 об.], которые использовали для промывки сосуда. Смесь выгружали из сосуда, пропускали через фильтр и этот промывочный фильтрат собирали в отдельный барабан.

Растворы взвешивали и анализировали образцы с помощью ВЭЖХ (исходный фильтрат: 8,52 вес.% **1**, общая масса раствора: 685,4 кг; промывочный фильтрат: 4,17 вес.% **1**, общая масса раствора: 116,4 кг).

Растворы объединяли и подвергали серии стадий концентрирования при пониженном давлении, включая посев соединением **1** и выдерживания смеси при 20°C в течение 16 часов. Дальнейшая концентрация сопровождалась выдержкой при 20°C в течение 18 часов в н-гептане и изопропилацетате в соотношении приблизительно 50:50. Содержимое фильтровали и отфильтрованный осадок сушили при 41°C в вакууме с помощью азотной развертки. Твердое вещество переносили в кеги из HDPE с двойным мешком, с получением соединения **1** (NNZ-2591) в виде кристаллического твердого вещества от белого до светло-оранжевого цвета [59,1 кг, чистота 98,7 вес.% (по кЯМР); скорректированный выход 93%]. Продукт дополнительно анализировали для получения 100% э.и. с общим содержанием примесей, определенных с помощью ВЭЖХ около 0,06%.

Пример 4: Синтез соединения 1

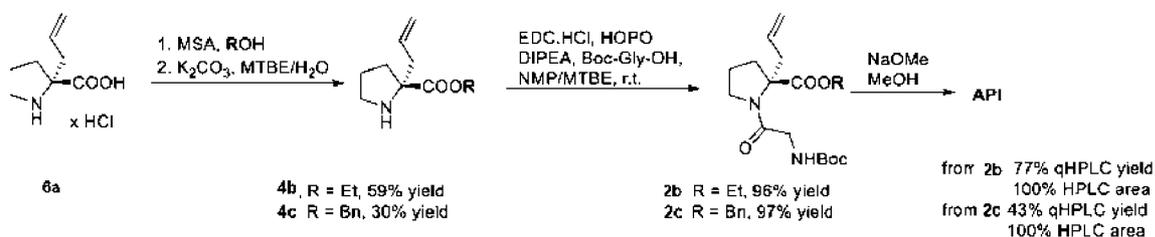
Мелкомасштабную реакцию с поправкой на накипь и после синтеза, описанного в Примере 3, проводили с использованием бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS) в качестве основания и тетрагидрофурана (THF) в качестве растворителя при комнатной температуре в течение 2 часов с получением соединения **1** (NNZ-2591). Конверсия из **A3** в соединение **1** составляла 95%.

Пример 5: Синтез соединения 1

Мелкомасштабную реакцию с поправкой на накипь и после синтеза, описанного в Примере 3, проводили с использованием буюксида калия (KO^tBu) в качестве

основания и тетрагидрофурана (THF) в качестве растворителя, начинали при 0°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 3 часов с получением соединения **1** (NNZ-2591). Конверсия из **A3** в соединение **1** составляла 99%.

Пример 6: Получение сложноэфирных производных Формулы 4



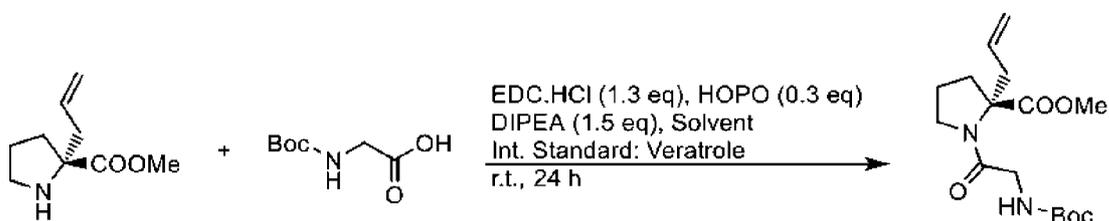
(R)-2-аллилпирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид **6a** (**A1**; 1,0 г, 5,22 ммоль, 1 экв.) помещали во флакон и добавляли указанный спирт (этанол или бензиловый спирт) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 1 минуты (исходный материал полностью растворяли, раствор бледно-коричневого цвета), а затем колбу помещали на ледяную баню. Метансульфоновую кислоту (0,678 мл, 10,44 ммоль, 2 экв.) добавляли по каплям через шприц при охлаждении на ледяной бане. Флакон герметизировали, помещали в нагревательный блок и нагревали до 60°C в течение 72 часов. Использовали процедуру, аналогичную описанной в Примере 1а.

Этиловый эфир **4b** был образован и легко очищен путем обработки с выходом 59%. Это было преобразовано в **2b** с высокими выходами (96%). Затем его превращали в API (**1**, NNZ-2591) с получением выхода кВЭЖХ 77%, со 100% площадью ВЭЖХ.

