



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121301** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)

C07D 211/76 (2006.01)**A61K 31/45** (2006.01)

A61P 35/00

C07C 309/04 (2006.01)**C07D 498/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 00159	(72) Винахідник(и):	Байо Меттью (US), Кейлл Себастьян (US), Кочран Брайан (US), Фан Юаньцін (US), Фокс Брайан М. (US), Лукас Брайан С. (US), МакГі Лоренс Р. (US), Ваунетсос Філісаті (US), Відеманн Шон (US), Вортман Сара (US)
(22) Дата подання заявки:	09.06.2014	(73) Власник(и):	ЕМДЖЕН ІНК., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.05.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/833,196	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Haruo Nakayama ET AL., "Hydrates of Organic Compounds. X. The Formation of Clathrate Hydrates of Tetrabutylammonium Alkanesulfonates", Bulletin of the Chemical Society of Japan, doi:10.1246/bcsj.59.833 (1986-01-01), pages 833-837, URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bcsj1926/59/3/59_3_833/_pdf (2014-08-05), XP055133190 [A] 12 * table 1; compound 5 * DAQING SUN ET AL., "Discovery of AMG 232, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable MDM2-p53 Inhibitor in Clinical Development", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2014-02-27), vol. 57, no. 4, doi:10.1021/jm401753e, ISSN 0022-2623, pages 1454-1472, XP055116592 [XP] 1-6 * scheme 7; compound 2 * WO 2011/153509 A1, 08.12.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.06.2013		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2016, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.05.2020, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2014/041594, 09.06.2014		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТА КРИСТАЛІЧНІ ФОРМИ ІНГІБІТОРА MDM2**(57) Реферат:**

Даний винахід пропонує спосіб одержання 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти, також як і проміжні сполуки, та спосіб одержання проміжних сполук. Також пропонуються кристалічні форми сполуки та проміжних сполук.

UA 121301 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід пропонує спосіб одержання 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (в даному документі "Сполука А"), так само як і проміжні сполуки і спосіб одержання проміжних сполук. Також пропонуються кристалічні форми сполуки і проміжних сполук.

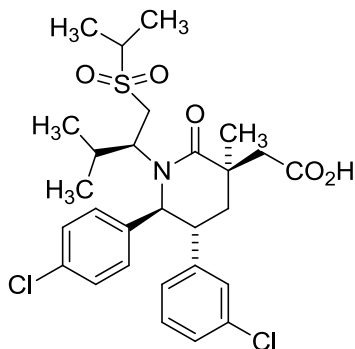
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

p53 являє собою супресор пухлини і фактор транскрипції, який реагує на клітинний стрес шляхом активації транскрипції ряду генів, залучених в призупинення клітинного циклу, апоптоз, старіння і репарацію ДНК. На відміну від звичайних клітин, які мають мало причин для активації p53, пухлинні клітини знаходяться в постійному клітинному стресі з різними uszkodженнями, включаючи гіпоксію і активацію проапоптотичного онкогена. Таким чином, існує сильна селективна перевага для інактивації шляху p53 в пухлині і було запропоновано, що усунення функції p53 може бути необхідною умовою для виживання пухлини. На підтримку цієї ідеї, три групи дослідників використовували мишачі моделі, щоб продемонструвати, що відсутність функції p53 є необхідною вимогою для підтримки розвитку пухлин. Коли дослідники відновили функцію p53 пухлин з інактивованого стану p53, пухлини зазнавали регресії.

p53 інактивується мутацією і/або втратою в 50 % солідних пухлин і 10 % рідких пухлин. Інші ключові члени шляху p53 також генетично або епігенетично змінені при раку. MDM2, онкобілок інгібує функцію p53, і він активується шляхом ампліфікації гена з коефіцієнтом захворюваності, який, як повідомлялося, становить вище 10 %. MDM2, у свою чергу, інгібується іншим пухлинним супресором, p14ARF. Було висловлено припущення, що знижуюча регуляція p53 може бути причиною, щонайменше, часткової інактивації шляху p53 в пухлинах p53^{WT} (p53 wildtype). На підтримку цієї концепції, виявляються деякі пухлини p53^{WT}, що проявляють знижену здатність до апоптозу, хоча їх здатність зазнавати призупинення клітинного циклу залишається незмінною. Одна зі стратегій лікування раку включає використання низькомолекулярних сполук, які зв'язують MDM2 і нейтралізують його взаємодію з p53. MDM2 інгібує активність p53 за допомогою трьох механізмів: 1) діючи в якості убіквітинлігази E3, що сприяє деградації p53; 2) зв'язування та блокування домену активації транскрипції p53; і 3) експорту p53 з ядра в цитоплазму. Всі три з цих механізмів будуть блоковані шляхом нейтралізації взаємодії MDM2-p53. Зокрема, ця терапевтична стратегія може бути застосована до пухлин, які є p53^{WT}, і дослідження з низькомолекулярними інгібіторами MDM2 дали багатообіцяюче зниження росту пухлини як *in vitro*, так і *in vivo*. Крім того, у пацієнтів з p53-інактивованими пухлинами, стабілізація p53 дикого типу в нормальних тканинах шляхом інгібування MDM2 може дозволити селективний захист нормальних тканин від мітотичних отрут.

Даний винахід відноситься до сполуки, здатної інгібувати взаємодію між p53 і MDM2 і забезпечувати знижувальну активацію p53 ефекторних генів. Таким чином, сполука цього винаходу буде корисною при лікуванні раку, бактеріальних інфекцій, вірусних інфекцій, виразок і запалення. Зокрема, сполука цього винаходу є корисною для лікування солідних пухлин, таких як: пухлини молочної залози, товстої кишки, легенів і простати; і рідких пухлин, таких як лімфома і лейкемія. Як використовується в даному документі, MDM2 означає білок людини MDM2 і p53 означає білок людини p53. Слід зазначити, що людський MDM2 може також згадуватися як HDM2 або hMDM2.

Сполука, 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, має хімічну структуру показану нижче:

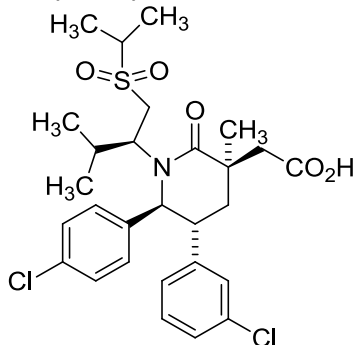


розкрита в опублікованій заявці РСТ з номером WO 2011/153509 (Приклад № 362). Ця сполука, інгібітор MDM2, проходить клінічні дослідження на людях для лікування різних видів раку. Даний винахід пропонує способи одержання сполуки, а також проміжні сполуки та способи

одержання проміжних сполук. Також пропонуються кристалічні форми сполуки та проміжних сполук.

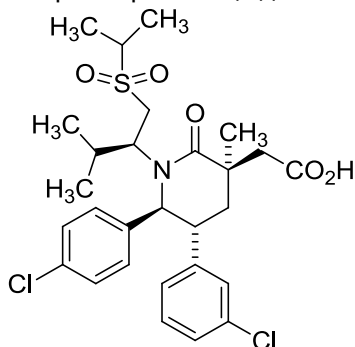
КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У варіанті реалізації даного винаходу 1, даний винахід пропонує кристалічну

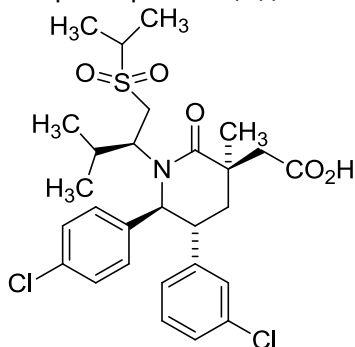


5

У варіанті реалізації даного винаходу 2, даний винахід пропонує кристалічну безводну



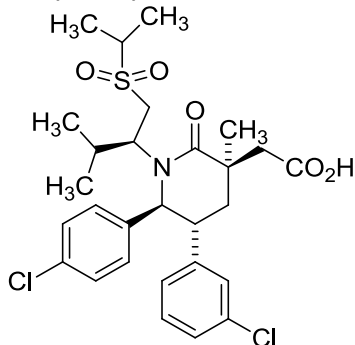
У варіанті реалізації даного винаходу 3, даний винахід пропонує кристалічну безводну



10

що характеризується порошковою рентгенограмою, яка містить піки з кутами дифракції 2 тета градусів при приблизно 11,6, 12,4, 18,6, 19,0, 21,6 та 23,6.

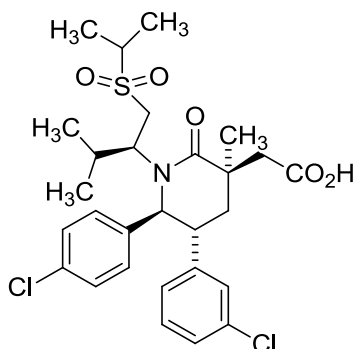
У варіанті реалізації даного винаходу 4, даний винахід пропонує кристалічну безводну



за п. 3, що має рентгенограму, по суті, показану на Фіг. 1.

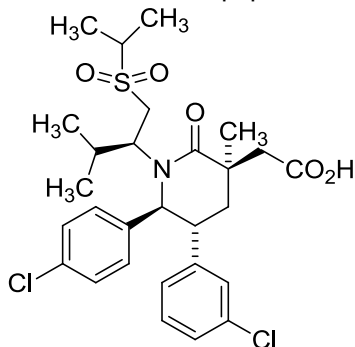
15

У варіанті реалізації даного винаходу 5, даний винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять: кристалічну



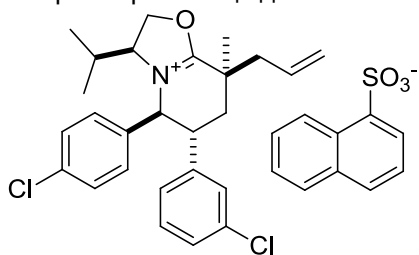
за будь-яким одним з варіантів реалізації даного винаходу 1-4; та фармацевтично прийнятний наповнювач.

У варіанті реалізації даного винаходу 6, даний винахід пропонує способи лікування раку сечового міхура, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку нирки, раку печінки, дрібноклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку яєчників, раку підшлункової залози, раку шлунка, раку шийки матки, раку щитовидної залози, раку передміхурової залози, плоскоклітинного раку, меланому, гострого лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, В-клітинної лімфоми, Т-клітинної лімфоми, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, лімфоми "волохатих" клітин, лімфоми Буркетта, гострого мієлобластного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, раку ендометрію, раку голови та шиї, гліобластоми, остеосаркоми або рабдіоміосаркоми, де спосіб включає введення пацієнту, який потребує цього, терапевтично прийнятної кількості фармацевтичної композиції, що містить кристалічну

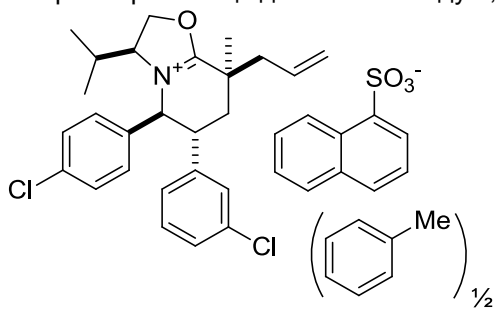


за будь-яким одним з варіантів реалізації даного винаходу 1-4.

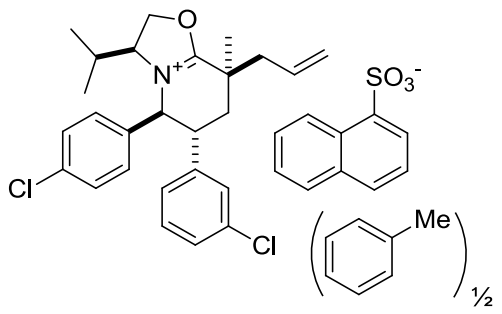
У варіанті реалізації даного винаходу 7, даний винахід пропонує сполуку



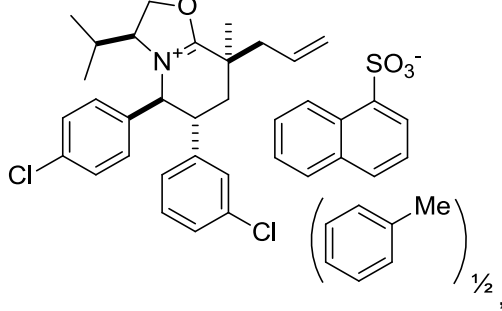
У варіанті реалізації даного винаходу 8, даний винахід пропонує сполуку



У варіанті реалізації даного винаходу 9, даний винахід пропонує кристалічну

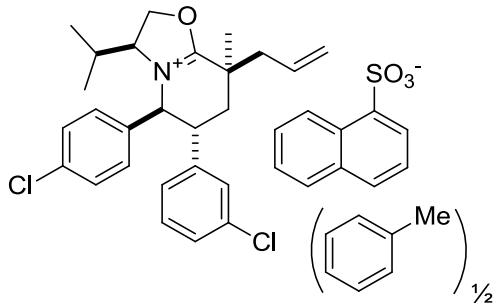


У варіанті реалізації даного винаходу 10, даний винахід пропонує кристалічну



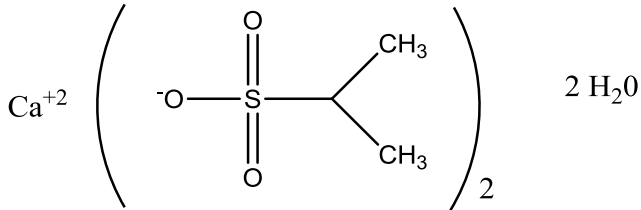
5 що характеризується порошковою рентгенограмою, яка містить піки з кутами дифракції 2 тета градусів при приблизно 8,7, 18,5, 22,6 та 26,6.

У варіанті реалізації даного винаходу 11, даний винахід пропонує кристалічну



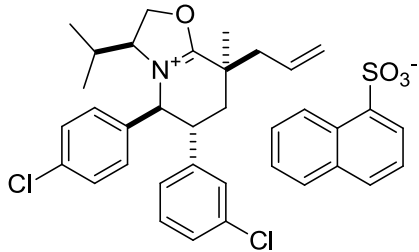
за п. 10, що має рентгенограму, по суті, показану на Фіг. 3.

У варіанті реалізації даного винаходу 12, даний винахід пропонує сполуку

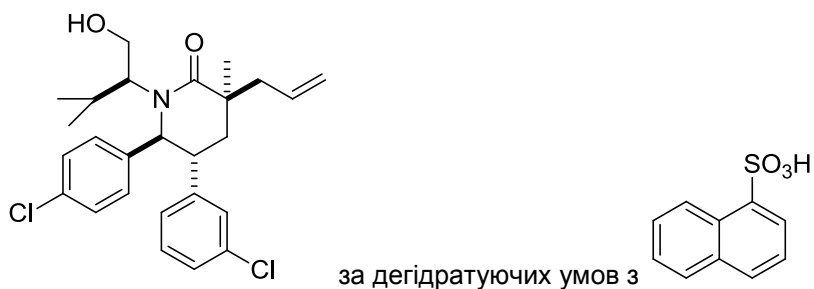


10

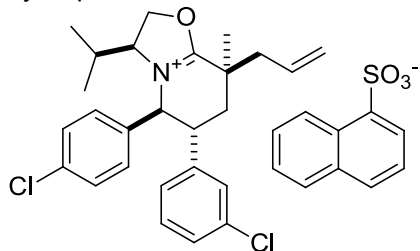
У варіанті реалізації даного винаходу 13, даний винахід пропонує спосіб одержання



де спосіб включає:
приведення в контакт

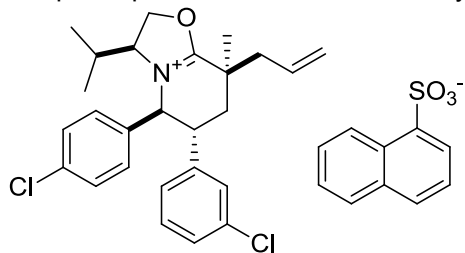


з утворенням



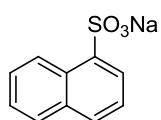
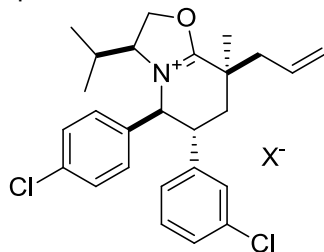
У варіанті реалізації даного винаходу 14, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 13, в якому дегідратуючі умови являють собою азеотропну перегонку з толуолом.

У варіанті реалізації даного винаходу 15, даний винахід пропонує спосіб одержання



, де спосіб включає:

приведення в контакт

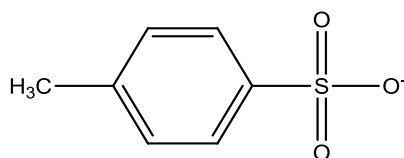
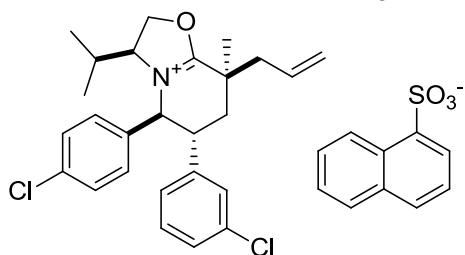


10

з

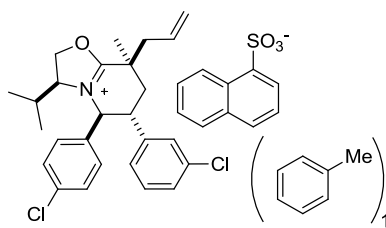
з

утворенням

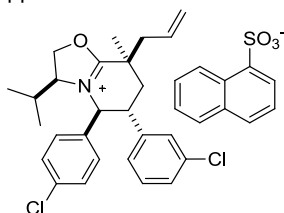


в якій X представляє собою CF_3SO_3^- або

У варіанті реалізації даного винаходу 16, даний винахід пропонує спосіб одержання

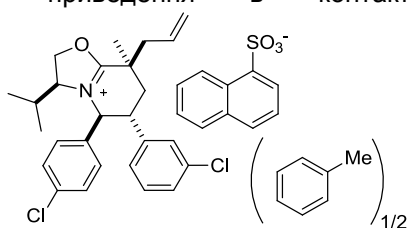


, де спосіб включає:

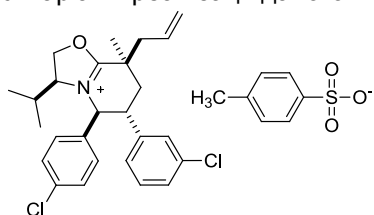


приведення в контакт

з толуолом з утворенням



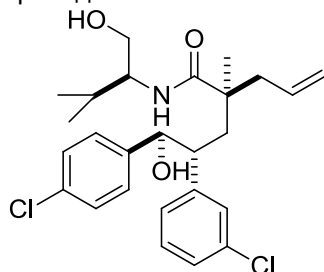
У варіанті реалізації даного винаходу 17, даний винахід пропонує спосіб одержання



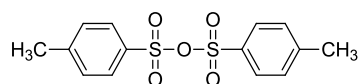
5

, де спосіб включає:

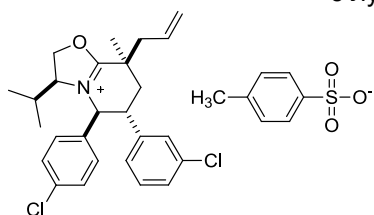
приведення в контакт



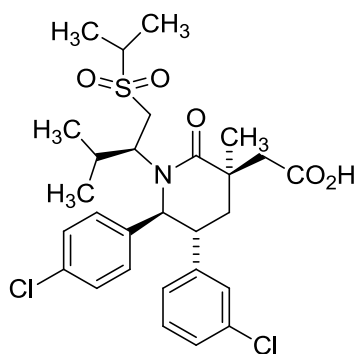
з лутидином та



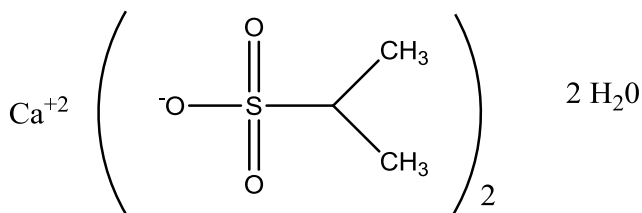
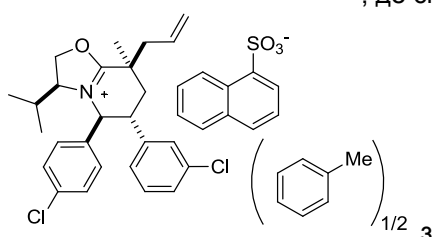
з утворенням



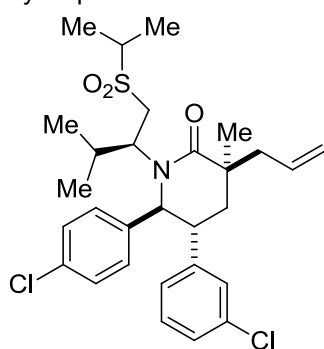
У варіанті реалізації даного винаходу 18, даний винахід пропонує спосіб одержання



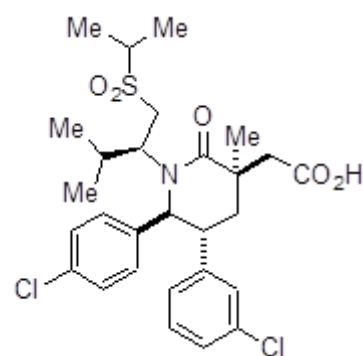
, де спосіб включає приведення в контакт



з утворенням



етаноляту

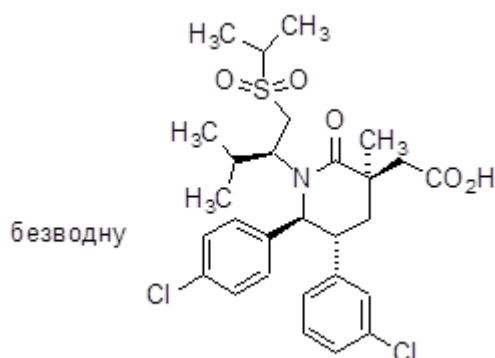


5

потім перетворюють на

, яку окислюють до

, який

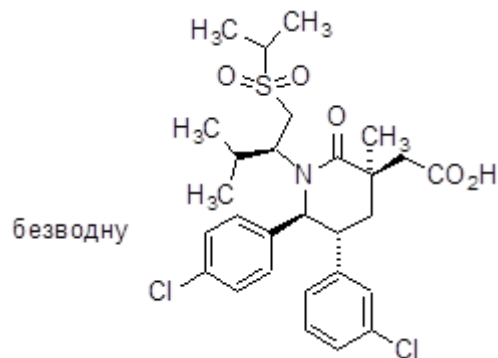
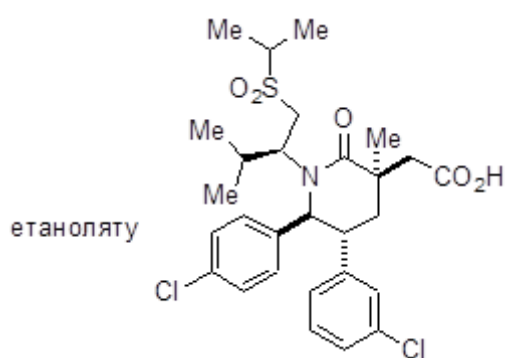


безводну

У варіанті реалізації даного винаходу 19, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 18, в якому проводять окислення, використовуючи озон.

10 У варіанті реалізації даного винаходу 20, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 18, в якому проводять окислення, використовуючи озон, з наступним окисленням Пінніка.

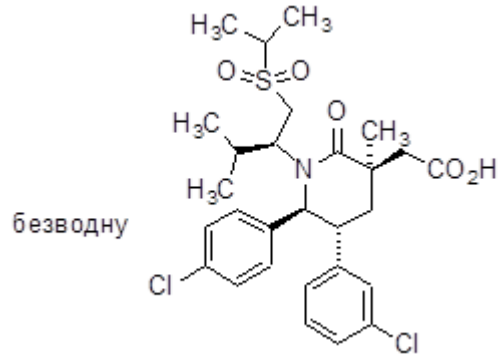
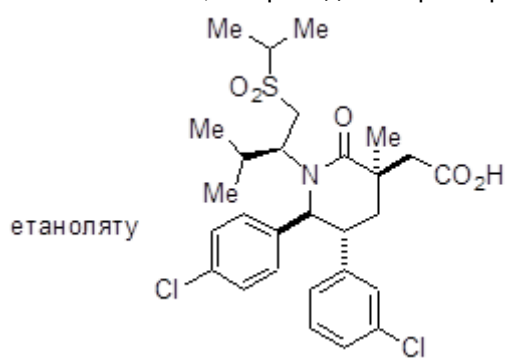
У варіанті реалізації даного винаходу 21, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 18, в якому проводять перетворення



на

використовуючи метанол та воду.

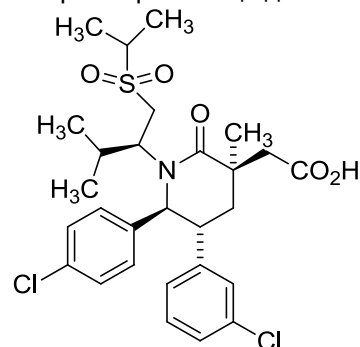
У варіанті реалізації даного винаходу 22, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 18, в якому проводять окислення, використовуючи озон, з наступним окисленням Пінніка, та проводять перетворення



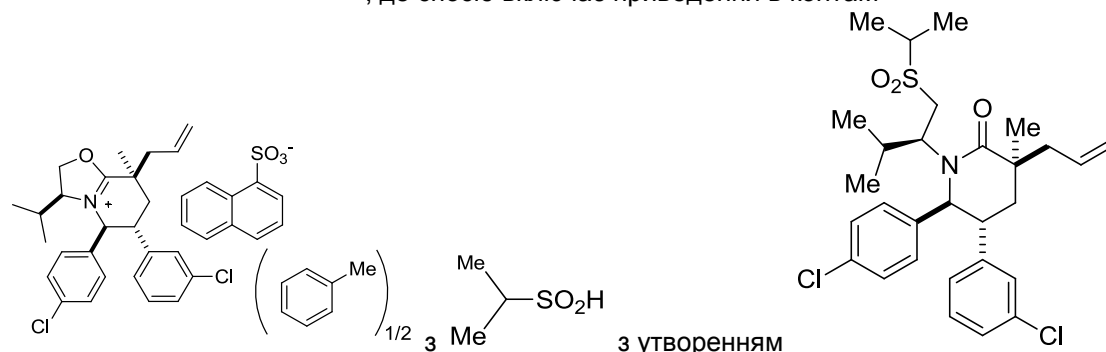
на

використовуючи метанол та воду.

У варіанті реалізації даного винаходу 23, даний винахід пропонує спосіб одержання

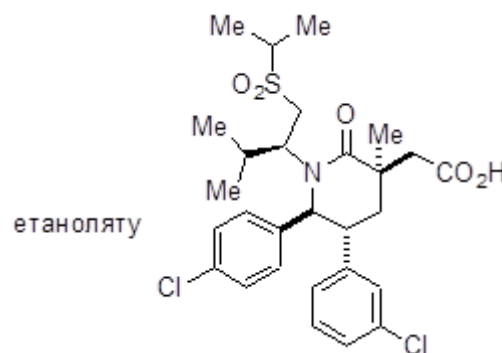
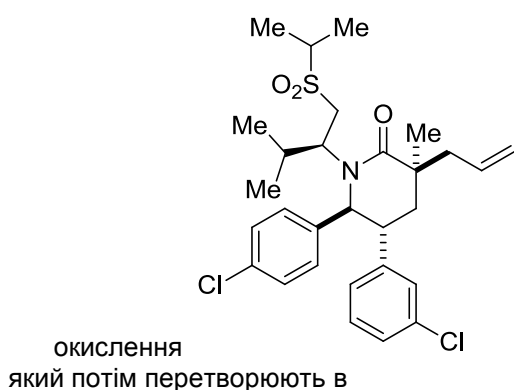


, де спосіб включає приведення в контакт

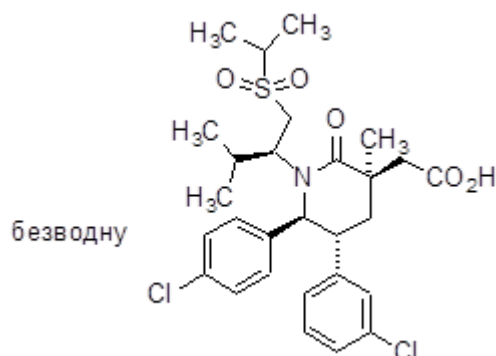


10

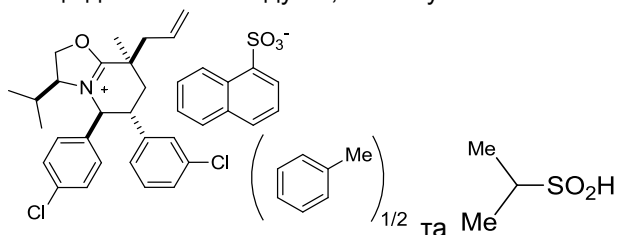
з утворенням



з утворенням



У варіанті реалізації даного винаходу 24, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 23, в якому

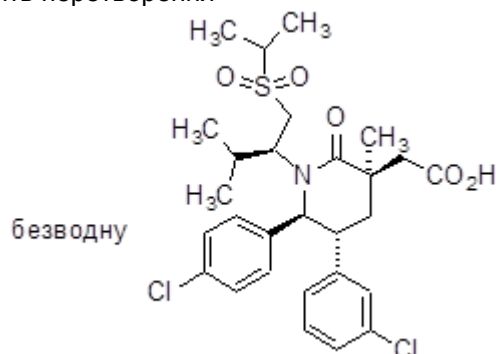
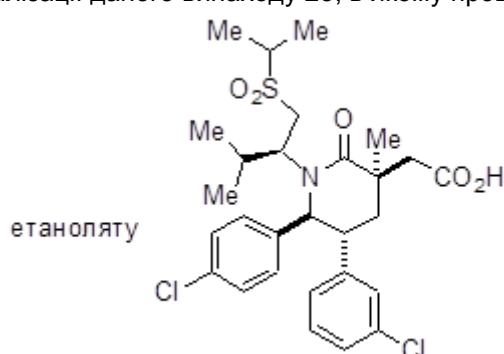


реагують в присутності основи.

У варіанті реалізації даного винаходу 25, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 24, в якому основа являє собою трет-бутоксид натрію.

У варіанті реалізації даного винаходу 26, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 23, в якому проводять окислення, використовуючи RuCl_3 та NaIO_4 .

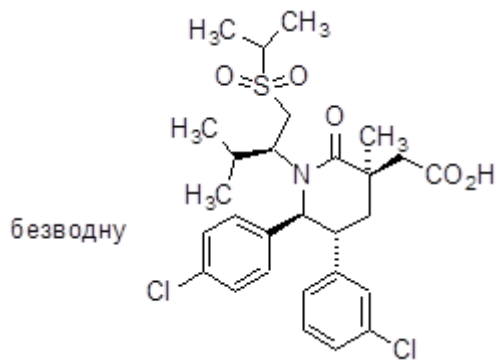
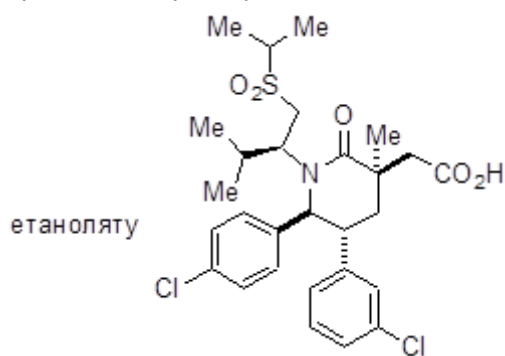
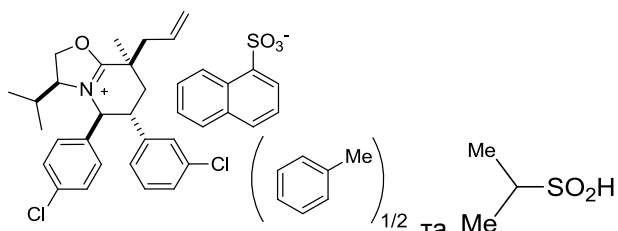
У варіанті реалізації даного винаходу 27, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 23, в якому проводять перетворення



на

використовуючи метанол та воду.

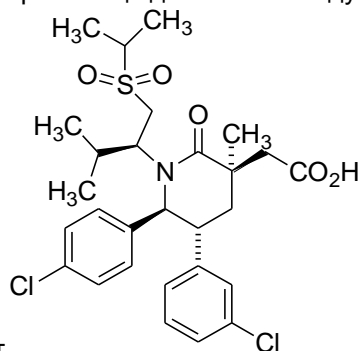
У варіанті реалізації даного винаходу 28, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 23, в якому



на

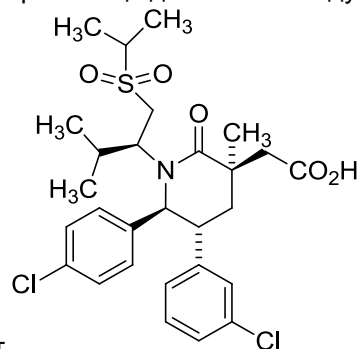
5 використовуючи метанол та воду.

У варіанті реалізації даного винаходу 29, даний винахід пропонує сполуку



етанолят

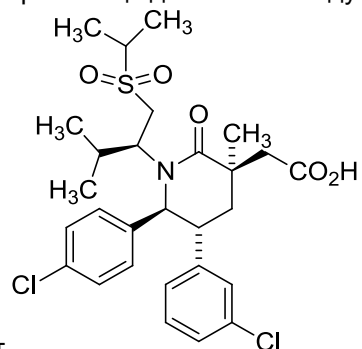
У варіанті реалізації даного винаходу 30, даний винахід пропонує кристалічний



етанолят

10

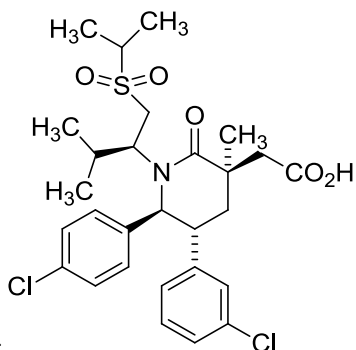
У варіанті реалізації даного винаходу 31, даний винахід пропонує кристалічний



етанолят

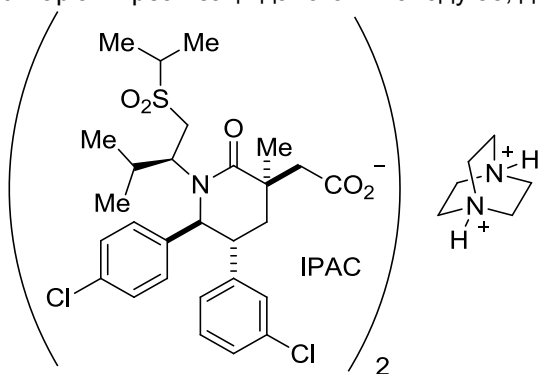
що характеризується порошковою рентгенограмою, яка містить піки з кутами дифракції 2 тета градусів при приблизно 10,5, 18,2, 20,3, 21, 21,9 та 24,2.

У варіанті реалізації даного винаходу 32, даний винахід пропонує кристалічний

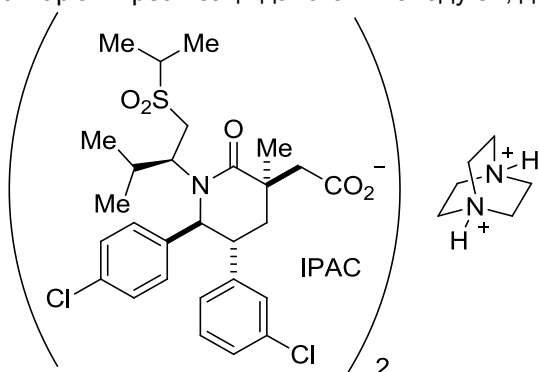


5 етанолат за варіантом реалізації даного винаходу 31, що має рентгенограму, по суті, показану на Фіг.

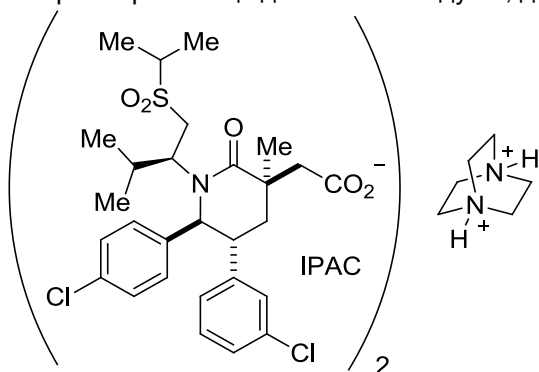
6. У варіанті реалізації даного винаходу 33, даний винахід пропонує сполуку



10 У варіанті реалізації даного винаходу 34, даний винахід пропонує кристалічну

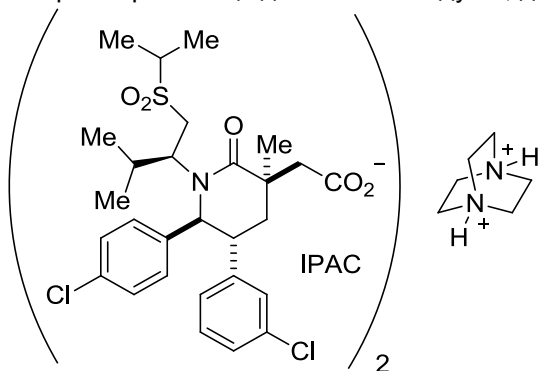


У варіанті реалізації даного винаходу 35, даний винахід пропонує кристалічну



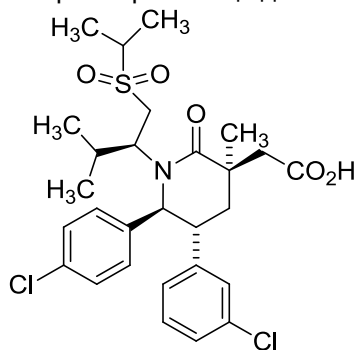
15 що характеризується порошковою рентгенограмою, яка містить піки з кутами дифракції 2 тета градусів при приблизно 11,5, 14,3, 15,8, 17,7, 19,5 та 20,7.

У варіанті реалізації даного винаходу 36, даний винахід пропонує кристалічну

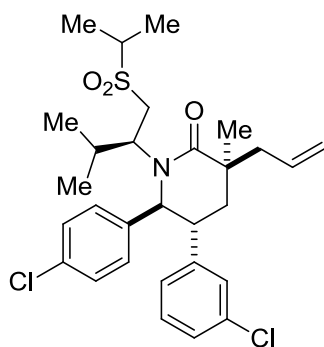


за варіантом реалізації даного винаходу 35, що має рентгенограму, по суті, показану на Фіг. 12.

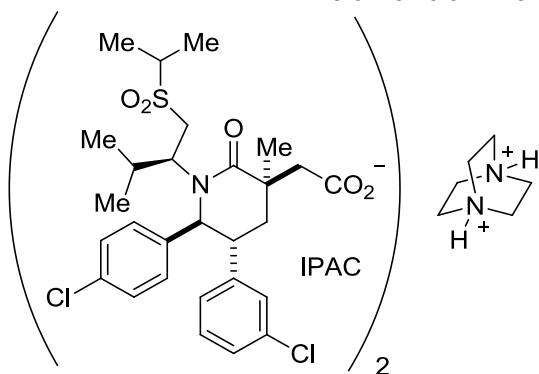
5 У варіанті реалізації даного винаходу 37, даний винахід пропонує спосіб одержання



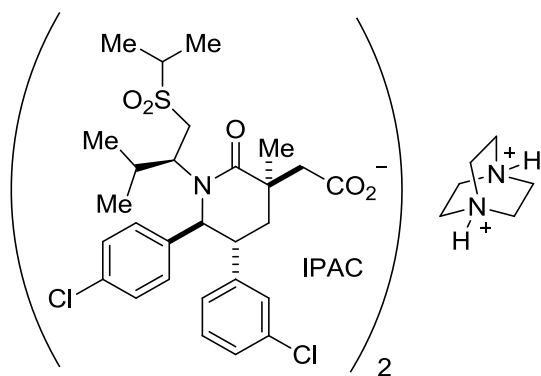
, де спосіб включає приведення в контакт



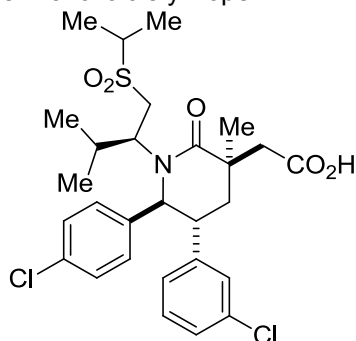
з окислюючим агентом та DABCO з утворенням



та приведення в контакт



з кислотою з утворенням



У варіанті реалізації даного винаходу 38, даний винахід пропонує спосіб за варіантом реалізації даного винаходу 37, в якому окислюючий агент представляє собою озон та кислота представляє собою хлорводневу кислоту.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Фіг. 1. Порошкова рентгенограма кристалічної безводної Сполуки А

Фіг. 2. Порошкова рентгенограма аморфної Сполуки А

Фіг. 3. Порошкова рентгенограма кристалічного гемітолуольного сольвату (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонату

Фіг. 4. Порошкова рентгенограма кристалічної форми 1 Сполуки А

Фіг. 5. Порошкова рентгенограма кристалічної форми 2 Сполуки А

Фіг. 6. Порошкова рентгенограма етаноліату Сполуки А (етанольний сольват)

Фіг. 7. Порошкова рентгенограма пропанольного сольвату Сполуки А

Фіг. 8. Крива ДСК кристалічної безводної Сполуки А

Фіг. 9. Крива ДСК аморфної Сполуки А

Фіг. 10. Крива ДСК кристалічного гемітолуольного сольвату (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонату

Фіг. 11. Крива ДСК етаноліату Сполуки А

Фіг. 12. Порошкова рентгенограма DABCO солі Сполуки А

Фіг. 13. Крива ДСК DABCO солі Сполуки А.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід пропонує спосіб одержання 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти (в даному документі "Сполука А"), також як і проміжні сполуки та спосіб одержання проміжних сполук. Також пропонуються кристалічні форми сполуки та проміжних сполук.

Термін "містить" означає нічим не обмежений, включаючи зазначений компонент, але не виключаючи інші елементи.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки або комбінації терапевтично активних сполук, яка покращує, послаблює або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання або стану або запобігає або затримує прояв одного або більше симптомів конкретного захворювання або стану.

Терміни "пацієнт" та "суб'єкт" можуть бути використані поперемінно та означають тварин, таких як собаки, кішки, корови, коні, вівці та люди. Конкретними пацієнтами є ссавці. Термін пацієнт включає самців та самок.

Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що згадана речовина, така як сполука винаходу, або сіль сполуки, або композиція, містить сполуку або конкретний наповнювач придатний для введення пацієнтові.