Очистка бензинового эфира **4c** была более сложной. Соединение **4c** получали после стандартных условий, но присутствовали значительные другие примеси, включая бензиловый спирт. После обработки материал очищали с помощью колоночной хроматографии. Получали **4c** с 30% чистотой. Соединение **4c** превращали в **2c** с использованием стандартных условий амидного связывания, что давало выход 97%. Затем его превращали в API (**1a**, NNZ-2591) с выходом 43% с помощью кВЭЖХ.

Пример 7: Скрининг растворителя для амидного связывания

Для амидного связывания проводили систематический отбор растворителей.



A2, Формула 4a(R) A5, Формула 5a**A3, Формула 2a(R)**

Во флакон загружали (трет-бутоксикарбонил)глицин **A5** (0,057 г, 0,325 ммоль, 1,1 экв.), гидрохлорид EDC (0,074 г, 0,384 ммоль, 1,3 экв.), НОРО (9,9 мг, 0,089 ммоль, 0,3 экв.) и охлаждали на ледяной бане. Также добавляли растворитель (0,4 мл), а затем DIPEA (0,077 мл, 0,443 ммоль, 1,5 экв.).

Вератрол (0,052 мл, 0,405 ммоль, 1,37 экв.) и метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилат (**A2**) (0,050 г, 0,295 ммоль, 1 экв.) растворяли в растворителе (0,4 мл). Этот раствор добавляли к реакционной смеси глицина при охлаждении на ледяной бане. Добавляли дополнительный растворитель (0,2 мл), и полученную суспензию оставляли нагреваться до температуры окружающей среды (22°C) и перемешивали в течение ночи.

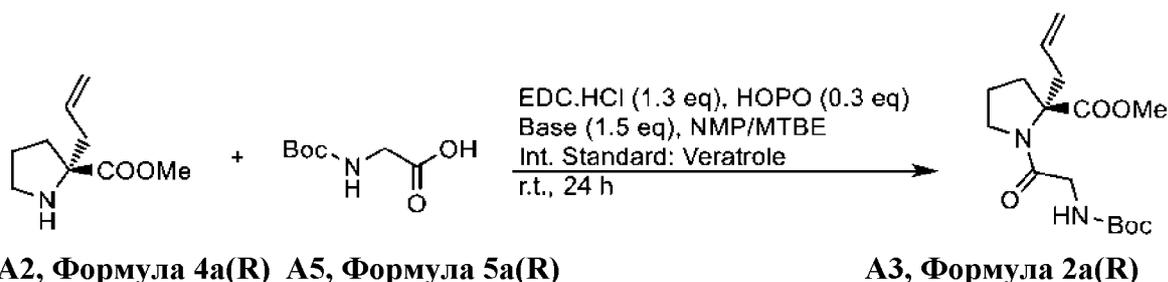
Через 20 часов 10 мкл реакционного раствора растворяли в 1 мл MeCN и измеряли с помощью ВЭЖХ. Если это не был раствор, его растворяли в 1 мл MeCN и 20 мкл реакционной смеси растворяли в 1 мл MeCN.

Таблица 1: Растворители и результаты реакции

Элемент	Растворитель	Выход A3 при количественной ВЭЖХ %
1	NMP/MTBE	81
2	NMP	89
3	MTBE	53
4	DMF	60
5	EtOAc	59
6	Пиридин	86
7	DCM	33
8	Ацетон	55
9	MeCN	33
10	Толуол	87
11	IPA	40
12	MeTHF	85
13	DMSO	60
14	Диоксан	81

Пример 8: Скрининг оснований для амидного связывания

Для амидного связывания проводили систематический скрининг оснований.



Во флакон загружали (трет-бутоксикарбонил)глицин **A5** (0,057 г, 0,325 ммоль, 1,1 экв.), гидрохлорид EDC (0,074 г, 0,384 ммоль, 1,3 экв.), HOPO (9,9 мг, 0,089 ммоль, 0,3 экв.) и охлаждали на ледяной бане. Также добавляли NMP (0,4 мл), а затем указанное основание (0,443 ммоль, 1,5 экв.).

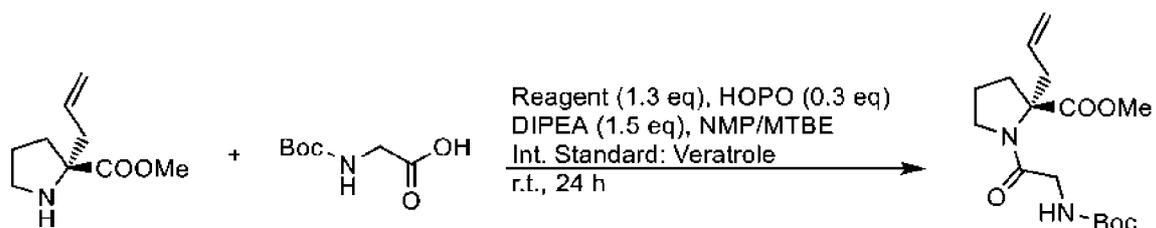
Вератрол (0,052 мл, 0,405 ммоль, 1,37 экв.) и метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилат (**A2**) (0,050 г, 0,295 ммоль, 1 экв.) растворяли в NMP (0,4 мл). Этот раствор добавляли к реакционной смеси глицина с охлаждением на ледяной бане. Добавляли MTBE (0,2 мл) и полученную суспензию оставляли нагреваться до температуры окружающей среды (22°C) и перемешивали в течение ночи. Через 20 часов 10 мкл реакционного раствора растворяли в 1 мл MeCN и измеряли с помощью ВЭЖХ. Если это не был раствор, его растворяли в 1 мл MeON и 20 мкл реакционной смеси растворяли в 1 мл MeCN.