Терміни "лікування" або "терапія" і таке інше включає попередження (наприклад, профілактику) та паліативне лікування.

Термін "наповнювач" означає будь-яку фармацевтично прийнятну добавку, носій, розріджувач або ад'ювант, або інший інгредієнт, відмінний від активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), який, як правило, включений в композицію і/або призначається пацієнту.

Сполуку винаходу можна вводити пацієнту в терапевтично ефективній кількості. Сполуку можна вводити окремо або як частину фармацевтично прийнятної композиції або рецептури. Крім того, сполуку або композиції можна вводити усю відразу, як, наприклад, за допомогою ін'єкції ударної дози, кілька разів, наприклад, з допомогою ряду таблеток, або вивільнювати, по суті, рівномірно протягом періоду часу, як, наприклад, за допомогою трансдермальної доставки. Слід також зазначити, що доза сполуки може змінюватись з часом.

Сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятні солі також можна вводити в комбінації з однією або декількома додатковими фармацевтично активними сполуками/агентами. Слід зазначити, що додаткові фармацевтично активні сполуки/агенти можуть бути традиційними низькомолекулярними органічними хімічними сполуками або ж можуть бути макромолекулами, такими як білки, антитіла, пептитіла, ДНК, РНК або фрагменти таких макромолекул.

Коли пацієнт повинен отримувати або отримує безліч фармацевтично активних сполук, сполуки можуть бути введені одночасно або послідовно. Наприклад, у разі таблеток, активні сполуки можуть перебувати в одній таблетці або в окремих таблетках, які можуть бути введені одночасно або послідовно в будь-якому порядку. Крім того, слід визнати, що композиції можуть мати різні форми. Наприклад, одна або більше сполук можуть бути доставлені з допомогою таблеток, в той час як інші вводяться шляхом ін'єкції або перорально у формі сиропу. Розглядаються всі комбінації, способи доставки та послідовності введення.

Термін "рак" означає фізіологічний стан у ссавців, що характеризується неконтрольованим ростом клітин. Загальні класи раку включають карциному, лімфому, саркому та бластоми.

Сполуку винаходу можна використовувати для лікування раку. Спосіб лікування раку включає введення пацієнту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуку винаходу можна використовувати для лікування пухлин. Способи лікування пухлин включають введення пацієнту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід також стосується застосування сполуки цього винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування стану, такого як рак.

Види раку, які можна лікувати сполуками винаходу, включають, але обмежуються ними, карциному, таку як рак сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, прямої кишки, нирок, печінки, легенів (дрібноклітинний рак легенів та недрібноклітинний рак легенів), стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози, передміхурової залози та шкіри (включаючи плоскоклітинний рак); гемопоетичні пухлини лімфоїдного походження (включаючи лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, лімфому "волохатих" клітин та лімфому Буркетта); гемопоетичні пухлини мієлоїдного походження (включаючи гострий та хронічний мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром та промієлоцитарний лейкоз); пухлини мезенхімального походження (включаючи фібросаркому та рабдіоміосаркому та інші саркоми, наприклад, м'якої тканини та кістки); пухлини центральної та периферичної нервової системи (включаючи астроцитому, нейробластоми, гліому та шваному); та інші пухлини (включаючи меланому, семіному, тератоканциному, остеосаркому, пігментну ксенодерому, кератоктантому, фолікулярний рак щитовидної залози та саркому Капоші). Інші види раку, які можна лікувати за допомогою сполуки цього винаходу включають рак ендометрія, рак голови та шиї, гліобластоми, злоякісний асцит та гемопоетичні види раку.

Конкретні види раку, що можна лікувати за допомогою сполуки цього винаходу включають саркому м'яких тканин, рак кістки, такий як остеосаркома, пухлини молочної залози, рак сечового міхура, синдром Лі-Фраумені, пухлини головного мозку, рабдіоміосаркому, карциному кори надниркових залоз, рак прямої кишки, недрібноклітинний рак легенів та гострий мієлолейкоз (ОМЛ).

У конкретному варіанті реалізації цього винаходу, що відноситься до лікування ракових захворювань, рак ідентифікований як p53wildtype (p53^{WT}). В іншому конкретному варіанті

реалізації цього винаходу, рак ідентифікований як p53^{WT} та мутант CDKN2A. В іншому аспекті, цей винахід пропонує діагностику для визначення, яким пацієнтам повинна бути введена сполука цього винаходу. Наприклад, може бути відібраний та проаналізований зразок ракових клітин пацієнта для визначення стану ракових клітин по відношенню до p53 і/або CDKN2A. В одному з аспектів, пацієнт, який має рак, яким є p53^{WT}, буде вибраний для лікування пацієнтів, що мають рак, який є мутованим по відношенню до p53. В іншому аспекті, пацієнт, який має рак, що є одночасно p53^{WT} та має мутантний білок CDKN2A, вибраний серед пацієнта, який не має цих характеристик. Відбір ракових клітин для аналізу добре відомий фахівцям у даній галузі. Термін "p53^{WT}" означає білок, який кодується послідовністю геномної ДНК № NC_000017 версія 9 (7512445...7531642) (GenBank); білок, який кодується послідовністю кДНК № NM_000546 (GenBank); або білок, що має послідовність у GenBank № NP_000537.3. Термін "мутант CDKN2A" означає білок CDKN2A, який не є диким типом. Термін "CDKN2A дикого типу" означає білок, який кодується послідовністю геномної ДНК № 9: 21957751-21984490 (Ensembl ID); білок, який кодується послідовністю кДНК № NM_000077 (GenBank) або NM_058195 (GenBank) або; або білок, що має послідовність у GenBank № NP_000068 або NP_478102.

В іншому аспекті, цей винахід стосується застосування сполуки цього винаходу в комбінації з одним або більше фармацевтичних агентів, що є інгібітором білка в шляху фосфатидилінозитол 3-кінази (PI3K). Комбінації сполук цього винаходу разом з інгібіторами білків в шляху PI3K показали синергізм в дослідженнях росту ракових клітин, включаючи підвищений апоптоз та знищення клітин. Приклади білків в шляху PI3K включають PI3K, mTOR та PKB (також відомий як Akt). Білок PI3K існує в декількох ізоформах, включаючи α , β , δ або γ . Передбачається, що PI3K інгібітор, що може бути використаний в комбінації з сполукою винаходу, може бути селективним до однієї або більше ізоформ. Під селективністю розуміють, що сполуки інгібують одну або більше ізоформ більше, ніж інші ізоформи. Селективність є концепцією добре відомою в даній області техніки та може бути виміряна за допомогою добре відомої активності в *in vitro* або в клітинних аналізах. Переважна селективність включає більше, ніж у 2 кратну, переважно 10-кратну або більш переважно 100-кратну вищу селективність по відношенню до однієї або більше ізоформ порівняно з іншими ізоформами. В одному з аспектів, інгібітори PI3K, що можуть бути використані в комбінації з сполуками винаходу, представляють собою селективний інгібітор PI3K α . В іншому аспекті, сполука є селективним інгібітором PI3K δ .

Приклади інгібіторів PI3K, які можуть бути використані в комбінації з однією декількома сполуками винаходу, включають ті, що розкриті в наступних документах: опублікованій заявці РСТ № WO2010/151791; опублікованій заявці РСТ № WO2010/151737; опублікованій заявці РСТ № WO2010/151735; опублікованій заявці РСТ № WO2010151740; опублікованій заявці РСТ № WO2008/118455; опублікованій заявці РСТ № WO2008/118454; опублікованій заявці РСТ № WO2008/118468; опублікованій заявці США № US20100331293; опублікованій заявці США № US20100331306; опублікованій заявці США № US20090023761; опублікованій заявці США № US20090030002; опублікованій заявці США № US20090137581; опублікованій заявці США № US2009/0054405; опублікованій заявці США № US2009/0163489; опублікованій заявці США № US2010/0273764; опублікованій заявці США № US2011/0092504; або опублікованій заявці РСТ № WO2010/108074.

Відомі сполуки, що інгібують та PI3K та mTOR (подвійні інгібітори). У ще одному іншому аспекті, представлений винахід пропонує застосування подвійних PI3K та mTOR інгібіторів для використання в комбінації з сполукою цього винаходу.

mTOR представляє собою білок в шляху PI3K. Іншим аспектом цього винаходу є застосування інгібітору mTOR в комбінації з сполукою цього винаходу. Інгібітори mTOR, які можуть бути використані в комбінації з сполукою винаходу включають сполуки, що розкриті в наступних документах: опублікованій заявці PCT № WO2010/132598 або опублікованій заявці PCT № WO2010/096314.

PKB (Akt) так само представляє собою білок в шляху PI3K. Іншим аспектом цього винаходу є застосування інгібітору mTOR в комбінації із сполукою цього винаходу. Інгібітори PKB, що можуть бути використані в комбінації із сполукою винаходу включають сполуки, що розкриті в наступних документах: патенті США № 7354944; патенті США № 7700636; патенті США № 7919514; патенті США № 7514566; публікації заявці на патент США 2009/0270445 A1; патенті США № 7919504; патенті США № 7897619; або опублікованій заявці PCT № WO 2010/083246 A1.

Комбінації цього винаходу також можуть бути використані в комбінації з променевою терапією, гормональної терапією, хірургічним втручанням та імунотерапією, де терапії добре відомі фахівцям у даній галузі.

Оскільки один з аспектів даного винаходу передбачає лікування захворювання/стану за допомогою комбінації фармацевтично активних сполук, які можна вводити окремо, винахід також стосується комбінованих окремих фармацевтичних композицій, що утворюють набір. Набір містить дві окремі фармацевтичні композиції: сполуку даного винаходу та другу фармацевтичну сполуку. Набір містить контейнер для розміщення в ньому окремих композицій, таких як розділена пляшечка або розділений пакет з фольги. Додаткові приклади включають шприци, коробки та мішечки. Як правило, набір містить інструкції щодо застосування окремих компонентів. Форма набору особливо вигідна, коли окремі компоненти переважно вводять в різних лікарських формах (наприклад, перорально та парентерально), вводять з різними інтервалами введення, або коли бажано титрування лікарем або ветеринаром окремих компонентів комбінації.

Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості та широко використовуються для упаковки фармацевтичних одиничних дозованих форм (таблетки, капсули, тощо). Блістерні упаковки зазвичай складаються з листа відносно жорсткого матеріалу, покритого фольгою з переважно прозорого пластикового матеріалу. У процесі пакування в пластиковій фользі виконуються виїмки. Виїмки мають розмір та форму таблеток або капсул, що будуть запаковані. Далі, таблетки або капсули поміщають в заглиблення та накладають лист відносно жорсткого матеріалу на пластикову фольгу з боку фольги, яка протилежна напрямку, в якому формувалися заглиблення. Як результат, таблетки або капсули запечатуються в заглибинах між пластиковою фольгою та листом. Переважно, щоб міцність листа була такою, що б таблетки або капсули могли бути видалені з блістерної упаковки вручну, прикладаючи тиск на заглиблення, в результаті чого утворюється отвір в листі в місці заглиблення. Пігулка або капсула може потім бути видалена через вказаний отвір.

Може бути бажано оснастити набір пам'яткою, наприклад, у формі чисел поруч з таблетками або капсулами, де числа відповідають дням режиму, в які слід приймати зазначені таким чином таблетки або капсули. Іншим прикладом такої пам'ятки є календар, надрукований на картці, наприклад, наступним чином: "Перший Тиждень, Понеділок, Вівторок, . . . та т. і. Другий Тиждень, Понеділок, Вівторок, . . ." та т. і. Інші варіанти пам'яток будуть очевидні. "Добовою дозою" може бути одна таблетка або капсула або кілька пігулок або капсул, які необхідно прийняти в даний день. Крім того, добова доза сполуки цього винаходу може складатися з однієї таблетки або капсули, в той час як добова доза другої сполуки може складатися з декількох таблеток або капсул та навпаки. Пам'ятка повинна відобразити це та допомогти в правильному прийомі активних агентів.

В іншому конкретному варіанті реалізації цього винаходу, пропонується дозатор, призначений для видачі добових доз за один раз в порядку їх передбачуваного використання. Переважно, дозатор забезпечений пам'яткою, з тим, щоб додатково полегшити дотримання режиму. Прикладом такої пам'ятки є механічний лічильник, який вказує кількість добових доз, які були видані. Іншим прикладом такої пам'ятки є пам'ятка мікро-чіп, що живиться від батарейки, в комбінації з рідкокристалічним зчитувальним пристроєм або звуковим сигналом нагадуванням, який, наприклад, зчитує дату останньої прийнятої добової дози та/або нагадує, коли слід прийняти наступну дозу.

Сполука винаходу та інші фармацевтичні активні сполуки, при бажанні, можуть бути введені пацієнтові або орально, ректально, парентерально (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), внутріцістернально, інтравагінально, внутрішньочеревенно,

всередину сечового міхура, місцево (наприклад, порошки, мазі або краплі), або у вигляді булакального або назального спрею. Розглядаються всі способи, які використовуються фахівцями в даній області техніки для введення фармацевтично активного агента.

Композиції, придатні для парентерального введення, можуть містити фізіологічно прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки для відновлення в стерильні розчини або дисперсії для ін'єкції. Приклади підходящих водних та неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або наповнювачів включають воду, етанол, полііоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і т. і.), їх підходящі суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія) та органічні естери, що ін'єктуються, такі як етилолеат. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок у разі дисперсій та шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Ці композиції можуть також містити ад'юванти, такі як консерванти, змочувальні агенти, емульгатори та диспергуючі агенти. Забрудненню мікроорганізмами можна перешкодити шляхом додавання різних антибактеріальних та протигрибкових агентів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти і т. і. Також може бути бажано включення ізотонічних агентів, наприклад, цукрів, хлориду натрію і т. і. Пролонгована абсорбція ін'єкційних фармацевтичних композицій може бути викликана використанням агентів, що затримують абсорбцію, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, порошки та гранули. У таких твердих дозованих формах активна сполука змішана з, принаймні, одним звичайним інертним наповнювачем (або носієм), таким як цитрат натрію або дикальцію фосфат, або (а) наповнювачами або розбавниками, як, наприклад, крохмаль, лактоза, цукроза, маніт та кремнієва кислота; (b) зв'язувальними агентами, як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, цукроза та гуміарабік; (c) зволожувачами, як, наприклад, гліцерин; (d) дезінтеграторами, як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі комплексні силікати та карбонат натрію; (e) сповільнювачами розчинення, як, наприклад, парафін; (f) прискорювачами абсорбції, як, наприклад, четвертинні амонієві сполуки; (g) змочувальними агентами, як, наприклад, цетиловий спирт та моностеарат гліцерину; (h) адсорбентами, як, наприклад, каолін та бентоніт; та (i) лубрикантами, як, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію або їх суміші. У разі капсул та таблеток, дозовані форми можуть також містити буферні агенти. Тверді композиції подібного типу можуть також бути використані в якості наповнювачів в м'яких та твердих желатинових капсулах, використовуючи такі наповнювачі як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і т. і.

Тверді дозовані форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки та гранули можуть бути отримані з покриттями та оболонками, такими як ентросолубільні покриття та інші, добре відомі в даній галузі. Вони також можуть містити агенти, що надають непрозорість, а також можуть бути такого складу, що вони вивільняють активну сполуку або сполуки в певній частині кишкового тракту уповільненим чином. Приклади введених композицій, які можуть бути використані, є полімерні речовини та воски. Активна сполука може бути також у формі мікрокапсул, якщо це доцільно, з одним або більше з вищезазначених наповнювачів.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук, рідка дозована форма може містити інертні розріджувачі, зазвичай використовувані в даній області техніки, такі як вода або інші розчинники, солубілізуючі агенти та емульгатори, як, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії, зокрема, бавовняна олія, арахісова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія, рицинова олія та кунжутна олія, гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі та естери жирних кислот та сорбітану, або суміші цих речовин і т. і.

Окрім таких інертних розріджувачів, композиції можуть також включати ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгатори та суспендуєчі агенти, підсолоджувачі, смакові та ароматизуючі агенти. Суспензії, на додаток до активної сполуки, можуть містити суспендувальні агенти, як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт та естери сорбіту, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар та трагакант або суміші цих речовин і т. і.

Композиції для ректального введення являються собою переважно супозиторії, які можуть бути отримані шляхом змішування сполук цього винаходу з придатними не подразнюючими

наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при звичайній кімнатній температурі, але рідким при температурі тіла і тому плавляться в прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільняють активний компонент.

5 Дозовані форми для місцевого введення сполуки цього винаходу включають мазі, порошки, аерозолі та інгалятори. Активну сполуку або сполуки змішують в стерильних умовах з фізіологічно прийнятним носієм та будь-якими консервантами, буферами або пропелантами, які можуть знадобитися. Офтальмологічні рецептури, очні мазі, порошки та розчини також розглядаються як такі, що знаходяться в рамках цього винаходу.

10 Сполуку даного винаходу можна ввести пацієнту з рівнями доз в інтервалі від близько 0,1 до близько 3000 мг на день. Для нормальної дорослої людини, що має масу тіла приблизно 70 кг, як правило, достатня доза в діапазоні від близько 0,01 до близько 100 мг на кілограм маси тіла. Конкретна доза та діапазон доз, які можуть бути використані залежить від ряду факторів, у тому числі потреб пацієнта, тяжкості стану або захворювання, що підлягає лікуванню, та

15 фармакологічної активності сполуки, що вводиться. Визначення діапазонів доз та оптимальних доз для конкретного пацієнта знаходиться в рамках кваліфікації середнього фахівця в даній галузі техніки.

Сполуку даного винаходу можна вводити у вигляді фармацевтично прийнятних солей, естерів, амідів або пролікарських форм. Термін "солі" відноситься до неорганічних та органічних солей сполук цього винаходу. Солі можуть бути отримані на місці під час кінцевого виділення та очищення сполуки або шляхом окремої взаємодії очищеної сполуки у формі вільної основи або кислотної форми з відповідною органічною або неорганічною основою або кислотою та виділення отриманої таким чином солі. Типові солі включають гідробромідну, гідрохлоридну, сульфатну, бісульфатну, нітратну, ацетатну, оксалатну, пальмітатну, стеаратну, лауратну, боратну, бензоатну, лактатну, фосфатну, тозилатну, цитратну, малеатну, фумаратну, сукцинатну, тартратну, нафтилатну, мезилатну, глюкогептонатну, лактобіонатну та лаурилсульфонатну солі і т. і. Солі можуть включати катіони на основі лужних та лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній і т. і., а також нетоксичні амонієві, четвертинні амонієві та амінні катіони, включаючи, але не обмежуючись ними, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін і т. і. Див., наприклад, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

20

25

30

Приклади фармацевтично прийнятних естерів сполуки цього винаходу включають C₁-C₈ алкілові естери. Придатні естери також включають C₅-C₇ циклоалкілові естери, також як арилалкілові естери, такі як бензил. Зазвичай використовуються C₁-C₄ алкілові естери. Естери сполук цього винаходу можна отримати згідно зі способами, які добре відомі в даній галузі техніки.

35

Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполуки цього винаходу включають аміді, похідні аміаку, первинні C₁-C₈ алкіламіни та вторинні C₁-C₈ діалкіламіни. У випадку вторинних амінів, амін також може бути у формі 5 або 6 членної гетероциклоалкільної групи, що містить, щонайменше, один атом нітрогену. Зазвичай використовуються аміді, похідні аміаку, первинні C₁-C₃ алкіламіни та вторинні C₁-C₂ діалкіламіни. Аміді сполук цього винаходу можна отримати згідно зі способами, які добре відомі в даній галузі техніки.

40

Термін "пролікарська форма" означає сполуки, що перетворюються in vivo з утвореннями сполуки цього винаходу. Перетворення може відбуватися завдяки різним механізмам, наприклад, завдяки гідролізу в крові. Обговорення використання проліків наводиться в T. Higuchi and W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

45

Для ілюстрації, оскільки сполука винаходу містить карбоксильну функціональну групу, пролікарська форма може включати естер, утворений шляхом заміни атома гідрогену карбоксильної групи такою групою, як (C₁-C₈ алкіл, (C₂-C₁₂) алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, що має від 4 до 9 атомів карбону, 1-метил-1-(алканойлокси)етил, що має від 5 до 10 атомів карбону, алкоксикарбонілоксиметил, що має від 3 до 6 атомів карбону, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 4 до 7 атомів карбону, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 5 до 8 атомів карбону, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 3 до 9 атомів карбону, 1-(N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 4 до 10 атомів карбону, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл, гама-бутиролактон-4-іл, ди-N, N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N, N-ди(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл та піперидино-, піролідино- або морфоліно(C₂₋₃)алкіл.

50

55

60

Сполука даного винаходу може містити асиметричні або хіральні центри і тому існує в різних стереоізомерних формах. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполуки, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, складають частину цього винаходу. Крім того, даний винахід розглядає всі геометричні та позиційні ізомери. Наприклад, якщо сполука містить

5 подвійний зв'язок, розглядаються і цис, і транс форми (позначаються як Z та E, відповідно), а також суміші.

Суміші стереоізомерів, такі як діастереомерні суміші, можуть бути розділені на їх індивідуальні стереохімічні компоненти на основі їх фізико-хімічних відмінностей за допомогою відомих способів, таких як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери також

10 можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші на діастереомерну суміш шляхом реакції з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), розділення діастереомерів та перетворення (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів на відповідні чисті енантіомери. Крім того, деякі сполуки можуть бути атропоізомерами (наприклад, заміщені біарили).

15 Сполука даного винаходу може існувати в несольватованих, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода (гідрат), етанол і т. і. Даний винахід передбачає та включає в себе як сольватовані, так і несольватовані форми, розкриті в цьому документі.

Також можливо, що сполука винаходу може існувати в різних таутомерних формах. Розглядаються всі таутомери сполуки цього винаходу. Наприклад, всі таутомерні форми тетразольного фрагменту включені в даний винахід. Крім того, наприклад, всі кето-енольні або іміно-енамінові форми сполук включені в даний винахід.

Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що назви та структури сполук, що містяться в даному документі, можуть базуватися на конкретному таутомері сполуки. У той час як може

25 бути використано назву або структуру лише певного таутомеру, передбачається, що всі таутомери охоплюються цим винаходом, якщо не вказано інше.

Також передбачається, що даний винахід охоплює сполуки, які синтезуються в пробірці з допомогою лабораторних методів, таких як ті, що добре відомі хімікам синтетикам; або синтезовані з використанням *in vivo* методів, наприклад, шляхом метаболізму, бродіння,

30 травлення і т. і. Також передбачається, що сполуки цього винаходу можуть бути синтезовані з використанням комбінації *in vitro* та *in vivo* методів.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки, які ідентичні тим сполукам, що згадуються в цьому документі, але за винятком того, що один або більше атомів замінені атомами, що мають атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або

35 масового числа, яке зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки винаходи, включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl . В одному з аспектів, представлений винахід стосується сполук, в яких один або більше атомів гідрогену замінені атомами дейтерію (^2H).

40 Сполука даного винаходу, яка містить вищезгадані ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, знаходиться в межах рамок цього винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки цього винаходу, наприклад, ті, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , корисні в якості лікарського засобу та/або дослідження розподілу субстрату в тканині. Ізотопи тритію, тобто, ^3H , та карбону-14, тобто, ^{14}C , є особливо переважними завдяки простоті їх одержання та виявлення. Крім того,

45 заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто, ^2H , може дати певні терапевтичні переваги, обумовлені більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшенням *in vivo* часу напіврозпаду або зниженням необхідної дози, а, отже, може бути кращим за деяких обставин. Мічені ізотопами сполуки цього винаходу, як правило, можуть бути отримані шляхом заміни легкодоступним реагентом, що мічений ізотопом, реагенту неміченого

50 ізотопом. Сполука даного винаходу може існувати в різних твердих формах, включаючи кристалічні форми, та в аморфній формі. Різні кристалічні форми, що також називаються поліморфами, та аморфні форми сполук цього винаходу розглядаються як частина цього винаходу, як викладено в цьому документі далі.

55 При синтезі сполуки цього винаходу, може бути бажано використовувати певні групи, що відходять. Термін "групи, що відходять" ("LG"), як правило, відноситься до груп, які заміщаються нуклеофілом. Такі групи, що відходять, відомі в даній області. Приклади груп, що відходять, включають, але не обмежуються ними, галогени (наприклад, I, Br, F, Cl), сульфонати (наприклад, мезилат, тозилат), сульфіді (наприклад, SCH_3), N-гідроксисукцинімід, N-гідроксибензотриазол і т. і. Приклади нуклеофілів, включають, але не обмежуються ними, аміни,

меркаптани, спирти, реагенти Гріньяра, аніонні частинки (наприклад, алкоголяти, аміди, карбаніони) і т. і.

Всі патенти, опубліковані патентні заявки та інші публікації, наведені в даному документі, включені в даний документ за допомогою посилання.

Конкретні експериментальні приклади, представлені в даній заявці, ілюструють конкретні варіанти реалізації цього винаходу. Ці приклади покликані бути репрезентативними та не призначені для обмеження рамок формули винаходу будь-яким чином.

¹H-ЯМР спектри, як правило, знімали на спектрометрі системи Bruker Avance III 500 (Bruker, Billerica, MA), що працює на ¹H частоті 500,13 МГц, оснащеному 5 мм зондом Bruker PABBI з градієнтом z-осі; або на спектрометрі Bruker Avance II або Avance III 400, що працює на ¹H частоті 400,23 МГц, оснащеному 5 мм зондом Bruker PABBO з градієнтом z-осі. Зразки, як правило, розчиняли в 500 мкл або DMSO-d₆ або CD₃OD для аналізу ЯМР. ¹H хімічні зсуви приведені відносно сигналів залишкового розчинника DMSO-d₆ при δ 2,50 та CD₃OD при δ 3,30.

Важливі піки наведені в таблиці і, як правило, включають: число протонів, мультиплетність (с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетів; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; ш с, широкий синглет) та константу(и) розщеплення в Герцах. Мас-спектри з іонізацією електронним ударом (EI), як правило, знімали на квадрупольному PX/MC мас-спектрометрі Agilent Technologies 6140 (Agilent Technologies, Englewood, CO). Результати мас-спектрометрії представлені як відношення маси до заряду, іноді з подальшим відносним вмістом кожного іона (у дужках). Вихідні матеріали в наведених нижче прикладами, як правило, отримували або з комерційних джерел, таких як Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, або за допомогою літературних методик.

Дані порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) отримували на дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащеному детектором для широкодіапазонного вимірювання в режимі реального часу (RTMS). Використанням випромінювання було CuKα(1,54 Å) та напруга та струм були встановлені на 45 кВт та 40 мА, відповідно. Дані знімали при кімнатній температурі від 5 до 45 градусів 2-тета з розміром кроку 0,0334 градусів. Зразки поміщали на низькофононий утримувач для зразків та розміщали на платформі для зразка, що оберталася з часом одного обертання 2 секунди.

Альтернативно, данні XRPD отримували на дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащеному детектором RTMS. Використанням випромінювання було CuKα(1,54 Å) та напруга та струм були встановлені на 45 кВт та 40 мА, відповідно. Дані знімали при кімнатній температурі від 5 до 40 градусів 2-тета з розміром кроку 0,0334 градусів. Зразки поміщали на низькофононий утримувач для зразків та розміщали на платформі для зразка, що оберталася з часом одного обертання 2 секунди.

Альтернативно, данні XRPD отримували на дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащеному детектором RTMS. Використанням випромінювання було CuKα(1,54 Å) та напруга та струм були встановлені на 45 кВт та 40 мА, відповідно. Дані знімали при кімнатній температурі від 5 до 40 градусів 2-тета з розміром кроку 0,0167 градусів. Зразки поміщали на низькофононий утримувач для зразків та розміщали на платформі для зразка, що оберталася з часом одного обертання 2 секунди.

Альтернативно, данні XRPD отримували на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro (PANalytical, Almelo, The Netherlands), оснащеному детектором RTMS. Використанням випромінювання було CuKα(1,54 Å) та напруга та струм були встановлені на 45 кВт та 40 мА, відповідно. Дані знімали при кімнатній температурі від 3 до 40 градусів 2-тета з розміром кроку 0,008 градусів. Зразки поміщали на низькофононий утримувач для зразків та розміщали на платформі для зразка, що оберталася з часом одного обертання 2 секунди.

Альтернативно, данні XRPD отримували на рентгенівській дифракційній системі Bruker D8 Discover (Bruker, Billerica, MA), оснащеною системою моторизованого переміщення зразка хуз та Дифракційною системою з загальним площинним детектором ((GADDS) General Area Detector Diffraction System). Використанням випромінювання було CuKα(1,54 Å) та напруга та струм були встановлені на 45 кВт та 40 мА, відповідно. Тверді зразки розташовували на пласкій скляній пластині та для кожного зразка сканували площу 1 мм² в коливальному режимі протягом 3 хвилин від 5 до 48 градусів 2-тета.

Знімали данні Диференційної Скануючої Калориметрії (ДСК) використовуючи стандартний режим ДСК (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Використовували швидкість нагрівання 10 °C/хв. в температурному діапазоні від 40 °C до 300 °C. Аналізи проводили під азотом та зразки поміщали в стандартні герметичні закриті алюмінієві лотки. Індій використовували як калібрувальний стандарт.

Альтернативно, знімали данні ДСК, використовуючи температурно-модельований режим ДСК (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Після врівноваження зразка при 20 °C

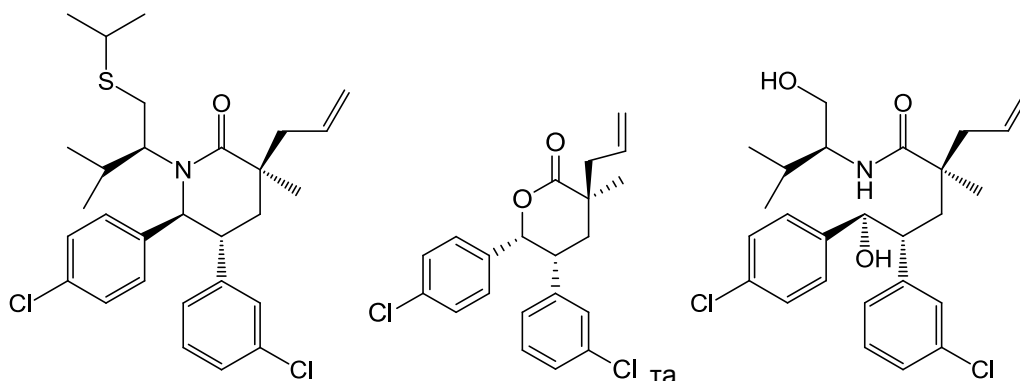
протягом п'яти хвилин, використовували швидкість нагрівання 3 °C/хв. з модуляцією +/- 0,75 °C/хв. в температурному діапазоні від 20 °C до 200 °C. Аналіз проводили під азотом та зразки поміщали в стандартні герметичні закриті алюмінієві лотки. Індій використовували як калібрувальний стандарт.

5	В даному документі можуть бути використані наступні скорочення.	
	~	приблизно
	+ve або поз. іон	позитивний іон
	Δ	нагрівання
	Ac	ацетил
	ACN	ацетонітрил
	Ac ₂ O	оцтовий ангідрид
	вод.	водний
	AcOH	оцтова кислота
	Bn	бензил
	Boc	трет-бутоксикарбоніл
	BSA	бичачий сироватковий альбумін
	Bu	бутил
	Bz	бензоїл
	Розр.	розраховано
	Ca(OH) ₂	гідроксид кальцію
	CH ₃ OK	метоксид калію
	CH ₃ ONa	метоксид натрію
	Конц.	концентрований
	д	день(дні)
	DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
	DCE	дихлоретан
	DCM	дихлорметан
	DEA	діетиламін
	періодинан	Десса- Десса-он
Мартіна; Мартіна	реагент	
	DIEA або DIPEA	діізопропілетиламін
	DMAP	4-диметиламінопіридин
	DME	1,2-диметоксиетан
	DMF	N, N-диметилформамід
	DMSO	диметилсульфоксид
	DPPA	дифенілфосфорилазид
	дс або ДС	діастереомерне співвідношення
	ДСК	диференційна скануюча калориметрія
	DTT	дитіотреїтол
	DVB	дивінілбензол
	EDC	N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
	ее або е.е.	енантіомерний надлишок
	екв.	еквівалент
	ECI або EC	електроспрей іонізація
	Et	етил
	Et ₂ O	діетиловий етер

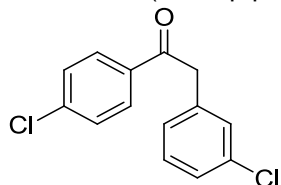
Et ₃ N	триетиламін
EtOAc	етилацетат
EtOH	етиловий спирт
г	грам(и)
год.	година(и)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат
HBTU	O-бензотриазол-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат
Hex	гексани
HMPA	гексаметилфосфорамід
HOAt	1-гідрокси-7-азабензотриазол
HOBt	гідроксибензотриазол
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
IPAc або IPAC	ізопропілацетат
IPA або iPrOH	ізопропіловий спирт
iPr	ізопропіл
реагент Джонса	розчин оксиду хрому (IV) та сірчаної кислоти у воді
KHMDS	гексаметилдисилазид калію
KOAc	ацетат калію
PXMC, PX-MC або PX/MC	рідинна хроматографія маспектрометрія
LDA	діізопропіламід літію
LHMDS або LiHMDS	гексаметилдисилазид літію
L-Selectride [®]	три-втор-бутилборогідрид літію (Sigma-Aldrich, St. Louis)
M	молярність (моль л ⁻¹)
mCPBA	м-хлорпероксибензойна кислота
мДСК	модульована диференційна скануюча калориметрія
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
Mel	йодметан
MEK	метилетилкетон
MeOH	метиловий спирт
мг	міліграм(и)
хв.	хвилина(и)
мл	мілілітр(и)
M	моль(и)
MC	мас-спектрометрія
MsCl	метансульфонілхлорид
MTBE або MtBE	метил-трет-бутиловий етер
m/z	співвідношення маса-до-заряду
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрію
NaOtBu	трет-бутоксид натрію
NBS	N-бромсукцинімід
nBuLi	н-бутиллітій
NMO	N-метилморфолін-N-оксид

NMP	1-метил-2-піролідинон
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
N-Selectride®	три-втор-бутилборогідрид натрію (Sigma-Aldrich, St. Louis)
PBS	салін забуферений фосфатом
PMB	параметоксибензил
Ph	феніл
Pr	пропіл
млн. час.	частин на мільйон
PTFE	політетрафторетилен
п-тол	пара-толуоліл
рац	рацемічний
ОФ-ВЕРХ або ОФВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія із зворотною фазою
КТ або кт або к.т.	кімнатна температура
нас.	насичений
SFC	надкритична рідинна хроматографія
TBAF	фторид тетрабутиламонію
TBDMS	трет-бутилдиметилсиліл
TBDMS-Cl	трет-бутилдиметилсилілхлорид
TBDPS	трет-бутилдифенілсиліл
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксиданіл
трет або т	третинний
TFA	трифтороцтова кислота
ТГА	термогравіметричний аналіз
THF	тетрагідрофуран
TIPS	тріізопропілсиліл
TCX	тонкошарова хроматографія
TMS	триметилсиліл або триметилсилан
TPAP	тетрапропіламонію перрутенат
t _R	час утримання
TRIS	2-аміно-2-гідроксиметил-пропан-1,3-діол
TfOH	трифтороцтова кислота
TfO ⁻	трифторацетат
Tf ₂ O	ангідрид трифтороцтової кислоти
TsOH або PTSA	п-толуолсульфонова кислота
TsO ⁻	п-толуолсульфонат
Ts ₂ O	ангідрид п-толуолсульфонової кислоти
tBuOH	трет-бутиловий спирт
XRD	рентгенограма
XRPD або PXRD	порошкова рентгенограма
об./об.	об'єм на об'єм

Методики одержання деяких проміжних сполук та вихідних матеріалів
Спосіб одержання



Стадія А. 2-(3-Хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанон



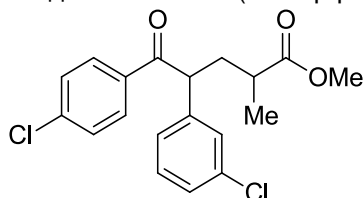
Біс(триметилсиліл)амід натрію (1 М в тетрагідрофурани, 117 мл) повільно додавали до - 78 °С розчину 2-(3-хлорфеніл)оцтової кислоти (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагідрофурани (58 мл) протягом 1 години. Після перемішування при -78 °С протягом 40 хвилин, додавали розчин метил-4-хлорбензоату (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагідрофурани (35 мл) протягом 10 хвилин. Реакцію перемішували при -78 °С протягом 3 годин і потім залишали нагріватись до 25 °С. Після двох годин при 25 °С, реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію та більшу частину тетрагідрофурани видаляли при пониженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат концентрували. Продукт перекристалізували з ефір/пентан з одержанням вказаної в заголовку сполуки як твердої речовини білого кольору.

Альтернативна методика

До суміші хлорбензолу (170 л, 1684 моль), 3-хлорфенілоцтової кислоти (50 кг, 293 моль) та диметилформаміду (0,7 л, 9 моль) при 0 °С додавали тіонілхлорид (39,1 кг, 329 моль) протягом 30 хв. Суміш нагрівали до 15 °С та перемішували протягом 6 год. Суміш охолоджували до 0 °С та додавали хлорид алюмінію (43 кг, 322 моль) протягом 1,5 год. Суміш нагрівали до 20 °С та перемішували протягом 15 год. До суміші додавали воду (200 л) та етанол (200 л) та біфазну суміш перемішували протягом 2 год. Фази розділяли та органічну фазу двічі промивали водним розчином тетранатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (3 мас. %, 200 л) та один раз водою (200 л). До органічних фаз протягом 15 хвилин додавали гептан (1600 л). Суспензію перемішували протягом 30 хвилин, охолоджували до -5 °С та фільтрували. Фільтрований матеріал сушили при 40 °С протягом 20 год. 2-(3-Хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанон виділяли з виходом 83,6 % (67,4 кг).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ млн. час.): 8,05 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,21 (ш д, J=7,3 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H). МС (ЕСІ) = 265,1 [M+H]⁺.

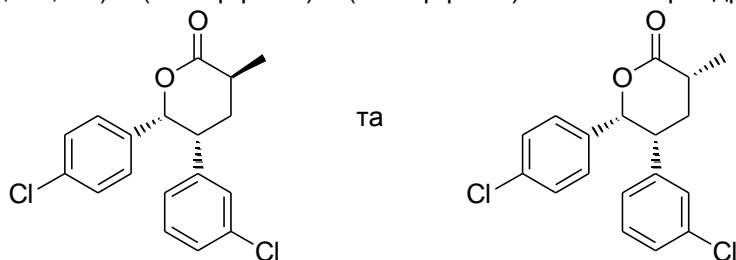
Стадія В: Метил-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноат



Метилметакрилат (12,65 мл, 119 ммоль) додавали до розчину 2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанону (30 г, 113 ммоль) в тетрагідрофурани (283 мл). Потім додавали трет-бутоксид калію (1,27 г, 11,3 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі 2 дні. Розчинник видаляли у вакуумі та замінювали 300 мл етилацетату. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), водою (3 x 50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням метил-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату у вигляді приблизно 1:1 суміші діастереомерів.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 8 млн. час.): 7,87 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,27-7,14 (ряд м, 4H), 4,61 (м, 1H), 3,69 (с, 1,5H), 3,60 (с, 1,5H), 2,45 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,10 (ддд, $J=13,9, 9,4, 5,5$ Гц, 0,5H), 1,96 (ддд, $J=13,7, 9,0, 4,3$ Гц, 0,5H), 1,22 (д, $J=7,0$ Гц, 1,5H), 1,16 (д, $J=7,0, 1,5$ H). МС (ESI) = 387,0 $[\text{M}+23]^+$.

5 Стадія С: (3S, 5R, 6R)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он та (3R, 5R, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он

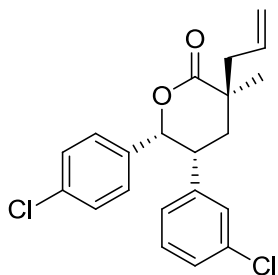


Метил-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноат (40 г, 104,0 ммоль) розчиняли в 200 мл безводного толуолу та концентрували у вакуумі. Залишок поміщали під високий вакуум на 2 години перед використанням. Сполуку розділяли на 2 x 20 г порції та обробляли наступним чином: метил-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноат (20 г, 52,0 ммоль) в безводному 2-пропанолі (104 мл) обробляли трет-бутоксидом калію (2,33 г, 20,8 ммоль) в 250 мл скляній посудині для гідрування. Додавали $\text{RuCl}_2(\text{S-ксилбінап})(\text{S-DAIPEN})$ (0,191 г, 0,156 ммоль, Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) в 3,8 мл толуолу. Через 1,5 години, в посудині створювали тиск до 50 фунтів на квадратний дюйм (344,7 кПа) та промивали воднем п'ять разів та залишали перемішуватися при кімнатній температурі. В реакцію, при необхідності, додавали ще водень. Через 3 дні, реакції об'єднували та розділяли між 50 % насиченим розчином хлориду амонію та етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували.

Неочищений продукт (переважно, (4R, 5R)-ізопропіл 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентаноат) розчиняли в тетрагідрофурані (450 мл) та метанолі (150 мл). Додавали гідроксид літію (1,4 М, 149 мл, 208 ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі 24 години. Суміш концентрували у вакуумі та залишок повторно розчиняли в етилацетаті. До водного шару, що мав рН близько 1, при перемішуванні додавали водну 1N хлорводневу кислоту. Шари розділяли та органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Матеріал розчиняли в 200 мл безводного толуолу та обробляли піридиній п-толуолсульфонатом (PPTS, 0,784 г, 3,12 ммоль). Реакцію нагрівали із зворотним холодильником з насадкою Діна-Старка до використання секо-кислоти (близько 2 годин). Реакцію охолоджували до кімнатної температури та промивали насиченим бікарбонатом натрію (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі (120 г колонка; елюювали 100 % дихлорметаном). Вказані в заголовку сполуки отримували як тверду речовину білого кольору з приблизним енантімерним співвідношенням 94:6 та як 7:3 суміш метильних діастереомерів.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 8 млн. час.): 7,22-6,98 (ряд м, 5H), 6,91 (дт, $J=7,4, 1,2$ Гц, 0,3H), 6,81 (м, 2H), 6,73 (дт, $J=7,6, 1,4$ Гц, 0,7H), 5,76 (д, $J=4,1$ Гц, 0,3 H), 5,69 (д, $J=4,7$ Гц, 0,7H), 3,67 (дт, $J=6,6, 4,3$ Гц, 0,3H), 3,55 (тд, $J=7,8, 4,7$ Гц, 0,7 H), 2,96 (д квінтетів, $J=13,5, 6,7$ Гц, 0,7 H), 2,81 (м, 0,3 H), 2,56 (дт, $J=14,3, 8,0$ Гц, 0,7 H), 2,32 (дт, $J=13,69, 7,0$ Гц, 0,3 H), 2,06 (ддд, $J=13,7, 8,4, 4,1, 0,3$ H), 1,85 (ддд, $J=14,1, 12,5, 7,4, 0,7$ H), 1,42 (д, $J=7,0$ Гц, 0,9 H), 1,41 (д, $J=6,7$ Гц, 2,1H). МС (ESI) = 357,0 $[\text{M}+23]^+$. $[\alpha]_D^{22}$ (22 °C, $c=1,0$, CH_2Cl_2) = -31,9°; Тпл. 98-99 °C.