Таблица 2: Основания и результаты реакции

Элемент	Основа	Выход А3 при количественной ВЭЖХ %
1	DIPEA	84
2	Et ₃ N	77
3	NaHCO ₃	76
4	KOtBu	76
5	Пиридин	81
6	Лютидин	84
7	NMM	88
8	NaOMe	19

Пример 9: Амидный реагент для амидного связывания

Для амидного связывания проводили систематический скрининг связывающих реагентов.



A2, Формула 4a(R) A5, Формула 5a(R)

A3, Формула 2a(R)

Исходный раствор готовили с использованием 1000 г **A2** и 1,1155 г вератрола и достаточного количества МВТЕ для достижения объема 4,0 мл. Затем его смешивали с NMP до достижения объема 12,0 мл. Это использовалось в качестве исходного раствора для нескольких сит.

Во флакон загружали указанную добавку (0,089 ммоль, 0,3 экв.), (трет-бутоксикарбонил)глицин **A5** (56,9 мг, 0,325 ммоль, 1,1 экв.) и указанный амидный связывающий реагент (0,384 ммоль, 1,3 экв.) растворяли в NMP (0,4 мл) с охлаждением на ледяной бане. Затем добавляли DIPEA (0,077 мл, 0,443 ммоль, 1,5 экв.). Если амидный связывающий реагент был жидкостью, его добавляли после NMP, но до DIPEA. Его оставляли перемешиваться в течение 10 минут с охлаждением на ледяной бане. К этой суспензии добавляли исходный раствор 0,6 мл метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилата **A2** (50 мг, 0,295 ммоль, 1 экв.) и вератрола (0,052 мл, 0,405 ммоль, 1,37 экв.) в МТВЕ и NMP, также с охлаждением на ледяной бане. Полученную суспензию оставляли нагреваться до температуры окружающей среды (22°C) и перемешивали в течение ночи.

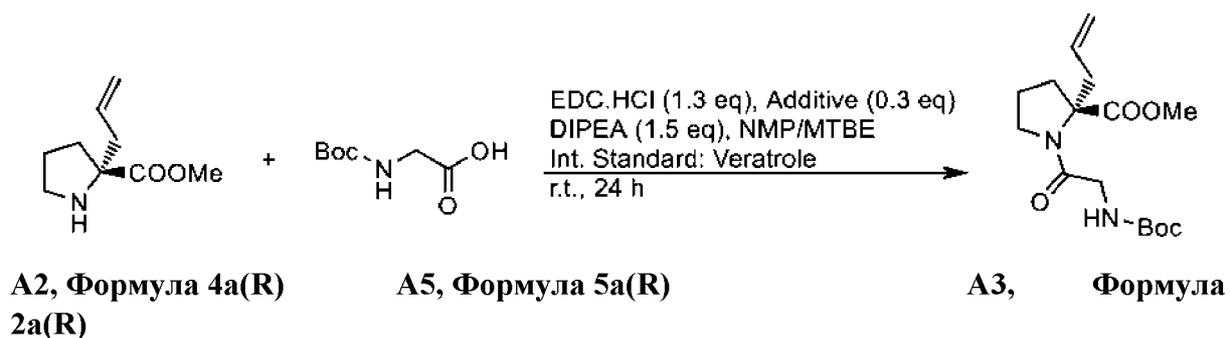
Через 20 часов 10 мкл реакционного раствора растворяли в 1 мл MeCN и измеряли с помощью ВЭЖХ.

Таблица 3: Реагенты и результаты реакции

Элемент	Реагент	Выход АЗ при количественной ВЭЖХ %
1	EDC.HCl	79
2	DIC	79
3	DCC	74
4	HATU	81
5	HBTU	80
6	TBTU	80
7	CDI	16
8	PivCl	46
9	IBCF	28
10	T ₃ P	36
11	DppCl	42
12	PuBOP	80

Пример 10: Скрининг добавок для амидного связывания

Для амидного связывания проводили систематический отбор добавок.



Исходный раствор готовили с использованием 1000 г **A2** и 1,1155 г вератрола и достаточного количества МВТЕ для достижения объема 4,0 мл. Затем его смешивали с NMP до достижения объема 12,0 мл. Это использовалось в качестве исходного раствора для нескольких сит.