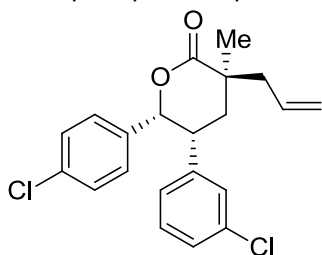
Стадія D. (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он



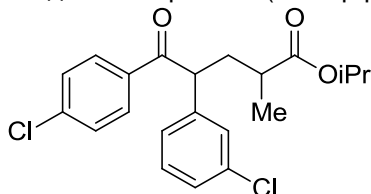
Розчин (3S, 5R, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону та (3R, 5S, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону (4,5 г, 13,4 ммоль) та алілброміду (3,48 мл, 40,3 ммоль) в тетрагідрофурані (22 мл) при -35 °С (баня ацетонітрил/сухий лід) обробляли розчином біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані (1,0 М, 17,45 мл, 17,45 ммоль). Реакцію залишали нагріватись до -5 °С протягом 1 години і потім гасили 50 % насиченим хлоридом амонію. Реакцію розводили 100 мл етилацетату та шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки як твердої речовини білого кольору при витримуванні у вакуумі. Хіральну SFC (92 % CO₂, 8 % метанол (20 мМ аміак), 5 мл/хв., колонка Phenomenex Lux-2 (Phenomenex, Torrance, CA), 100 бар (10000 кПа), 40 °С, 5 хвилинний спосіб) використовували для визначення, що сполука мала енантімерне співвідношення 96:4. (Основний енантімер: вказану в заголовку сполуку, час утримання = 2,45 хв., 96 %; неосновний енантімер (структура не показана, час утримання = 2,12 хв., 4 %). Вказану в заголовку сполуку перекристалізували додаючи гептан (4,7 г суспендували в 40 мл) при кип'ятінні із зворотним холодильником та по краплі додавали 1,5 мл толуолу до розчинення. Розчин охолоджували до 0 °С. Білу тверду речовину фільтрували та промивали 20 мл холодних гептанів з одержанням білого порошку. Хіральна SFC (92 % CO₂, 8 % метанол, колонка Phenomenex Lux-2, такий же спосіб як описано вище) показала енантімерне співвідношення 99,2:0,8. (основний енантімер, 2,45 хв., 99,2 %; неосновний енантімер: 2,12 хв., 0,8 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ млн. час.): 7,24 (ддд, J=8,0, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,20–7,15 (ряд м, 3H), 6,91 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,78 (ш д, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (м, 2H), 5,84 (ддт, J=17,6, 10,2, 7,4 Гц, 1H), 5,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,21–5,13 (ряд м, 2H), 3,82 (дт, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 2,62 (ABX J_{AB}=13,7 Гц, J_{AX}=7,6 Гц, 1H), 2,53 (ABX, J_{AB}=13,9 Гц, J_{BX}=7,2 Гц, 1H). 1,99 (дд, J=14,1, 11,9 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J=13,9, 3,9, 1,2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц, δ млн. час.): 175,9, 140,2, 134,5, 134,3, 134,0, 132,2, 129,8, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 126,4, 119,9, 83,9, 44,5, 42,4, 40,7, 31,8, 26,1. МС (ESI) = 375,2 [M+H]⁺. ИК = 1730 см⁻¹. [α]_D (24 °С, c=1,0, CH₂Cl₂) = -191°. Тпл. 111–114 °С.

Альтернативний шлях одержання (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону



Стадія 1: ізопропіл 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноат

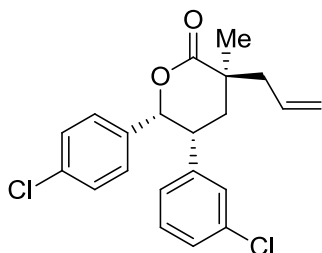


Розчин 2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанону (Стадія А) (67,4 кг, 255 моль) в THF (325 л) азеотропно сушили до одержання вмісту води по Карлу-Фішеру 0,05 мас. %. До розчину додавали метилметакрилат (25,8 кг, 257 моль) та суміш нагрівали до 45 °С. Протягом 30 хвилин додавали розчин трет-бутоксиду калію (20 мас. % в THF, 14,3 кг, 25 моль) та суміш перемішували протягом 6 год. Суміш охолоджували до 10 °С та менше ніж за 5 хвилин додавали водний розчин моногідрату лимонної кислоти (20 мас. %, 35 л). Додавали ізопропілацетат (400 л) та водний розчин хлориду натрію (20 мас. %, 300 л). Суміш перемішували протягом 15 хвилин та фази розділяли. Органічну фазу переганяли при пониженому тиску, одержуючи дистилат в об'ємі 560 л, до якого одночасно додавали ізопропанол (350 л) та одержували розчин метил-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату в ізопропанолі (54 мас. %, загальна маса розчину 140 кг). Розчин мав вміст води 0,01 мас. % по Карлу-Фішеру. До розчину додавали ще ізопропанол (420 л) та сірчану кислоту (53 кг, 535 моль). Суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником та перемішували протягом 12 год., в цей час відганяли 200 л розчинника та до суміші додавали 200 л свіжого ізопропанолу. Суміш охолоджували до 20 °С та додавали воду (180 л) протягом

30 хвилин. Додавали ізопропілацетат (270 л) та суміш перемішували протягом 30 хвилин. Фази розділяли та водну фазу екстрагували ізопропілацетатом (100 л). Об'єднані органічні фази промивали водою (200 л) чотири рази. Органічну фазу переганяли при пониженому тиску, одержуючи дистилят об'ємом 500 л, до якого одночасно додавали ізопропанол (50 л) та одержували розчин ізопропіл-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату в ізопропанолі (60 мас. %, загальна маса розчину 134 кг). Розчин мав вміст води 0,02 мас. % по Карлу-Фішеру. Вказаний в заголовку матеріал одержували із загальним виходом 81 % як приблизно 1:1 суміш діастереомерів.

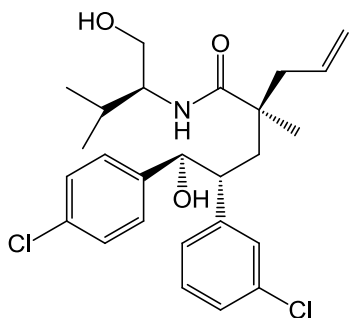
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ млн. час.): 7,70-7,80 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,00-7,18 (ряд м, 4H), 4,78-4,96 (м, 1H), 4,42-4,50 (м, 1H), 2,02-2,30 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 1H), 0,99-1,19 (м, 15H).

Стадія 2. (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он



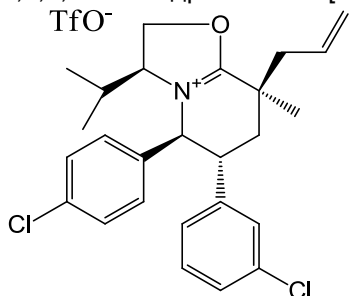
До дегазованого розчину ізопропіл-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату в ізопропанолі (60 мас. %, загальна маса розчину 252 кг, 151 кг ізопропілового естеру вихідного матеріалу, 385 моль) додавали дегазований ізопропанол (900 л) та трет-бутоксид калію (13 кг, 116 моль). Окремо одержували дегазований розчин (S)-RUCY®-ХуІВІНАР (також відомий як RuCl[(S)-діапена][[(S)-ксилбінап] (230 г, 0,2 моль, каталізатор, Takasago International Corporation, Rockleigh, NJ) в ізопропанолі (25 л). Суміш промивали чотири рази воднем при 5 бар (500 кПа) та перемішували при 20 °С протягом 5,5 год. Тиск водню прибирали та суміш дегазували азотом. До суміші додавали тетрагідрофуран (460 л). Розчин гідроксиду літію (24 кг, 576 моль) у воді (305 л) додавали до реакційної суміші протягом 40 хвилин та отриману суміш перемішували при 20 °С протягом 24 год. До суміші протягом 2 год. додавали розчин концентрованої хлорводневої кислоти (79,3 кг, 11,4 М, 740 моль) у воді (690 л). Додавали толуол (580 л), суміш перемішували протягом 30 хвилин та фази розділяли. Водну фазу екстрагували толуолом (700 л). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлориду натрію (25 мас. %, 700 кг). Органічну фазу переганяли при атмосферному тиску та 100 °С до одержання об'єму дистиляту 2700 л, до якого одночасно додавали толуол (800 л). Менше ніж 0,05 мас. % ізопропанолу або води (по Карлу-Фішеру) залишалось в суміші після цієї заміни розчинника. До толуольного розчину протягом 2 год. додавали карбонілдіімідазол (59 кг, 365 моль) та суміш перемішували при 20 °С протягом ще двох годин. Суміш охолоджували до 10 °С та протягом 1 год. додавали розчин ортофосфорної кислоти (72 кг, 545 моль) у воді (400 л), підтримуючи в цей час температуру суміші нижче 20 °С. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, фази розділяли та органічний шар промивали водним розчином хлориду натрію (25 мас. %, 484 кг). Толуол (400 л) відганяли при атмосферному тиску та 110 °С. Після охолодження розчину до 20 °С, додавали тетрагідрофуран (500 л) та виміряний вміст води по Карлу-Фішеру був 0,03 мас. %. Розчин продукту охолоджували до -10 °С та додавали розчин алілброміду (66,8 кг, 552 моль) в тетрагідрофурані (50 л). Протягом 6 год. додавали розчин гексаметилдисилазиду літію в толуолі (255 кг, 26 мас. %, 492 моль) та суміш перемішували при -10 °С протягом 1 год. Суміш нагрівали до 0 °С та додавали водний розчин ортофосфорної кислоти (40 мас. %, 400 моль) протягом 3 год. Суміш нагрівали до 20 °С. Додавали воду (200 л) та дихлорметан (400 л). Суміш перемішували протягом 15 хвилин та фази розділяли. Розчин переганяли при атмосферному тиску та 100 °С до одержання об'єму дистиляту 1350 л та вмісту залишкового толуолу в суміші 9,8 мас. %. Суміш охолоджували до 70 °С. Додавали діізопропіловий етер (85 л), воду (26 л) та ізопропанол (65 л). Суміш охолоджували до 35 °С, перемішували протягом 9 год., охолоджували до 30 °С та фільтрували. Фільтрований матеріал промивали три рази гептаном (80 л). Тверді речовини сушили при 55 °С протягом 48 годин з одержанням 90,1 кг (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону із загальним виходом 63 %. Хіральна ВЕРХ показала енантімерне співвідношення 99,95:0,05.

Стадія Е. (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-Хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід



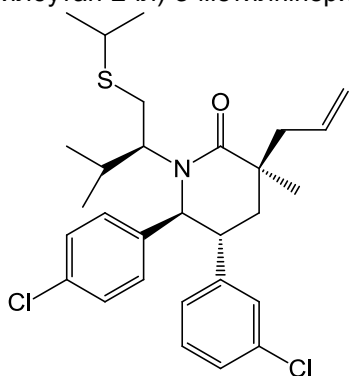
(3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (113 г, 300,0 ммоль) об'єднували з (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-олом (93 г, 900,0 ммоль) та суспензію нагрівали при 100 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (1000 мл) та промивали 1N хлорводневою кислотою (2X), водою та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія F. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія трифторметансульфонат



Ангідрид трифторметансульфонової кислоти (57 мл, 339 ммоль) додавали по краплі протягом 60 хвилин через воронку до розчину (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-енаміду (73,7 г, 154 ммоль) та 2,6-диметилпіридину (78 мл, 678 ммоль) в дихлорметані (700 мл) при -50 °C. Реакційну суміш перемішували при -50 °C протягом ще однієї години та концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку як червонувату тверду речовину, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія G. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілтіо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



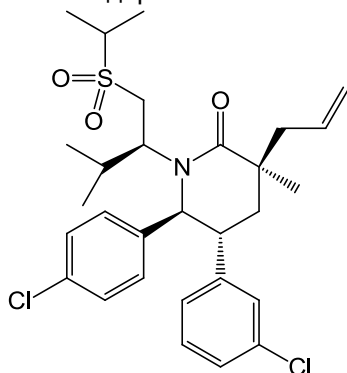
(3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія трифторметансульфонат (736 мг, 1,242 ммоль) зважували у висушений в печі 50 мл колбі грушовидної форми та розчиняли в 20 мл сухого толуолу. Толуол видаляли у вакуумі для видалення слідових кількостей води в твердій речовині. Процес двічі повторювали та одержаний залишок сушили у високому вакуумі.

Одержували розчин ізопропілсульфіду натрію шляхом додавання 2-метилпропан-2-олату калію (3,0 мл, 3,00 ммоль, 1 M розчин в тетрагідрофурані) до розчину пропан-2-тіолу (331 мг, 4,35 ммоль) в 8 мл диметилформаміді, який був одержаний під азотом та охолоджений до 0 °C. Розчин сульфіді залишали перемішуватися при кімнатній температурі на п'ять хвилин та охолоджували до 0 °C. Сухий (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-

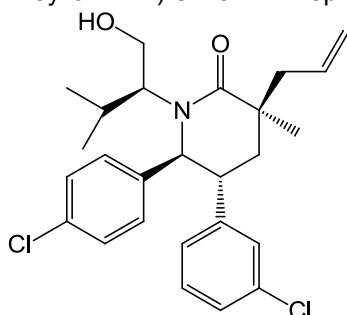
ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія трифторметансульфонат (736 мг, 1,242 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (загальний об'єм 8 мл) та переносили (3 порціями) за допомогою шприца до розчину сульфіді протягом 5 хвилин. Через 5 хвилин, льодяну баню видаляли та блідо-оранжевий розчин залишали нагріватись до кімнатної температури.

Після перемішування протягом ночі, суміш розділяли між етилацетатом та насиченим розчином хлориду амонію. Водну фазу насичували хлоридом натрію та піддавали зворотній екстракції три рази. Об'єднані органічні фази двічі промивали насиченим бікарбонатом натрію, двічі насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (80 г колонка, градієнт елювання від 0 % до 50 % етилацетату в гексанах).

Спосіб одержання

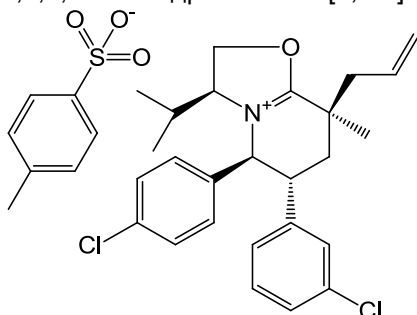


Стадія А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



Гідрат гідроксиду літію (64,6 г, 1540 ммоль) додавали порціями протягом 5 хвилин до розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія трифторметансульфонату (Стадія F, вище), розчиненого в тетрагідрофурані (500 мл) та воді (300 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (приб. 1,3 л) та шари розділяли. Органічний шар промивали 1N хлорводневою кислотою (охолодженою льодом, з кількістю хлорводневої кислоти достатньої для протонування та видалення будь-якого 2,6-диметилпіридину (300 мл x 2), що залишився), водою та насиченим розчином хлориду натрію. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (1500 г колонка, градієнт елювання від 0 % до 50 % етилацетату в гексанах. Продукт також кристалізували з циклогексану.

Стадія В. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія 4-метилбензолсульфонат

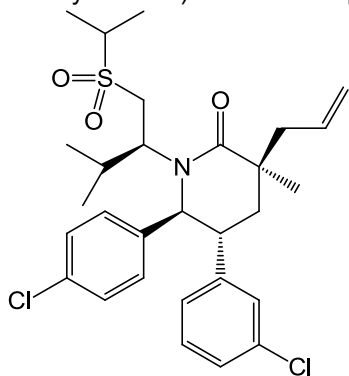


(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (49,77 г, 98 ммоль) переносили в 1000 мл колбу, що містить гідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти (19,27 г, 101 ммоль) та мішалку. Реагенти суспендували в толуолі (230 мл). Колбу оснащали насадкою Діна-Старка та зворотним холодильником та

5 перемішувану суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником на попередньо нагрітій бані. Через 1 год., розчинник обережно видаляли у вакуумі та одержаний залишок додатково сушили у високому вакуумі. Вказану в заголовку сполуку переносили на наступну стадію без очистки.

Стадія С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он

10



(3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія 4-метилбензолсульфонат, сухий порошок карбонату калію (26,9 г, 195 ммоль) та пропан-2-тіолу (14 мл, 150 ммоль) додавали одночасно з 200 мл свіжопромитого диметилформаміду. Суміш нагрівали під аргоном при 50 °С. Через приблизно

15 21 год., розчин мета-хлорпербензойної кислоти (68,2 г, масова чистота 77 %, в 100 мл диметилформаміду) переносили в крапельну воронку та швидко додавали до перемішуваної суміші, в той час як колба була занурена в баню з льодом. Через 5 хвилин, одержаний жовтий розчин залишали нагріватись до кімнатної температури. Через 10 хвилин, додавали ще мета-хлорпербензойну кислоту (12 г, 77 % мас. %) як тверду речовину та суміш перемішували при

20 кімнатній температурі. Після завершення, суміш виливали в етилацетат та промивали 1 М гідроксидом натрію (500 мл) і потім виливали на лід. Водну фазу піддавали зворотній екстракції три рази та промивали ще 1 М NaOH (500 мл, також виливали на лід). Водний шар промивали один раз етилацетатом та органічні шари об'єднували. Тіосульфат натрію (1 М у воді, 250 мл)

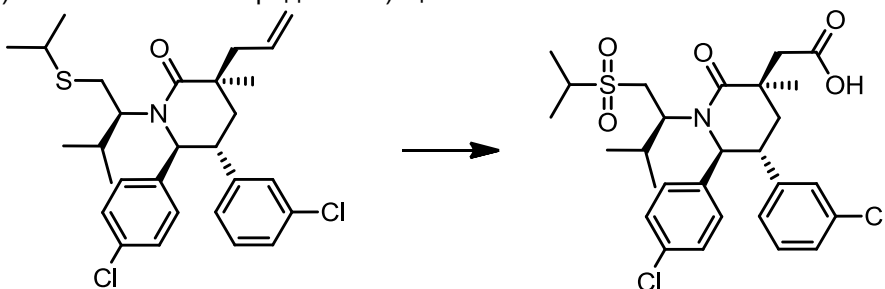
25 додавали до органічних шарів у великій колбі Ерленмеєра та суміш перемішували двадцять хвилин. Органічну фазу знову промивали тіосульфатом натрію (1 М у воді, 250 мл) та суміш залишали стояти на вихідні. Органічні розчини концентрували до приб. 500 мл, потім послідовно промивали 10 % водною лимонною кислотою, 1 М гідроксидом натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Органічні розчини сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали за допомогою

30 колонкової флеш хроматографії (1,5 кг колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 50 % етилацетату в гексанах) з одержанням вказаної в заголовку сполуки як твердої речовини білого кольору.

Синтез Сполуки А (Синтез А)

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

35



Тригідрат хлориду рутенію (III) (22 мг, 0,084 ммоль) та періодат натрію (1,12 г, 5,24 ммоль) додавали до суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілтіо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (390 мг, 0,752 ммоль) в ацетонітрилі (4,0 мл), тетрахлориді карбону (4,0 мл) та воді (6,0 мл). Отриману темно-коричневу суміш інтенсивно

40

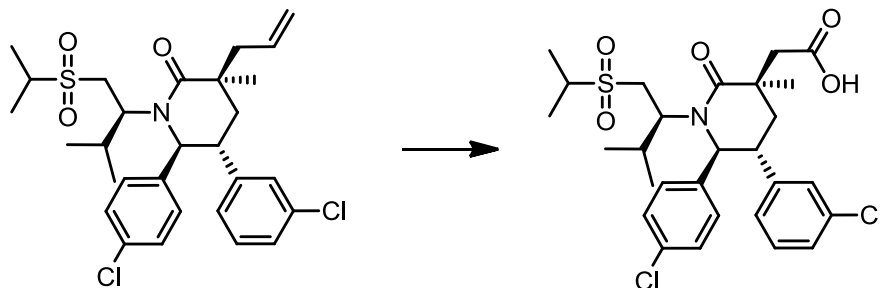
перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Суміш фільтрували через шар діатомової землі, промивали етилацетатом. Фільтрат розділяли між 2 М НСІ та етилацетатом. Водну фазу двічі піддавали зворотній екстракції етилацетатом та об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом

натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі до залишку, який очищали флеш хроматографією (40 г колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 15 % ізопропанолу в гексанах). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували, видаляли розчинник, розчиняли в мінімальній кількості АСН/вода, заморожували та ліофілізували з одержанням білого порошку. Потім, суміш (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілтіо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (388 мг, 0,748 ммоль), тригідрату хлориду рутенію (III) (19,56 мг, 0,075 ммоль) та періодату натрію (1,15 г, 5,38 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл), тетрахлориді карбону (4,00 мл) та воді (4,00 мл) інтенсивно перемішували при температурі оточуючого середовища. Через чотири години, суміш фільтрували через шар діатомової землі та фільтрат розділяли між етилацетатом та 2 М НСІ. Водну фазу двічі піддавали зворотній екстракції етилацетатом та об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі до залишку. Залишок очищали флеш хроматографією (40 г колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 15 % ізопропанолу в гексанах). Фракції, що містять продукт, концентрували та об'єднували з твердою речовиною, одержаною в попередньому експерименті. Об'єднаний матеріал розчиняли в мінімальній кількості ацетонітрил/вода, заморожували та ліофілізували протягом ночі з одержанням білої твердої речовини.

Одержана порошкова рентгенограма узгоджувалась з аморфною формою (Фіг. 2).

Синтез Сполуки А (Синтез В)

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Періодат натрію (2,85 г, 13,32 ммоль) та тригідрат хлориду рутенію (III) (0,049 г, 0,189 ммоль) додавали до суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (1,73 г, 3,14 ммоль) в ацетонітрилі (18 мл), тетрахлориді карбону (18 мл) та воді (27 мл). Суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 25 годин. Суміш розводили 2М НСІ та фільтрували через шар діатомової землі та промивали етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Матеріал двічі очищали флеш хроматографією (120 г силікагелю, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах; 120 г колонка, градієнт елюювання від 0 % до 15 % ізопропанолу в гексанах). Його очищали ще раз флеш хроматографією (220 г силікагелю; градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах, 45 хвилин) використовуючи спосіб, в якому найчистіші фракції концентрували та залишали, а змішані фракції об'єднували та повторно піддавали хроматографії.

Потім суміш (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (4,1 г, 7,45 ммоль), тригідрату хлориду рутенію (III) (0,120 г, 0,459 ммоль) та періодату натрію (6,73 г, 31,5 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл), тетрахлориді карбону (40 мл) та воді (60 мл) інтенсивно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 23 годин. Реакцію розводили додаючи 2 М водну НСІ та фільтрували через шар діатомової землі, гарно промивали етилацетатом. Більшу частину органічний речовин видаляли у вакуумі. Неочищений продукт екстрагували в етилацетат, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували до залишку, який очищали двічі флеш хроматографією (330 г колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах; 330 г колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах) з одержанням майже білої піни. Матеріал очищали флеш хроматографією ще три рази (220 г

колонка з силікагелем; градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах, 45 хвилин) використовуючи спосіб, в якому найчистіші фракції концентрували та залишали, а змішані фракції об'єднували та повторно піддавали хроматографії.

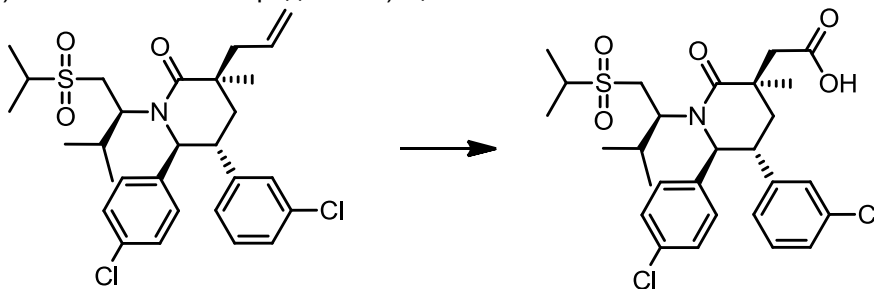
Змішані фракції з двох експериментів об'єднували та очищали ще двічі флеш хроматографією (220 г колонка з силікагелем; градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах, 45 хвилин) та знову чисті фракції залишали.

Усі чисті фракції об'єднували, концентрували у вакуумі, розчиняли в мінімальній кількості ацетонітрил/вода та ліофілізували.

Порошкова рентгенограма узгоджувалась з аморфною формою (Фіг. 2).

Синтез Сполуки А (Синтез С)

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (5,05 г, 9,17 ммоль) зважували в 500 мл круглодонній колбі, що містить велику мішалку та 2,04 г періодату натрію (2,04 г). Суміш розводили тетрахлоридом карбону (52 мл), ацетонітрилом (52 мл) та водою (78 мл). Колбу занурювали в баню з водою кімнатної температури та внутрішню температуру контролювали цифровою термопарою.

Однією порцією додавали гідрат хлориду рутенію (приблизно 50 мг). Внутрішня температура піднімалась до 22 °C, потім в баню додавали лід для охолодження суміші. Через 3 хвилини додавали ще гідрат хлориду рутенію (25 мг). Після перемішування загалом протягом 30 хвилин, повільно з 15 хвилинними інтервалами додавали три порції періодату натрію (2,08 г, 2,07 г та 2,08 г). Температуру підтримували нижче 19 °C та швидко додавали лід до бані, якщо внутрішня температура починала підніматись. Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Суміш фільтрували через шар діатомової землі та залишок на фільтрі гарно промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі та розділяли між 2 M HCl (100 мл) та етилацетатом (200 мл).

Два раунди колонкової флеш хроматографії (330 г силікагелю, потім 220 г силікагелю, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах) забезпечували вказану в заголовку сполуку. Порцію цього матеріалу ліофілізували з ацетонітрилом та водою. Менш чисті фракції повторно очищали за допомогою двох додаткових раундів колонкової флеш хроматографії (220 г, потім 330 г колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах). Більш чисті фракції з двох процесів об'єднували, концентрували у вакуумі та ліофілізували з ацетонітрилом та водою з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Порошкова рентгенограма узгоджувалась з аморфною формою (Фіг. 2).

Три синтези описані вище дають аморфну сполуку А. Кристалічна форма не утворюється. Спроби кристалізувати аморфну сполуку в описаній вище методиці (Синтез С) зведені в Таблиці 1А, нижче.

Таблиця 1А

Маса Сполуки А (мг)	Об'єм розчинника (мл)	Склад розчинника	Умови	Спостереження
7,5	1,0	Вода/етанол (90/10 об./об.)	Суспензія при кімнатній температурі	Аморфна згідно XRPD після 2 місяців
8,0	1,0	Вода/диметилформамід (90/10 (об./об.))	Суспензія при кімнатній температурі	Аморфна згідно XRPD після 2 місяців
8,7	1,0	Гептан/толуол (98/2 (об./об.))	Суспензія при кімнатній температурі	Аморфна згідно XRPD після 2 місяців
8,7	1,0	Гептан/метил-т-бутиловий етер (98/2 (об./об.))	Суспензія при кімнатній температурі	Аморфна згідно XRPD після 2 місяців
9,5	1,0	Циклогексан/толуол (98/2 (об./об.))	Суспензія при кімнатній температурі	Аморфна згідно XRPD після 27 днів
10,5	1,0	Циклогексан/метил-т- бутиловий етер (98/2 (об./об.))	Суспензія при кімнатній температурі	Аморфна згідно XRPD після 27 днів

Аморфну сполуку, одержану за допомогою описаної вище методики (Синтез С), використовували в дослідженні поліморфу з високою пропускною здатністю (ВПЗ). Вихідний матеріал був аморфним згідно з XRPD. У формі експеримента-скринінга, з 192 досліджених умов спостерігався тільки 1 кристалічний зразок, що являє собою одну форму показану на Фіг. 5 (кристалічна Форма 2 сполуки А). Форма, ідентифікована за допомогою скринінгу ВПЗ, не узгоджувалась з кристалічною безводною сполукою А.

Завантажена кількість сполуки була приблизно 8 мг/лунку. Аморфну сполуку А (Синтез С) вносили в кожну лунку 96-луночних скляних пляшечок штативу. Тверді зразки в пляшечках потім переносили в 96-луночний кристалізаційний вихідний планшет.

Виходячи з конструкції бібліотеки, кристалізаційні розчинники вносили в вихідний планшет (960 мкл/пляшечку) (Таблиця 1 та Таблиця 2). Після додавання розчинника, вихідний планшет обробляли ультразвуком протягом 30 хвилин, потім нагрівали при 55 °С при перемішуванні протягом 30 хвилин та витримували при 25 °С без перемішування протягом 30 хвилин. Підтримуючи температуру на 25 °С, розчинники у вихідному планшеті відсмоктували та фільтрували в фільтрувальний планшет. Фільтрат потім відсмоктували та розподіляли в три кристалізаційні планшети (упарювання, осадження, охолодження). Після завершення 96-луночного фільтрування, вихідний планшет перемішували при 25 °С протягом 8 годин. Планшет для упарювання (200 мкл/лунку фільтрату) залишали відкритим при температурі оточуючого середовища на 24 години. Закритий планшет для осадження (150 мкл/лунку фільтрату вводили в попередньо введенні 150 мкл антирозчинника; або води, або гептану (Таблиця 1)) охолоджували лінійно від 25 °С до 5 °С протягом 8 годин та витримували при 5 °С протягом 8 годин. Роботу з закритим планшетом для охолодження (300 мкл/лунку фільтрату) починали при 25 °С, охолоджували до 5 °С протягом 8 годин та витримували при 5 °С протягом ще 8 годин. В кінці кристалізації, планшети для осадження та охолодження центрифугували при 5 °С протягом 10 хв. при 1500 об./хв., та надосадкову рідину кожної лунки обох планшетів відсмоктували та відкидали. Перед розбиранням кожного з 4 планшетів для збору зразків кристалів в їх 96-луночних скляних планшетах, фітильний папір опускали на дно кожної лунки, для висушування зразка.

Таблиця 1

Таблиця введених розчинників для скринінгу ВПЗ. Все суміші розчинників є (об./об.)

	7	8	9	10	11	12
Анти-розчинник	Вода	Вода	Вода	Вода	Гептан	Гептан
	DCE/ Гептан (5/95)	DCE/ гептан (10/90)	Толуол/ гептан (5/95)	MTBE/ гептан (5/95)	THF/гептан (20/80)	THF.гептан (40/60)
	THF/ Гептан (5/95)	THF/ гептан (10/90)	Толуол/ гептан (10/90)	MTBE (10/90)	DMF/гептан (20/80)	DMF/ гептан (40/60)
	IPAc/ Гептан (5/95)	IPAc/ гептан (10/90)	Оцтова кислота	МЕК/ гептан (5/95)	Ацетон/ гептан (20/80)	Ацетон/ гептан (40/60)
	IPA/ Гептан (5/95)	IPA/ гептан (10/90)	Гептан	МЕК/ гептан (10/90)	Ацетонітрил/гептан (20/80)	Ацетоні- рил/гептан (40/60)
	DCE/ цикло- гексан (5/95)	DCE/цик- логексан (10/90)	Толуол/ циклогексан (5/95)	MTBE/цик- логексан (5/95)	Етанол/ циклогексан (20/80)	Етанол/ циклогек- сан (40/60)
	THF/цик- логексан (5/95)	THF/цик- логексан (10/90)	Толуол/ циклогексан (10/90)	MTBE/цик- логексан (10/90)	IPA/цикло-гексан (20/80)	IPA/цикло- гексан (40/60)
	IPAc/цик- логексан (5/95)	IPAc/цик- логексан (10/90)	Оцтова кислота	МЕК/цик- логексан (5/95)	NMP/цикло-гексан (20/80)	NMP/цик- логексан (40/60)
	IPA/цик- логексан (5/95)	IPA/цик- логексан (10/90)	циклогексан	МЕК/цик- логексан (10/90)	вода	0,01M NaOH у воді

Одержували зображення подвійного променезаломлення для кожної лунки з чотирьох 96-луночних планшетів з використанням кросполяризованої світлооптичної мікроскопії. Порошкові рентгенограми знімали на рентгенівській дифракційній системі Bruker D8 Discover оснащений системою моторизованого переміщення зразка хуз та дифракційною системою із загальним площинним детектором (GADDS). Тверді зразки розташовували на пласкій скляній пластині та для кожного зразка сканували площу 1 мм² в коливальному режимі протягом 3 хвилин від 5° до 48° 2θ використовуючи випромінювання CuKα (40 кВ, 40 мА) через графітовий монохроматор та коліматор з отвором 0,5 мм. Крім того, досліджувані пластини вихідного матеріалу, були також проаналізовані за допомогою цього пристрою та способу.

Крім того, були проведені експерименти кристалізації ВПЗ з використанням основ в якості добавок. Додавали стехіометричні кількості CH₃OK, CH₃ONa, Tris та гідроксиду амонію як MeOH розчини, Ca(OH)₂, лізин, діетаноламін та діетиламін додавали як водні розчини та розчинники упарювали в сильному струмені азоту перед введенням розчинника.

Виходячи з конструкції бібліотеки, кристалізаційні розчинники вносили в вихідний планшет (960 мкл/лунку). Після додавання розчинника, вихідний планшет обробляли ультразвуком протягом 30 хвилин, потім нагрівали при 55 °C при перемішуванні протягом 30 хвилин та витримували при 25 °C без перемішування протягом 30 хвилин. Підтримуючи температуру на 25 °C, розчинники у вихідному планшеті відсмоктували та фільтрували в фільтрувальний планшет. Фільтрат потім відсмоктували та розподіляли в три кристалізаційні планшети (упарювання, осадження, охолодження). Після завершення 96-луночного фільтрування, вихідний планшет перемішували при 25 °C протягом 8 годин. Планшет для упарювання (200 мкл/лунку фільтрату) залишали відкритим при температурі оточуючого середовища на 24 години. Закритий планшет для осадження (150 мкл/лунку фільтрату) вводили в попередньо введені 150 мкл антирозчинника) охолоджували лінійно від 25 °C до 5 °C протягом 8 годин та витримували при 5 °C протягом 8 годин. Роботу з закритим планшетом для охолодження (300 мкл/лунку фільтрату) починали при 25 °C, охолоджували до 5 °C протягом 8 годин та витримували при 5 °C протягом

ще 8 годин. В кінці кристалізації, планшети для осадження та охолодження центрифугували при 5 °C протягом 10 хв. при 1500 об./хв. та надосадкову рідину кожної лунки обох планшетів відсмоктували та відкидали. Перед розбиранням кожного з 4 планшетів для збору зразків кристалів в їх 96-луночних скляних планшетах, фітильний папір опускали на дно кожної лунки, для висушування зразка.

Жоден з цих експериментів не забезпечив одержання будь-яких кристалічних солей. Сім (7) зразків давали кристалічну форму, що узгоджується з порошковою рентгенограмою на Фіг. 4 (кристалічна форма 1 сполуки А). Все кристалічні зразки, що утворювались в цій частині дослідження обробляли шляхом упарювання. Зразки упарювали з IPA з CH₃OK, з MeCN з Tris, з THF/H₂O (90/10) з лізином, з IPA з лізином, з THF/вода (90/10) з дітаноламіном, з MeCN з дітаноламіном, та з толуол/MeOH (50/50) з дітаноламіном, одержуючи кристалічні зразки, що узгоджувались з кристалічною формою 1 Сполуки А згідно з порошковою рентгенограмою.

Таблиця 2

Таблиця введених розчинників для скринінгу ВПЗ. Всі суміші розчинників є (об./об.)

		1	2	3	4	5	6
	Протиіон\антирозчинник	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан	Гептан
A	Аміак	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/MeOH (50/50)
B	CH ₃ OK	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/MeOH (50/50)
C	CH ₃ ONa	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/MeOH (50/50)
D	Ca(OH) ₂ (0,5 екв.)	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/MeOH (50/50)
E	Tris	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/MeOH (50/50)
F	Лізін	THF	THF/H ₂ O (90/10)	EtOH/H ₂ O (90/10)	MeCN	IPA	MeCN/H ₂ O (90/10)
G	Дітаноламін	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/MeOH (50/50)
H	Діетиламін	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Толуол/MeOH (50/50)

Дослідження кристалізації

Експеримент 1

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту (100 мг) поміщали в 13 мм пробірку для тестування та додавали 1 мл 40 % етанолу у воді при кімнатній температурі. Матеріал не розчинявся навіть після нагрівання із зворотним холодильником. Додавали ще 2 мл 40 % етанолу у воді та матеріал все ще повністю не розчинявся після нагрівання із зворотним холодильником. По краплі додавали етанол до повного переходу матеріалу в розчин. Розчин повільно охолоджували. Матеріал випадав в осад у вигляді олії при досягненні кімнатної температури.

Експеримент 2

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту (100 мг) поміщали в 13 мм пробірку для тестування та розчиняли в 1 мл етанолу та нагрівали із зворотним холодильником. По краплі додавали воду до помутніння, що виникало при додаванні, та зникало через декілька секунд (додавали загалом 1 мл води). Розчин повільно охолоджували. Матеріал випадав в осад у вигляді олії при досягненні кімнатної температури. Додавали ще етанол (0,2 мл) та суміш нагрівали із зворотним холодильником. Матеріал випадав в осад у вигляді олії при повільному охолодженні до кімнатної температури. Додавали ще етанол (0,2 мл) та суміш нагрівали із зворотним холодильником. Суміш не перетворювалась на олію після охолодження до кімнатної температури, але кристали не утворювались. Після 1,5 годин при кімнатній температурі розчин поміщали в холодильник та матеріал випадав в осад у вигляді олії.

Експеримент 3

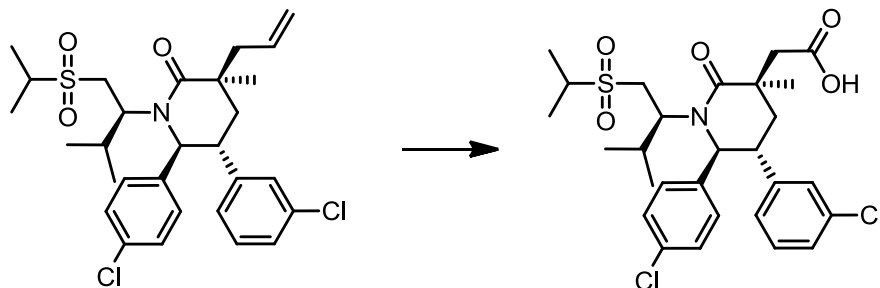
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтову кислоту (100 мг, біла піна) поміщали в 13 мм пробірку для тестування та додавали 1 мл 60 % етанолу у воді при кімнатній температурі. Піна або повністю розчинялась, або більша частина розчинялась і потім випадала в осад як тверда речовина білого кольору. Тверду речовину збирали вакуумною фільтрацією. Аналіз показав, що тверда речовина була більш чистою ніж вихідний матеріал. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтову кислоту (100 мг, біла піна) поміщали в 13 мм пробірку для тестування та додавали 1 мл 60 % етанолу у воді. Суміш перемішували при кімнатній температурі під час додавання та матеріал швидко розчинявся і потім випадав в осад як тверда речовина білого кольору. Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником до розчинення матеріалу та повільно охолоджували до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, кристали не утворювались. В розчин вносили затравку, отриману в попередньому експерименті, та швидко утворювалась тверда речовина. Кристали збирали вакуумною фільтрацією та промивали холодним розчином 60 % етанолу у воді з одержанням білої кристалічної речовини. Аналіз показав додаткове покращення чистоти та рентгенівська дифракція показала, що матеріал був кристалічним. Порошкова рентгенограма узгоджувалась з етаноліатом Сполуки А (Фіг. 6).

Експеримент 4

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтову кислоту (100 мг, біла піна) поміщали в 13 мм пробірку для тестування та додавали 0.75 мл 60 % етанолу у воді. Суміш перемішували при кімнатній температурі під час додавання та через декілька хвилин піна перетворювалась в білу кристалічну речовину. Суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником, повільно охолоджували до кімнатної температури без перемішування. Через декілька днів утворювались великі кристали. Їх збирали вакуумною фільтрацією, одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвні голки. Одержували рентгенівську структуру одного кристалу і вона узгоджувалась з етаноліатом сполуки А (Фіг. 6).

Синтез етаноліату Сполуки А

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпиперидин-2-он (86,8 г, 158 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (300 мл) та етилацетаті (300 мл) та переносили в 2 л 3-горлу колбу Мортоні. Додавали воду (450 мл). Колбу оснащали термопарою та магнітною мішалкою і потім занурювали в баню з водою. Додавали гідрат хлориду рутенію (III) (0,782 г, 3,47 ммоль) після чого додавали періодат натрію (33,75 г). Температура підвищувалась з 17 °C до 22 °C. Через 35 хвилин, додавали другу аліквоту періодату натрію (33,75 г) та температура підвищувалась з 21 °C до 25 °C. Через 38 хвилин, додавали третю аліквоту періодату натрію (33,75 г) та температура підвищувалась з 22 °C до 28 °C за 12 хвилин. В водяну баню додавали лід та суміш охолоджували один раз (приблизно 8 хвилин), додавали третю аліквоту періодату натрію (35 г). Температура підвищувалась з 21 °C до 25 °C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, додавали періодат натрію (20 г) та через 4 години додавали другу аліквоту періодату натрію (20 г). Через одну годину, суміш перемішували при кімнатній температурі за допомогою верхньої мішалки. Потім реакційну суміш фільтрували через воронку Бюхнера та залишок на фільтрі промивали етилацетатом. Залишок сушили протягом ночі в апараті вакуумної фільтрації.

Матеріал додавали в більшу розділювальну воронку з водою (1 л) та етилацетатом (500 мл). Додавали насичений розчин хлориду натрію (50 мл). Через 5 годин, фази розділяли та органічну фазу промивали 10 % розчином бісульфату натрію. Після стояння протягом ночі, фази розділяли та органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (1 л). Через

30 хвилин органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (1,5 кг колонка з силікагелем, градієнт елювання від 0 % до 50 % ізопропанолу в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу піну.