Во флакон загружали указанную добавку (0,089 ммоль, 0,3 экв.), (трет-бутоксикарбонил)глицин **A5** (56,9 мг, 0,325 ммоль, 1,1 экв.) и указанный амидный

связывающий реагент (0,384 ммоль, 1,3 экв.) растворяли в NMP (0,4 мл) с охлаждением на ледяной бане. Затем добавляли DIPEA (0,077 мл, 0,443 ммоль, 1,5 экв.). Если амидный связывающий реагент был жидкостью, его добавляли после NMP, но до DIPEA. Его оставляли перемешиваться в течение 10 минут с охлаждением на ледяной бане. К этой суспензии добавляли исходный раствор 0,6 мл метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилата **A2** (50 мг, 0,295 ммоль, 1 экв.) и вератрола (0,052 мл, 0,405 ммоль, 1,37 экв.) в МТВЕ и NMP, также с охлаждением на ледяной бане. Полученную суспензию оставляли нагреваться до температуры окружающей среды (22°C) и перемешивали в течение ночи.

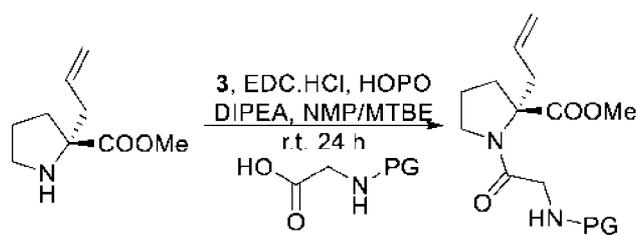
Через 20 часов 10 мкл реакционного раствора растворяли в 1 мл MeCN и измеряли с помощью ВЭЖХ.

Таблица 4: Добавки и результаты реакции

Элемент	Добавка	Выход A3 при количественной ВЭЖХ %
1	HOPO	79
2	COMU	43
3	HOBT	64
4	DMAP	44

Пример 11: Связывание различных PG-защищенных глицинов

В реакции амидного связывания исследовали альтернативные PG-защищенные глицины.



A2, Формула 4a(R)

Формула 2d

Во флакон загружали 2-гидроксипиридин 1-оксид (HOPO) (0,079 г, 0,709 ммоль, 0,3 экв.), гидрохлорид EDC (0,589 г, 3,07 ммоль, 1,3 экв.) и NMP (1,0 мл) в атмосфере азота. К этой суспензии добавляли метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилат (**A2**) (0,400 г, 2,364 ммоль, 1 экв.) в МТВЕ (0,35 мл), колбу, содержащую **A2**, промывали МТВЕ (0,35 мл) и добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре, а затем DIPEA (0,619 мл, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин,

затем помещали на ледяную водяную баню и добавляли раствор PG-защищенного глицина (2,60 ммоль, 1,1 экв.) в NMP (0,7 мл) с последующим промыванием NMP (0,7 мл). Полученную суспензию оставляли нагреваться до температуры окружающей среды (22°C) и перемешивали в течение ночи.

Реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (2,5 мл) из лимонной кислоты (0,31 г), растворенной в воде (2,8 мл). Этот водный слой экстрагировали дополнительно МТВЕ (3,1 мл x 2). Объединенные органические слои промывали NaHCO₃ (0,21 г), растворенным в воде (4,2 мл). Его сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта формулы **2d** для каждой защитной группы (Таблица 5).

Исключение Fmoc:

Во флакон загружали НОВт (0,217 г, 1,418 ммоль, 1,2 экв.), Fmoc-Gly-OH (0,387 г, 1,300 ммоль, 1,1 экв.) и DMF (0,5 мл). К этой суспензии добавляли метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилат (**A2**) (0,20 г, 1,182 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл), а затем промывали DMF (1 мл). Их охлаждали на ледяной бане, а затем добавляли гидрохлорид EDC (0,272 г, 1,418 ммоль, 1,2 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи.

Реакционную смесь выливали в ледяную воду (3 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3 x 3 мл). Его сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали растворитель с получением неочищенного масла (1,108 г). Его очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 12 г диоксида кремния с EtOAc/гептаном (мокрая загрузка, с DCM).

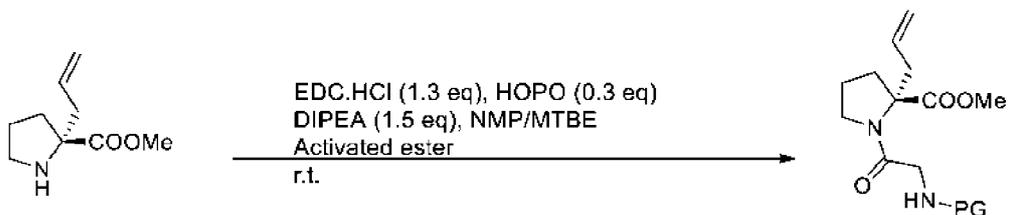
Соответствующие фракции объединяли и концентрировали, а растворитель удаляли с получением продукта в виде белого аморфного твердого вещества метил (R)-1-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)глицил)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилата.

Таблица 5: PG-защищенные глицины и результаты реакции

Элемент	PG-защищенный глициновый исходный материал	Изолированный выход 2d %
1	TFA-Gly-OH	73
2	Cbz-Gly-OH	88
3	Trt-Gly-OH	83
4	Fmoc-Gly-OH	48

Пример 12: Связывание с активированными сложными эфирами глицина

Активированные сложные эфиры глицина также исследовали в реакциях

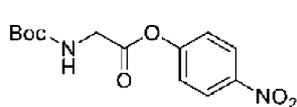


амидного связывания.

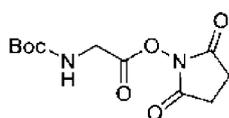
A2, Формула 4a(R)

Формула 2d

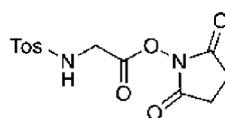
Были испытаны следующие активированные сложные эфиры глицина:



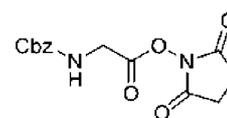
Boc-Gly-ONp



Boc-Gly-OSu



Tos-Gly-OSu



Cbz-Gly-OSu

Формула 5c

Формула 5d

Формула 5e

Формула 5f

Во флакон загружали активированный сложный эфир глицина (1,2 экв.), гидрохлорид EDC (1,3 экв.), HOPO (0,3 экв.) и охлаждали на ледяной бане. Также добавляли NMP, а затем DIPEA (1,5 экв.).

Вератрол (только в случаях 5c и 5d) и метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилат (A2) (1 экв., масштаб от 50 до 250 мг в зависимости от реакции) растворяли в NMP. Этот раствор добавляли к реакционной смеси глицина при охлаждении на ледяной бане. Добавляли MTBE и полученную суспензию оставляли нагреваться до температуры окружающей среды (22°C) и перемешивали в течение ночи.

Через 20 часов 10 мкл реакционного раствора растворяли в 1 мл MeCN и измеряли с помощью ВЭЖХ.

Для реакций, в которых отсутствует внутренний стандарт (5e и 5f):

Реакционную смесь экстрагировали MTBE (2,5 мл) из лимонной кислоты (0,31 г), растворенной в воде (2,8 мл). Этот водный слой экстрагировали дополнительно MTBE (3,1 мл x 2). Объединенные органические слои промывали NaHCO₃ (0,21 г), растворенным в воде (4,2 мл). Его сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали

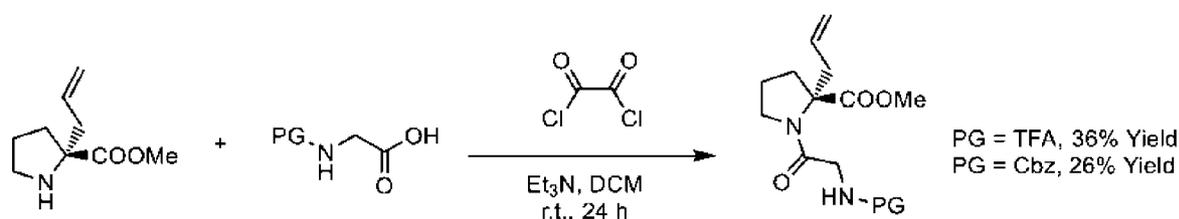
in vacuo с получением продукта **2d** для каждой защитной группы. Если материал не был чистым, выход определяли с помощью кЯМР.

Таблица 6: Сложные эфиры и результаты реакции

Элемент	Активированный сложный эфир глицина	Выход %
1	Woc-Gly-ONp	5c : 80 (с помощью кВЭЖХ)
2	Woc-Gly-OSu	5d : 50 (методом кВЭЖХ)
3	Tos-Gly-OSu	5e : выход 12% (по кЯМР)
4	Cbz-Gly-OSu	5f : 82% (выделенный выход)

Пример 13: Связывание с хлорангидами кислот

Исследовали возможность получения Формулы **2d** с помощью соответствующих хлорангидридов кислот.



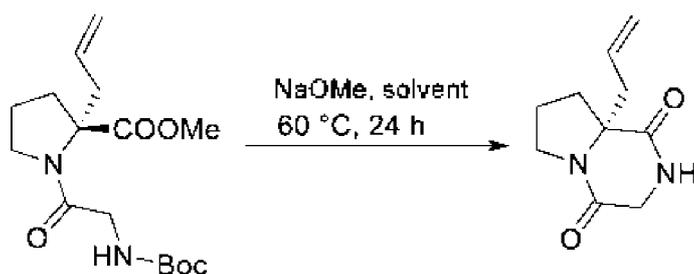
A2, Формула 4a(R) Формула 5h

Формула 2d

К раствору N-защищенного глицина **5h** (1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли оксалилхлорид (1,2 экв.) и каплю N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, вскипание газа прекращали.

DCM и избыток оксалилхлорида удаляли in vacuo и полученный ацилхлорид растворяли в 2 мл DCM и по каплям добавляли к чистой смеси метил (R)-2-аллилпирролидин-2-карбоксилата (**A2**) (100 мг, 1,0 экв.) и TEA (1,2 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением **2d** для каждой защитной группы. Образец кЯМР получали с использованием метил 3,5-динитробензоата в качестве внутреннего стандарта. Защищенное TFA производное **2d** давало 36%, а защищенное Cbz производное **2d** давало 26%.

Пример 14: Скрининг растворителя для циклизации, инициированной основанием



Для стадии циклизации проводили систематический отбор растворителей.