Отриману 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтову кислоту розчиняли в етанолі та переносили в 500 мл грушовидну колбу. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням білої твердої речовини. Додавали розчин 60 % етанолу у воді (360 мл) та суміш нагрівали до 90 °C з розчиненням всього матеріалу. Розчин повільно охолоджували та вносили затравку при 50 °C, 45 °C та 40 °C використовуючи приблизно 5 мг кристалічного продукту, але матеріал розчинявся. В розчин вносили затравку при 37 °C використовуючи приблизно 5 мг кристалічного продукту і матеріал не розчинявся. Матеріал повільно охолоджували до кімнатної температури та поміщали в холодильник на ніч. Кристали збирали вакуумною фільтрацією через воронку Бюхнера та промивали холодним 60 % етанолом у воді (приблизно 100 мл). Матеріал сушили продуваючи повітря через шар на фільтрі протягом 4 годин з одержанням білої твердої речовини (80,6 г). Матеріал поміщали в вакуум при кімнатній температурі на два дні. Потім, матеріал поміщали в роторний випаровувач при 50 °C при 15 Торр (2 кПа) на 4 години. Його потім поміщали в вакуум при 50 °C на ніч. ЯМР аналіз показав присутність у зразку 6 мас. % етанолу.

Маленьку порцію (100 мг) суспендували у воді (0,5 мл) протягом ночі. Тверду речовину збирали за допомогою вакуумної фільтрації та промивали водою з одержанням білої твердої речовини. ЯМР аналіз показав присутність у зразку 2,9 мас. % етанолу. Матеріал повторно суспендували у воді (0,5 мл) протягом ночі та збирали за допомогою вакуумної фільтрації з одержанням білої твердої речовини. ЯМР аналіз показав присутність у зразку 0,5 мас. % етанолу. Рентгенівська дифракція показала, що матеріал став аморфним.

Матеріал, що залишився, нагрівали при 55 °C у вакуумі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, його суспендували у воді (250 мл) та механічно перемішували. Періодично відбирали аліквоти та вимірювали вміст етанолу в твердій речовині. Через 40 годин, додавали ще воду (100 мл) та матеріал перемішували при кімнатній температурі протягом ще 4,5 днів. Матеріал збирали за допомогою вакуумної фільтрації з одержанням білої гранульованої твердої речовини, яку ресуспендували у воді (350 мл) та механічно перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 8 годин. Матеріал збирали за допомогою вакуумної фільтрації через воронку Бюхнера з одержанням білої твердої речовини. Матеріал сушили, продуваючи повітря через шар на фільтрі протягом 6 годин, і потім залишали відкритим на повітрі у витяжній шафі на ніч з одержанням білої твердої речовини, яка містила 3,5 мас. % етанолу.

Ручне дослідження поліморфу

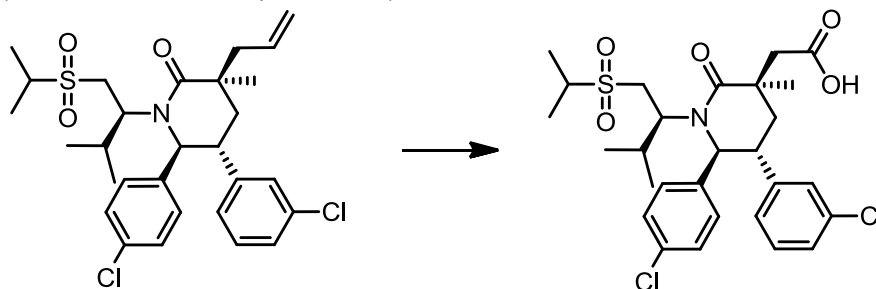
Зразки одержували у відповідності з наступною загальною методикою. Зважували приблизно 20 мг етаноліату Сполуки А та вносили в пляшечку розміром 1 драм. В пляшечку додавали 1 мл розчинника. Зразки суспендували. Досліджуваними розчинниками були вода/етанол (80/20, об./об.), вода/етанол (70/30, об./об.), вода/етанол (60/40, об./об.), вода/1-пропанол (90/10, об./об.), вода/1-пропанол (80/20, об./об.), вода/1-пропанол (70/30, об./об.), вода/ацетонітрил (95/5, об./об.), вода/ацетонітрил (90/10, об./об.), вода/ацетон (95/5, об./об.), вода/ацетон (90/10, об./об.), гептан, гептан/ізопропілацетат (99/1, об./об.), циклогексан, циклогексан/ізопропілацетат (99/1, об./об.). Спостереження записували на початку Експерименту та на 3, 7, 10, 13 та 19 день. Зразки аналізували за допомогою XRPD на 7 та 10, 13 або 19 день. Результати приведені в Таблиці 3. XRPD узгоджувалась з етаноліатом Сполуки А (Фіг. 6), пропанольним сольватом Сполуки А (Фіг. 7), кристалічною безводною Сполукою А (Фіг. 1) або аморфною Сполукою А (Фіг. 2).

Таблиця 3

Зразок №	Розчинник	Кристалічний	Форма
1	вода/етанол (80/20, об./об.)	Так	Етанолят
2	вода/етанол (70/30, об./об.)	Так	Етанолят
3	вода/етанол (60/40, об./об.)	Так	Етанолят
4	вода/1-пропанол (90/10, об./об.)	Так	Пропанольний сольват
5	вода/1-пропанол (80/20, об./об.)	Так	Пропанольний сольват
6	вода/1-пропанол (70/30, об./об.)	Так	Пропанольний сольват
7	вода/ацетонітрил (95/5, об./об.)	Так	Кристалічна безводна
8	вода/ацетонітрил (90/10, об./об.)	Так	Кристалічна безводна
9	вода/ацетон (95/5, об./об.)	Так	Кристалічна безводна
10	вода/ацетон (90/10, об./об.)	Ні	Аморфна
11	гептан	Так	Кристалічна безводна
12	гептан/ізопропілацетат (99/1, об./об.)	Так	Кристалічна безводна
13	циклогексан	Так	Кристалічна безводна
14	циклогексан/ізопропілацетат (99/1, об./об.)	Так	Кристалічна безводна

Синтез етаноляту Сполуки А

5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Обробляли послідовно ряд партій та об'єднували для кінцевої очистки.

Партія 1:

10 (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (80,6 г, 146 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (280 мл) та етилацетаті (280 мл) та переносили в 2 л 3-горлу колбу Мортон. Додавали воду (418 мл). Колбу оснащали термопарою та занурювали в баню з водою. Додавали гідрат хлориду рутенію (III) (0,726 г, 3,22 ммоль) після чого додавали періодат натрію (31,25 г). Температура підвищувалась від 17 °С до 24 °С і в баню з водою додавали лід для контролю температури.

15 Через 15 хвилин, додавали другу аліквоту періодату натрію (31,25 г) та температура підвищувалась з 18 °С до 20 °С. Через 15 хвилин, додавали третю аліквоту періодату натрію (31,25 г) та температура підвищувалась з 18 °С до 25,6 °С. В баню з водою додавали ще воду. Через 10 хвилин, додавали четверту аліквоту періодату натрію (31,25 г). Після перемішування протягом двох годин додавали періодат натрію (15 г) та через 90 хвилин знову додавали періодат натрію (6 г). Через одну годину, рідину декантували в більшу розділювальну воронку. Твердий матеріал промивали етилацетатом (1,5 л), додавали в розділювальну воронку та промивали 10 % бісульфатом натрію (1 л). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію та фази залишали розділятися протягом ночі. Твердий матеріал повторно суспендували в етилацетаті (300 мл) та фільтрували. Фільтрат промивали 10 % бісульфатом

25 натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (1,5 кг колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 50 % ізопропанолу в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Партія 2:

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (90,4 г, 162 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (308 мл) та етилацетаті (308 мл) та переносили в 2 л 3-горлу колбу Мортон. Додавали воду (463 мл). Колбу оснащали термopарою та механічною мішалкою. Додавали гідрат хлориду рутенію (III) (0,803 г, 3,56 ммоль) та реакційну посудину занурювали в баню з холодною водою. Порціями додавали періодат натрію (перша порція: 34,0 г) та контролювали температуру, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 25 °С. Періодично додавали лід до бані з льодом для допомоги в контролі температури.

Після перемішування протягом 12 хвилин, додавали другу порцію (39,7 г), та через 28 хвилин третю порцію (36,6 г), та через 13 хвилин четверту порцію (35,6 г). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та додавали п'яту порцію (15 г), та через 25 хвилин додавали шосту порцію (16,5 г). Через приблизно 15 хвилин, реакційну суміш декантували в розділювальну воронку, а тверду речовину, що залишилась, промивали етилацетатом (2 x 1 л). Органічні розчини збирали та промивали 10 % бісульфатом натрію (1 л). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (1 л) та сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (1,5 кг колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Партія 3:

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (131,8 г, 239 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (402 мл) та етилацетаті (402 мл) та переносили в 2 л 3-горлу колбу Мортон. Додавали воду (603 мл). Колбу оснащали термopарою та механічною мішалкою. Додавали гідрат хлориду рутенію (III) (1,079 г, 4,79 ммоль) та реакційну посудину занурювали в баню з холодною водою. Порціями додавали періодат натрію (перша порція: 59 г), та контролювали температуру, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 25 °С. Періодично додавали лід до бані з льодом для допомоги в контролі температури.

Після перемішування протягом 45 хвилин, додавали другу порцію (50 г), через 30 хвилин третю порцію (22 г), через 20 хвилин четверту порцію (30 г) та через 20 хвилин п'яту порцію (50 г). Після перемішування протягом двох годин додавали шосту порцію (20 г), через 20 хвилин сьому порцію (10 г) та через 20 хвилин восьму порцію (10 г). Через 15 хвилин, реакційну суміш декантували в розділювальну воронку, а тверду речовину, що залишилась, промивали етилацетатом (2 x 1 л). Органічні розчини збирали та промивали 10 % бісульфатом натрію (1 л). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (1 л) та сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Для видалення часток, матеріал розчиняли в дихлорметані, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал розділяли на дві порції та кожну очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (1,5 кг колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Партія 4:

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (87,3 г, 159 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (302 мл) та етилацетаті (302 мл) та переносили в 2 л 3-горлу колбу Мортон. Додавали воду (453 мл). Колбу оснащали термopарою та механічною мішалкою. Додавали гідрат хлориду рутенію (III) (0,786 г, 3,49 ммоль) та реакційну посудину занурювали в баню з холодною водою. Порціями додавали періодат натрію (перша порція: 34,5 г) та контролювали температуру, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 25 °С. Періодично додавали лід до бані з льодом для допомоги в контролі температури.

Після перемішування протягом 1 години, додавали другу порцію (34,4 г), через 30 хвилин третю порцію (34,5 г) та через 30 хвилин четверту порцію (34,5 г). Максимальна температура була 27 °С. Після перемішування протягом 3,5 годин, додавали п'яту порцію (20 г), через 1 годину шосту порцію (5 г). Через 15 хвилин, реакційну суміш декантували в розділювальну воронку, а тверду речовину, що залишилась, промивали етилацетатом (2 x 1 л). Органічні розчини збирали та промивали 10 % бісульфатом натрію (1 л). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (0,5 л) та сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (картридж Biotage SNAP, 1,5 кг колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 50 % ізопропанолу в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку. Забруднені фракції повторно очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (1,5 кг колонка з силікагелем, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Партія 5:

Забруднені фракції з Партій 1-4 повторно очищали за допомогою декількох повторів колонкової флеш хроматографії (кількість силікагелю змінювалась від 330 г до 1,5 кг, градієнт елюювання від 0 % до 20 % ізопропанолу в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

5 Кінцева очистка:

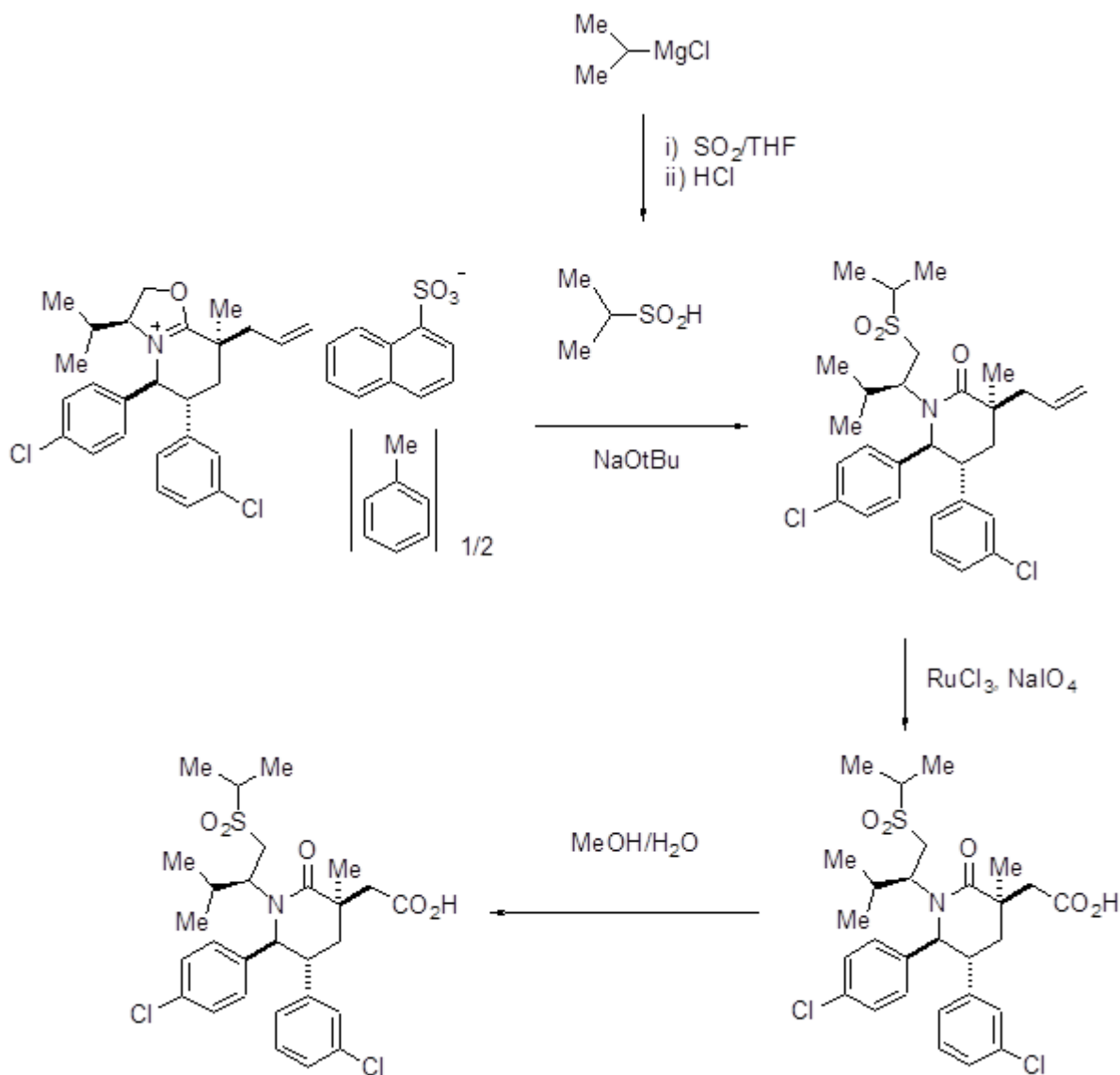
Матеріал з Партій 1-5 об'єднували з порцією матеріалу з другого синтезу, 18 г. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтову кислоту (400 г) розчиняли в етанолі та концентрували у вакуумі з одержанням білої кристалічної речовини. Додавали розчин 60 % етанолу у воді (1900 мл) та суміш нагрівали до 80 °C обертаючи в цей час на роторному випаровувачі при атмосферному тиску. Після розчинення матеріалу, розчин повільно охолоджували при одночасному механічному перемішуванні в колбі. Через 3 години, температуру знижували до 50 °C та до матеріалу додавали кристалічну затравку 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти. Тверда речовина повністю розчинялась. Через 30 хвилин, в розчин повторно вносили затравку (45 °C) та матеріал починав повільно кристалізуватись. Суміш охолоджували до кімнатної температури та її поміщали в холодильник на ніч. Кристали збирали за допомогою вакуумної фільтрації через воронку Бюхнера. Залишок на фільтрі промивали охолодженим льодом 60 % етанолом у воді та сушили у вакуумі на воронці Бюхнера з одержанням білої твердої речовини. ЯМР аналіз показав присутність 7,8 мас. % етанолу (1 молярний еквівалент). До твердої речовини додавали воду (деіонізована та фільтрована (система фільтрації Milli-Q, EMD Millipore, Billerica, MA)) та суміш механічно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Періодично відбирали аліквоти для вимірювання вмісту етанолу в твердій речовині. Через три дні, матеріал фільтрували через воронку Бюхнера використовуючи вакуум, промивали водою (деіонізована та фільтрована як описано вище) та сушили прикладаючи вакуум до залишку на фільтрі протягом 3 годин. Залишок на фільтрі сушили на повітрі протягом двох днів в воронці, потім її переносили в 2 л колбу як тверду речовину білого кольору та сушили у вакуумі протягом ночі. ЯМР аналіз показав присутність 6,2 мас. % етанолу.

Порошкова рентгенограма узгоджувалась з етанолітом Сполуки А (Фіг. 6).

30 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ млн. час.): 12,43 (ш с, 1H), 7,72 (ш, 1H), 7,37 (ш, 2H), 7,23 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,02 (т, J=1,9, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (ш, 1H), 6,98 (дт, J=7,7, 1,4, 1,4 Гц, 1H), 5,01 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=14,0, 10,1 Гц, 1H), 3,59 (ддд, J=13,7, 11,3, 2,9 Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,18 (дд, J=13,9, 1,3 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J=10,6, 8,1, 1,6 Гц, 1H), 2,95 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,50 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,12 (т, J=13,5 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,03 (дд, J=13,3, 3,0 Гц, 1H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,23 (с, 3H), 0,55 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,37 (д, J=6,9 Гц, 3H); МС (ESI) = 568,2 [M+H]⁺.

Методики синтезу для одержання 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти (Сполука А)

40 Схема 1-Методика 1



Кристалічна безводна Сполука А

Етанолат Сполуки А

Одержання пропан-2-сульфінової кислоти:

Тетрагідрофуран (20 л) додавали в реакційну посудину та посудину охолоджували до -50 °С. Діоксид сірки (3,5 кг, 54,6 моль) конденсували в реакційній посудині при -50 °С. До розчину додавали ізопропілмагнійбромід (2М в тетрагідрофурани, 21 л, 42 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при -10 °С та додавали водну 2,5 N хлорводневу кислоту (18,5 л, 46,2 моль). Реакційну суміш нагрівали до 20 °С та додавали т-бутилметиловий етер (10 л). Фази розділяли та водну фазу екстрагували двічі т-бутилметиловим етером (10 л). Об'єднані органічні екстракти промивали водним хлоридом натрію (12 мас. %, 20 мл) та концентрували при пониженому тиску з одержанням бажаної сульфінної кислоти з виходом 82 % (3,7 кг).

Одержання (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону:

До розчину пропан-2-сульфінової кислоти (912 г, 8,4 моль) в толуолі (7,5 л) додавали тетрагідрофуран (3,6 л). Додавали т-бутоксид натрію (2М в тетрагідрофурани, 3,6 л, 7,2 моль), підтримуючи температуру суміші нижче 20 °С. Вимірний рН суміші був приблизно 6. Суміш переганяли при атмосферному тиску з одержанням дистиляту масою 6,6 кг. Додавали гемітолуольний сольват (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазола[3,2-а]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонату (також згадується в даному документі як "гемітолуольний сольват оксоімінієвої солі") (3,62 кг, 5,2 моль) та толуол (7,8 л) підтримуючи температуру суміші нижче 30 °С. Суміш переганяли при атмосферному тиску з одержанням дистиляту масою 7,2 кг, до якого одночасно додавали диметилацетамід (10,9 л). Суміш перемішували при приблизно 120 °С протягом 14 год. та

охолоджували до 25 °С. До суміші додавали т-бутилметиловий етер (9,1 л) та воду (14,5 л) та біфазну суміш перемішували до тих пір доки тверді речовини не зникали. Фази розділяли. Органічну фазу промивали водою (7,3 л) та водним насиченим бікарбонатом натрію (7,1 л). Органічну фазу фільтрували та переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 15 кг, до якого одночасно додавали ацетонітрил (21,3 л). Додавали воду (2 л) та до розчину додавали затравку (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (160 г, 0,29 моль) при 25 °С (Затравку одержували таким же самим попередньо проведеним способом, але в меншому масштабі). Суміш перемішували при 25 °С протягом 25 хв. та охолоджували до 20 °С протягом приблизно 45 хв. До реакційної суміші протягом 1,5 год. додавали суміш ацетонітрилу (3,0 л) та води (7,0 л). Отриману суміш перемішували протягом 1 год. та фільтрували. Продукт промивали сумішшю ацетонітрилу (3,6 л) та води (2,4 л). Продукт сушили під азотом з одержанням (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (2,9 кг) з виходом 86 %.