А3, Формула 2a(R)

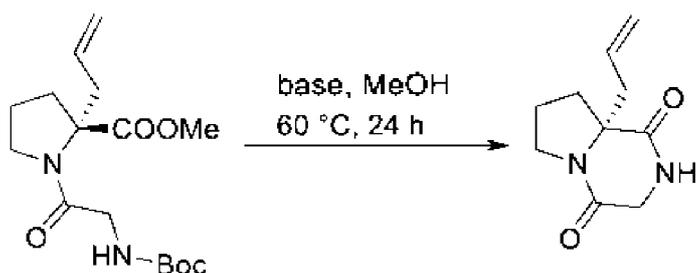
Формула 1a

Метил (R)-2-аллил-1-((трет-бутоксикарбонил)глицил)пирролидин-2-карбоксилат **A3** (100 мг, 0,306 ммоль, 1 экв.) растворяли в 0,5 мл указанного растворителя, добавляли мешалку, затем внутренний стандарт вератрол (39 мкл, 0,306 ммоль, 1 экв.) и, наконец, метанолат натрия (5,4 М, 30 вес.% раствор в метаноле) (28 мкл, 0,153 ммоль, 0,5 экв.). Флакон герметизировали, нагревали до 60°C и перемешивали в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, 10 мкл неочищенной смеси растворяли в 1 мл MeCN и превращали в **1a**, NNZ-2591, измеряли с помощью ВЭЖХ.

Таблица 7: Растворители и результаты реакции

Элемент	Растворитель	Выход 1a при количественной ВЭЖХ %
1	MeOH	88
2	<i>i</i> -PrOH	73
3	NMP	48
4	MeCN	72
5	Толуол	64
6	Пиридин	73
7	MTBE	33
8	DCM	22
9	EtOAc	98
10	Метилизопропилкетон (MIPK)	68
11	THF	70
12	DMF	68
13	DMSO	55
14	Диметилкарбонат (DMC)	41

Пример 15: Скрининг оснований для инициированной основанием циклизации



Для стадии циклизации проводили систематический скрининг оснований.

А3, Формула 2a(R)

Формула 1a

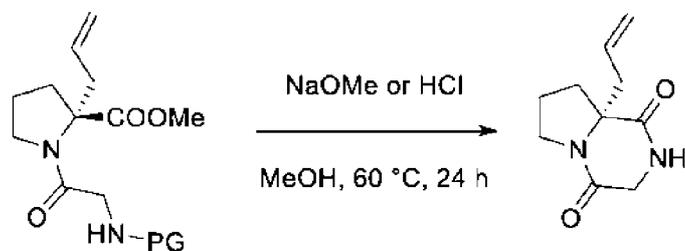
Метил (R)-2-аллил-1-((трет-бутоксикарбонил)глицил)пирролидин-2-карбоксилат **A3** (100 мг, 0,306 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (0,5 мл), добавляли мешалку, затем внутренний стандарт вератрол (39 мкл, 0,306 ммоль, 1 экв.) и, наконец, указанное основание (1 экв.). Флакон герметизировали, нагревали до 60°C и перемешивали в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, 10 мкл неочищенной смеси растворяли в 1 мл MeCN и превращали в **1a**, NNZ-2591, измеряли с помощью ВЭЖХ.

Таблица 8: Основания и результаты реакции

Элемент	Основа	Выход 1a при количественной ВЭЖХ
1	NaOH	40
2	KOH	44
3	NaOt-Bu (1 M раствор в THF)	56
4	NaOEt (21 масс. % раствор в EtOH)	81
5	KOt-Bu	68
6	LDA (2M раствор в THF/гептан/этилбензол)	64
7	K ₂ CO ₃	66
8	LiHMDS (1 M в THF)	77
9	NaN (60% дисперсия в минеральном масле)	85

Пример 16: Циклизация различными защитными группами (PG) на азоте

Скрининг различных защитных групп проводили в основных или кислых условиях для получения продукта циклизации Формулы **1a**.



Формула 2d

Формула 1a

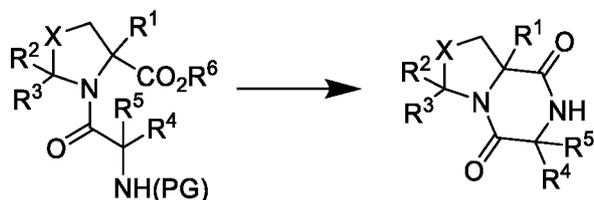
Соединение 2d для каждой защитной группы (1 экв.) растворяли в MeOH (0,5 мл), добавляли мешалку, затем метанолат натрия (5,4 М, 30 вес.% раствор в метаноле) (0,5 экв.). Флакон закрывали, нагревали до 60°C и перемешивали (250 об/мин) в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, 10 мкл неочищенной смеси растворяли в 1 мл MeCN и превращали в **1a**, NNZ-2591, измеряли с помощью ВЭЖХ.

Таблица 9: Защитные группы и результаты реакции

Элемент	Защитная группа (PG)	Параметры	Выход 1a при количественной ВЭЖХ %
1	TFA	0,5 экв NaOMe (30 мас./мас.% в MeOH)	88
2	Cbz	0,5 экв NaOMe (30 мас./мас.% в MeOH)	90
3	Fmoc	0,5 экв NaOMe (30 мас./мас.% в MeOH)	33

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения бициклического глицин-пролинового соединения Формулы 1, содержащего инициированную основанием реакцию циклизации соединения Формулы 2 с образованием соединения Формулы 1:



Формула 2

Формула 1

где

X выбран из CR^7R^8 , NR^7 , O и S;

Каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и алкила;

Каждый из R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$ или R^4 и R^5 , взятые вместе, обеспечивают 3-10-членный карбоцикл; каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила;

R^6 выбран из алкила, арила и алкиларила; и

PG представляет собой аминозащитную группу.

2. Способ по п. 1, где X представляет собой CR^7R^8 .
3. Способ по п. 1 или п. 2, где каждый из R^7 и R^8 представляет собой водород.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где R^2, R^3, R^4 и R^5 представляют собой водород.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где R^1 представляет собой алкенил.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где R^1 представляет собой $-CH_2-CH=CH_2$.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что аминозащитная группа представляет собой удаляемую по основанию защитную группу.
8. Способ по любому из пп. 1-7, где аминозащитная группа (PG) выбрана из трифторацетила (TFA), -Boc (трет-бутилоксикарбонила), -Fmoc

(флуоренилметилоксикарбонила) и -Cbz (карбоксивензила).

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что основным реагент для реакции циклизации, инициированной основанием, имеет pK_{aH} своей конъюгированной кислоты по меньшей мере около 9.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что основным реагент для реакции циклизации, инициированной основанием, представляет собой анионное основание.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что анионное основание представляет собой основание конъюгата металла группы 1.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что анионное основание выбрано из алкоксида металла, карбоната металла, гидроксида металла, гидрида металла, амина металла и силиламида металла.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где основным реагент для реакции циклизации, инициированной основанием, выбран из метоксида натрия (NaOMe), этоксида натрия (NaOEt), изопропоксида натрия, трет-бутоксида натрия (NaOtBu), бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амида лития (LiHMDS), гидрида натрия (NaN), гидроксида натрия (NaOH), гидроксида калия (KOH), карбоната калия, карбоната натрия, диизопропиламида лития (LDA), метоксида калия (KOMe), этоксида калия (KOEt), изопропоксида калия, трет-бутоксида калия (KOtBu) и любых их комбинаций.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что основным реагент для реакции циклизации, инициированной основанием, представлен в молярных эквивалентах от около 0,01 до 5, от около 0,05 до 4, или от около 0,1 до 2, или от около 0,5 до 1,5 относительно молярного количества соединения Формулы 2.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что основным реагент для реакции циклизации, инициированной основанием, представляет собой метоксид натрия (NaOMe).

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что NaOMe представлен в молярных эквивалентах от около 0,01 до 5, от около 0,05 до 4, или от около 0,1 до 2, или от около 0,5 до 1,5 относительно соединения Формулы 2.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что реакцию циклизации

проводят в присутствии полярного протонного растворителя, апротонного растворителя или неполярного растворителя.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что полярный протонный растворитель представляет собой спирт.

19. Способ по п. 18, где спирт выбран из метанола, этанола и изопропилового спирта или любых их комбинаций.

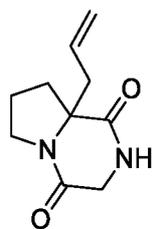
20. Способ по п. 17, где апротонный растворитель или неполярный растворитель выбран из углеводородов, галогенированных углеводородов, ароматических углеводородов, кетонов, нитрилов, сложных эфиров, карбонатных сложных эфиров, простых эфиров, сульфоксидов, сульфонов, амидов, нитроалканов, пирролидинов или любых их комбинаций.

21. Способ по п. 17, где апротонный растворитель или неполярный растворитель выбран из тетрагидрофурана (THF), метилтетрагидрофурана (MeTHF), ацетонитрила (MeCN), *N*-метилпирролидона (NMP), пиридина, толуола, гексанов, *n*-гептана, этилацетата (EtOAc), метилизопропилкетона (MIPK), *N,N*-диметилформамида (DMF), диметилсульфоксида (DMSO) или любых их комбинаций.

22. Способ по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что количество растворителя присутствует в объемных эквивалентах (L) относительно молярного количества соединения Формулы 2, составляющего от около 1 до 30, от около 2 до 20 или от около 5 до 20; или в объемных эквивалентах (L) относительно молярного количества основания, используемого для инициированной основанием циклизации, составляющего от около 1 до 45, от около 2 до 30 или от около 5 до 20.

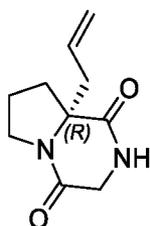
23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что реакцию циклизации проводят в диапазоне температур от около 40 до 80°C, от около 45 до 75°C или от около 50 до 70°C.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 представляет собой бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a:



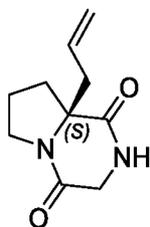
Формула 1a.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 представляет собой бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a(R):



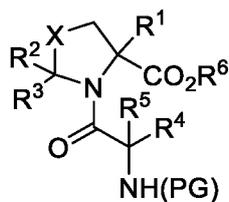
Формула 1a(R).

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1 представляет собой бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1a(S):



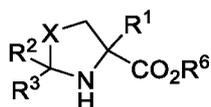
Формула 1a(S).

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что способ получения амидного соединения Формулы 2:



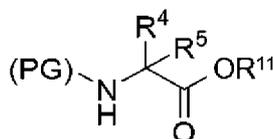
Формула 2;

включает приведение в контакт соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

с соединением Формулы 5:



Формула 5;

в условиях амидного связывания, где

X выбран из CR^7R^8 , NR^7 , O и S;

Каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и алкила;

Каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членногогетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$, или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой 3-10-членный карбоцикл; и каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила;

R^6 выбран из алкила, арила и алкиларила;

PG представляет собой аминозащитную группу;

R^{11} выбран из H и AG; и

AG является активирующей группой.

28. Способ по п. 27, где способ осуществляют в полярном апротонном растворителе или неполярном растворителе.

29. Способ по п. 28, где полярный апротонный растворитель или неполярный растворитель выбран из *N*-метил-2-пирролидона (NMP), метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), пиридина, диметилформаида (DMF), этилацетата (EtOAc), толуола, метилтетрагидрофурана (MeTHF), диметилсульфоксида (DMSO), диоксана, ацетона или любой их комбинации.

30. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что условия амидного

связывания включают амидный связывающий реагент, при этом амидный связывающий реагент выбран из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC), дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC), пропилфосфоновогоангидрида (T₃P), гексафторфосфата азабензотриазола тетраметилурония (HATU), бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфата (HBTU), 2-(1H-бензтриазол-1-ил) -1',3,3-тетраметилмочевины тетрафторбората (TBTU), N,N'-карбонилдиимидазола (CDI), пивалоилхлорида (PivCl), изобутилхлорформата (IFBC), цианихлорида (TCT), дифенилфосфиновой кислоты (DppCl), 1-бензотилазол-1-цитрипирролидина (Py) или их комбинаций.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что амидный связывающий реагент присутствует в количестве от около 0,1 до 5, от около 0,5 до 3 или от около 1 до 2 молярных эквивалентов по отношению к молярному количеству соединения Формулы 4.

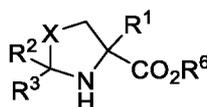
32. Способ по любому из пп. 27-31, отличающийся тем, что условия амидного связывания дополнительно включают добавку, причем добавка выбрана из 2-гидроксипиридин-N-оксида (НОРО), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминокси)диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (COMU), 1-гидроксибензотризола (НОВt) или диметиламинопиридина (DMAP) или любой их комбинации.

33. Способ по п. 32, где добавка присутствует в количестве от около 0,01 до 1,0, от около 0,1 до 0,5 или от около 0,2 до 0,4 относительно молярных количеств соединения Формулы 4.

34. Способ по любому из пп. 27-33, где условия амидного связывания дополнительно включают основание, выбранное из N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (Et₃N), бикарбоната натрия (NaHCO₃), трет-бутоксид калия (KOtBu), пиридина, лютидина, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), метоксида натрия (NaOMe) или N-метилморфолина (NMM) или любой их комбинации.

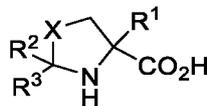
35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что основание присутствует в количестве от около 0,1 до 7, от около 0,5 до 3 или от около 1 до 2, относительно молярных количеств соединения Формулы 4.

36. Способ по любому из пп. 27-35, отличающийся тем, что способ получения соединения Формулы 4 или его соли:



Формула 4;

включает приведение в контакт соединения Формулы 6 или его соли:



Формула 6;

в условиях кислотно-катализируемой этерификации, где

X выбран из CR^7R^8 , NR^7 , O и S;

Каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и алкила;

Каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, -O-галогеналкила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ и $-CNR^9$; каждый из R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и $-C_{2-8}$ алкенила; и

R^6 выбран из алкила, арила и алкиларила.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что условия этерификации, катализируемые кислотой, включают присутствие реагента для катализации этерификации.

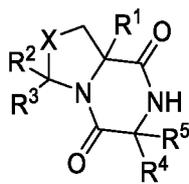
38. Способ по п. 37, где реагент выбран из метансульфоновой кислоты, хлористого водорода, серной кислоты, тионилхлорида, ацетилхлорида, триметилсилилхлорида и оксалилхлорида.

39. Способ по любому из пп. 36-38, где соль Формулы 4 представляет собой гидрохлоридную соль.

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что соединения выделяют перед последующей реакцией.

41. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что соединения приводят в реакцию *in situ*, без выделения, в последующей реакции.

42. Бициклическое глицин-пролиновое соединение Формулы 1:



Формула 1;

полученное способом по любому из пп. 1-41.