Одержання етаноліату Сполуки А:

До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (2,4 кг, 4,4 моль) в етилацетаті (8,4 л), ацетонітрилі (8,6 л) та воді (6,5 л) додавали гідрат хлориду рутенію (20,5 г, 0,09 моль). Додавали періодат натрію (5,0 кг, 23,2 моль) 4 еквівалентними порціями протягом 1,5 год., підтримуючи температуру суміші нижче 20 °С та 28 °С. Суміш перемішували протягом 2,5 год. та фільтрували через шар діатомової землі (3,33 кг). Одержаний залишок діатомової землі промивали ізопропілацетатом (10,4 л) та водою (3 л). Фільтрат піддавали розділенню фаз. Органічну фазу двічі промивали водним розчином хлориду натрію (25 мас. %, 5,5 л), двічі промивали водним хлоридом натрію та розчином бісульфату натрію (25 мас. % хлориду натрію та 20 мас. % бісульфату натрію, 7,8 л) та один раз водним розчином хлориду натрію (25 мас. %, 6,5 л). Органічну фазу переганяли при пониженому тиску та одночасно додавали ізопропілацетат (12,4 л). Партію фільтрували. Додавали активоване вугілля (680 г) та суміш перемішували протягом 13 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі (1,5 кг) та залишок діатомової землі промивали ізопропілацетатом (8 л). Розчин переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 24,5 кг, до якого одночасно додавали етанол (16 л). Додавали гептан (8,5 л) та до розчину додавали затравку етаноліату Сполуки А (Затравку одержували таким же самим попередньо проведеним способом, але в меншому масштабі) (95 г). Суміш перемішували при 20 °С протягом 40 хв. та переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 10,9 кг, до якого одночасно додавали гептан (8,8 л). Суміш перемішували протягом 12 год. та фільтрували. Продукт промивали сумішшю етанолу (0,4 л) та гептану (1,6 л). Продукт сушили під азотом з одержанням етаноліату Сполуки А (1,99 кг) з виходом 70 %.

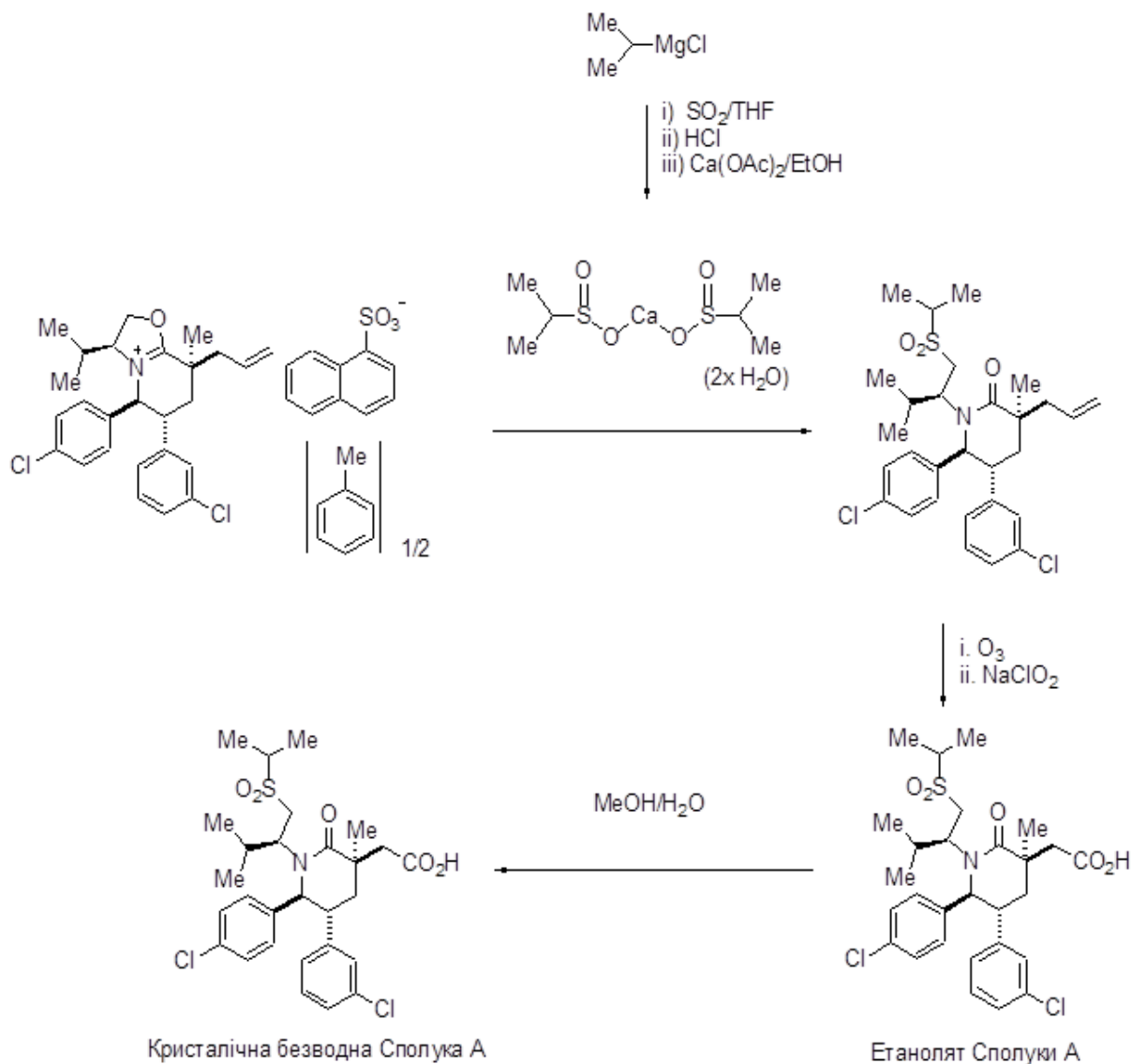
Одержання кристалічної безводної Сполуки А:

Етаноліат Сполуки А (1,0 кг, 1,62 моль) розчиняли в метанолі (8,5 л) та одержаний розчин фільтрували. Розчин нагрівали до 35 °С та додавали воду (2,5 л). До розчину додавали затравку кристалічної безводної Сполуки А (50 г, 0,074 моль) та охолоджували до 20 °С протягом 4 год. (Затравку одержували таким же самим попередньо проведеним способом, але в меншому масштабі). Додавали воду (2 л) протягом 30 хв. Суміш перемішували протягом 30 хв. та фільтрували. Продукт сушили під азотом з одержанням кристалічної безводної Сполуки А (0,86 кг) з виходом 93 %.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,37 (с, 1H), 7,36 (ш, 4H), 7,23 (т, 1H, J=7,9 Гц), 7,16 (ддд, 1H, J=7,9, 1,9, 1,0 Гц), 7,02 (т, 1H, J=1,9 Гц), 6,98 (шд, 1H, J=7,9 Гц), 5,02 (д, 1H, J=7,9 Гц), 3,84 (дд, 1H, J=13,4, 10,2 Гц), 3,58 (ддд, 1H, J=13,5, 11,3, 3,0 Гц), 3,39 (спт, 1H, J=6,8 Гц), 3,17 (шд, 1H, J=13,4 Гц), 3,07 (шт, 1H, J=8,6 Гц), 2,95 (д, 1H, J=13,9 Гц), 2,51 (д, 1H, J=13,9 Гц), 2,13 (шт, 1H, J=13,5 Гц), 2,11 (спт, 1H, J=6,8 Гц), 2,04 (дд, 1H, J=13,5, 3,0 Гц), 1,30 (2х д, 6H, J=6,8 Гц), 1,24 (с, 3H), 0,56 (д, 3H, J=6,8 Гц), 0,38 (д, 3H, J=6,8 Гц); Точна маса [C₂₈H₃₆ Cl₂NO₅S]⁺: розрахована = 568,1691, виміряна M/Z [M+1] = 568,1686.

Слід зазначити, що, коли затравочні кристали використовують в методиках розкритих в цій заявці, затравочні кристали можуть бути одержані за допомогою методик, розкритих в даному документі, як правило, в меншому масштабі, для того щоб одержати затравочні кристали для великотоннажних синтезів.

Схема 2- Методика 2



Одержання дигдрату пропан-2-сульфіату кальцію:

- 5 Тетрагідрофуран (20 л) додавали в реакційну посудину та посудину охолоджували до -50 °С. Діоксид сірки (3,5 кг, 54,6 моль) конденсували в реакційній посудині при -50 °С. До розчину додавали ізопропілмагнійбромід (2М в тетрагідрофурані, 21 л, 42 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при -10 °С та додавали водну 2,5 N хлорводневу кислоту (18,5 л, 46,2 моль). Реакційну суміш нагрівали до 20 °С та додавали т-бутилметиловий етер (10 л). Фази розділяли та водну фазу екстрагували двічі т-бутилметиловим етером (10 л). Об'єднані органічні екстракти промивали водним хлоридом натрію (12 мас. %, 20 мл) та концентрували при пониженому тиску з одержанням бажаної пропан-2-сульфінової кислоти з виходом 82 % (3,7 кг). Пропан-2-сульфінову кислоту розчиняли в етанолі (37 л) та додавали розчин моногідрату ацетату кальцію (3,0 кг, 17,1 моль) у воді (7,2 л). Отриману суміш перемішували протягом 1 год. та фільтрували. Продукт промивали сумішшю етанолу (10,8 л) та води (1,1 л). Продукт сушили під азотом з одержанням дигдрату пропан-2-сульфіату кальцію з виходом 86 % (4,26 кг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,37 (с, 4H), 1,88 (спт, 2H, J=7,0 Гц), 0,92 (д, 12H, J=7,0 Гц).

Одержання (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону:

- 20 Дигдрат пропан-2-сульфіату кальцію (2943616) (2,7 кг, 9,36 моль) та толуол (22 л) додавали в 60 л посудину. Реакційну суміш нагрівали до 110 °С та переганяли при пониженому тиску з одержанням дистилляту масою 50 кг, до якого одночасно додавали толуол (43 л). Реакційну суміш охолоджували до 40 °С та додавали гемітолуольний сольват (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонату (3,6 кг, 5,2 моль) та толуол (9,0 л). Реакційну суміш

нагрівали до 110 °С та переганяли при атмосферному тиску з одержанням дистиляту масою 15,8 кг, до якого одночасно додавали диметилацетамід (10,9 л). Суміш перемішували при приблизно 120 °С протягом 14 год. та охолоджували до 40 °С. До суміші додавали т-бутилметиловий етер (9,1 л) та воду (14,5 л) та біфазну суміш перемішували до тих пір доки тверді речовини не зникали. Фази розділяли. Органічну фазу двічі промивали водою (2 x 7,3 л), один раз водним насиченим бікарбонатом натрію (7,1 л) та один раз водним хлоридом натрію (12 мас. %, 7,1 л). Органічну фазу охолоджували до 20 °С, фільтрували та переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 15 кг, до якого одночасно додавали ацетонітрил (21,3 л). Додавали воду (2 л). До розчину додавали затравку (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (160 г, 0,29 моль) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 25 хв. та охолоджували до 20 °С протягом 45 хв. (Затравку одержували таким же самим попередньо проведеним способом, але в меншому масштабі). Суміш ацетонітрилу (3,0 л) та води (7,0 л) додавали до реакційної суміші протягом 1,5 год. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. та фільтрували. Продукт промивали сумішшю ацетонітрилу (3,6 л) та води (2,4 л). Продукт сушили під азотом з одержанням (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (2,8 кг) з виходом 83 %.

Одержання етаноліату Сполуки А:

Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (1,6 кг, 2,9 моль) в суміші води (2,4 л) та ацетонітрилу (21,6 л) пропускали через безперервно перемішуваний озоновий танковий реактор (об'єм 1 л) із швидкістю потоку 60 мл/хв. при 20 °С (Альтернативно, озоноліз проводили в реакційній посудині використовуючи озоновий розбризкувач). Реакційну суміш додавали до розчину хлориту натрію (80 мас. %, 1,0 кг, 11,6 моль) у воді (5,6 л) протягом 6 год. (Альтернативно, водний розчин хлориту натрію додавали до реакційної суміші). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. та протягом 2 год. додавали розчин бісульфату натрію (1,2 кг, 11,6 моль) у воді (5,6 л). Суміш перемішували протягом 1 год. та фази розділяли. До органічних фаз додавали ізопропілацетат (8 л) та воду (8 л). Суміш перемішували протягом 30 хв. та фази розділяли. Органічну фазу промивали один раз водним хлоридом натрію (6 мас. %, 8 л), три рази водним 1М фосфатом натрію (рН 6, 8 л) та один раз водним хлоридом натрію (6 мас. %, 8 л). Органічну фазу фільтрували. Суміш переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 35 кг, до якого одночасно додавали ізопропілацетат (32 л). Суміш переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 36 кг, до якого одночасно додавали етанол (32 л). Додавали гептан (9,6 л) та суміш переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 5 кг. До суміші додавали затравку етаноліату Сполуки А (80 г, 0,13 моль) (Затравку одержували таким же самим попередньо проведеним способом, але в меншому масштабі). Протягом 1 год. додавали гептан (6,4 л), суміш перемішували протягом 12 год., охолоджували до 15 °С та фільтрували. Продукт промивали сумішшю етанолу (90 мл) та гептану (4,8 л). Продукт сушили під азотом з одержанням етаноліату Сполуки А (1,33 кг) з виходом 81 %.

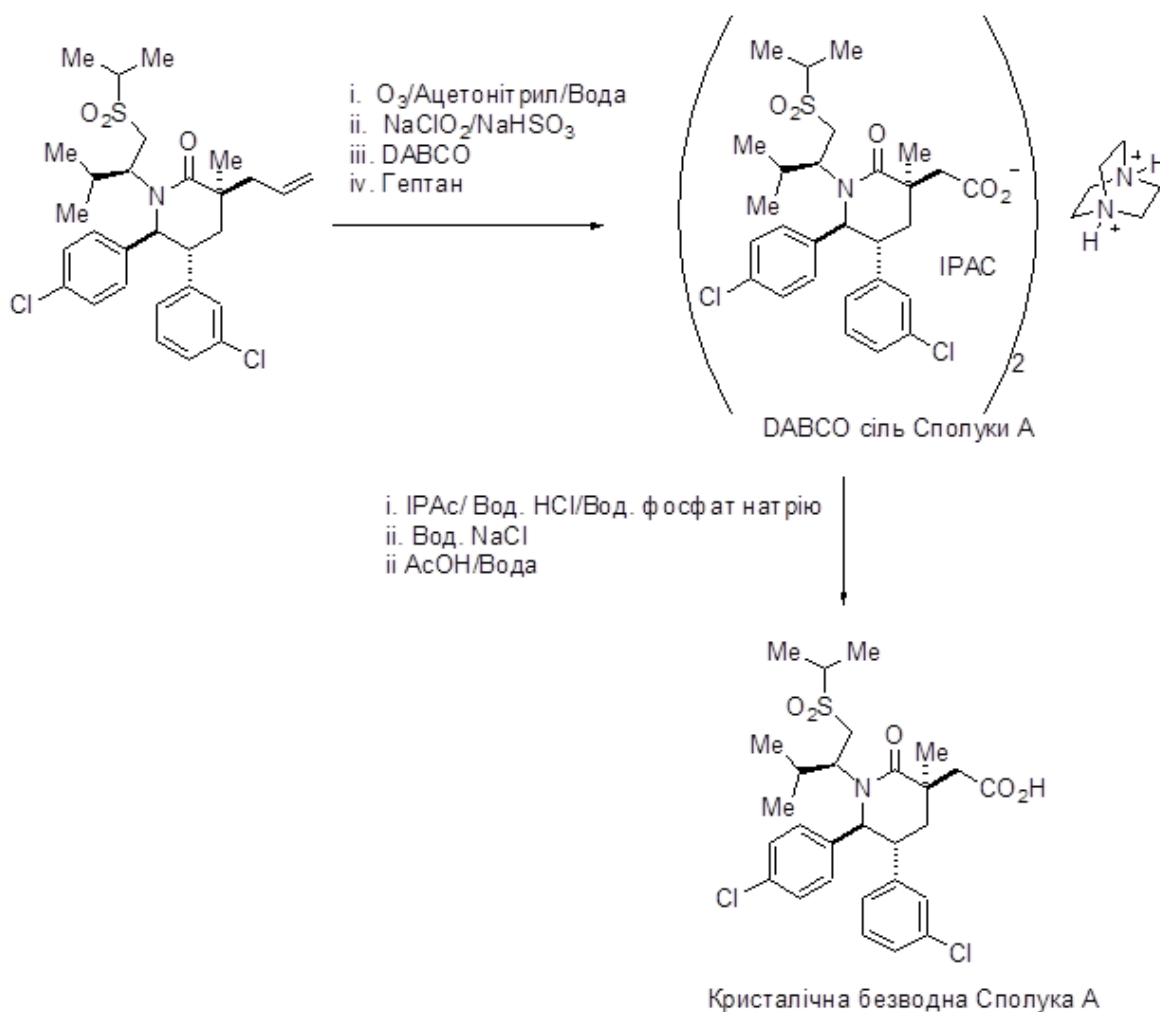
Одержання кристалічної безводної Сполуки А:

Етаноліат Сполуки А (1,0 кг, 1,62 моль) розчиняли в метанолі (8,5 л) та одержаний розчин фільтрували. Розчин нагрівали до 35 °С та додавали воду (2,5 л). До розчину додавали затравку кристалічної безводної Сполуки А (50 г, 0,074 моль) та охолоджували до 20 °С протягом 4 год. (Затравку одержували таким же самим попередньо проведеним способом, але в меншому масштабі). Додавали воду (2 л) протягом 30 хв. Суміш перемішували протягом 30 хв. та фільтрували. Продукт сушили під азотом з одержанням кристалічної безводної Сполуки А (0,86 кг) з виходом 93 %.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,37 (с, 1H), 7,36 (ш, 4H), 7,23 (т, 1H, J=7,9 Гц), 7,16 (ддд, 1H, J=7,9, 1,9, 1,0 Гц), 7,02 (т, 1H, J=1,9 Гц), 6,98 (шд, 1H, J=7,9 Гц), 5,02 (д, 1H, J=7,9 Гц), 3,84 (дд, 1H, J=13,4, 10,2 Гц), 3,58 (ддд, 1H, J=13,5, 11,3, 3,0 Гц), 3,39 (спт, 1H, J=6,8 Гц), 3,17 (шд, 1H, J=13,4 Гц), 3,07 (шт, 1H, J=8,6 Гц), 2,95 (д, 1H, J=13,9 Гц), 2,51 (д, 1H, J=13,9 Гц), 2,13 (шт, 1H, J=13,5 Гц), 2,11 (спт, 1H, J=6,8 Гц), 2,04 (дд, 1H, J=13,5, 3,0 Гц), 1,30 (2х д, 6H, J=6,8 Гц), 1,24 (с, 3H), 0,56 (д, 3H, J=6,8 Гц), 0,38 (д, 3H, J=6,8 Гц); Точна маса [C₂₈H₃₆Cl₂NO₅S]⁺: розрахована = 568,1691, виміряна M/Z [M+1] = 568,1686. Порошкова рентгенограма, що відповідає кристалічній безводній сполуці А показана на Фіг. 1.

Альтернативний шлях одержання кристалічної безводної Сполуки А передбачає одержання DABCO солі замість етаноліату, як показано на Схемі 3.

Схема 3-Спосіб одержання DABCO солі



Одержання DABCO солі Сполуки А:

Озоном насичували перемішуваний розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (4,0 кг, 7,27 моль) в суміші води (6 л) та ацетонітрилу (54 л), використовуючи занурений розбризкувач C22 Hastelloy при 20 °C протягом десяти годин. Протягом 1 год. додавали водний розчин хлориту натрію (80 мас. %, 2,5 кг, 29 моль) у воді (14 л), підтримуючи температуру суміші нижче 40 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 12 год. та протягом 2 год. додавали розчин бісульфату натрію (3,0 кг, 29 моль) у воді (14 л), підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 40 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. та фази розділяли. До органічних фаз додавали ізопропілацетат (IPAC) (20 л) та 1М водний фосфат натрію pH 6 (8 л). Суміш перемішували протягом 30 хв. та фази розділяли. Органічну фазу промивали 1М водним фосфатом натрію pH 6 (20 л) та 1М водним хлоридом натрію (20 л). Суміш переганяли при пониженому тиску з одержанням дистилляту масою 75 кг, до якого одночасно додавали ізопропілацетат (80 л). Вміст води в розчині по Карлу-Фішеру був менше ніж один відсоток. Органічну фазу фільтрували. Розчин ще переганяли до об'єму приблизно 16 л. Розчин нагрівали до 55 °C та додавали 1,4-дізабіцикло[2.2.2]октан (DABCO, 424 г, 3,65 моль). Додавали затравку солі (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону та 1,4-дізабіцикло[2.2.2]октану (DABCO) (136 г, 0,18 моль) у формі суспензії в ізопропілацетаті та гептані (1/1, 800 мл). Суміш перемішували при 55 °C протягом 20 хвилин та охолоджували до 20 °C протягом 2 год. Гептан додавали (16,8 л) протягом 1 год. та суміш перемішували при 20 °C протягом 12 год. Продукт фільтрували та залишок на фільтрі промивали один раз сумішшю ізопропілацетату та гептану (2/3, 21 л) та один раз сумішшю ізопропілацетату та гептану (1/4, 21 л). Продукт сушили під азотом з одержанням DABCO солі Сполуки А (4,64 кг) з виходом 87 % (100 % відсотків площі в рідинній хроматографії (LCAP), 78,9 мас. % Сполуки А). DABCO сіль сполуки А є сольватом з ізопропілацетатом (IPAC) у відповідності із Схемою 3. DABCO сіль Сполуки А краще піддається очистці в контрольній точці, що підвищує чистоту лікарського

засобу (Сполука А). Як правило, чистота неочищеної реакційної суміші від 97 до 99 відсотків чистоти площі в рідинній хроматографії може бути покращена до 100 відсотків чистоти площі в рідинній хроматографії (розмір домішок не більше ніж 0,05 відсотків площі в рідинній хроматографії) з використанням кристалізації солі DABCO. Для порівняння, підвищення чистоти лікарського засобу (Сполука А), використовуючи етанолат Сполуки А як контрольну точку, дозволяє покращити чистоту неочищених реакційних сумішей від 97 до 99 відсотків площі в рідинній хроматографії до від 99,5 до 99,6 відсотків площі в рідинній хроматографії (і багато домішок присутні у фільтрованому матеріалі з більш високим рівнем, ніж 0,05 відсотків площі в рідинній хроматографії).

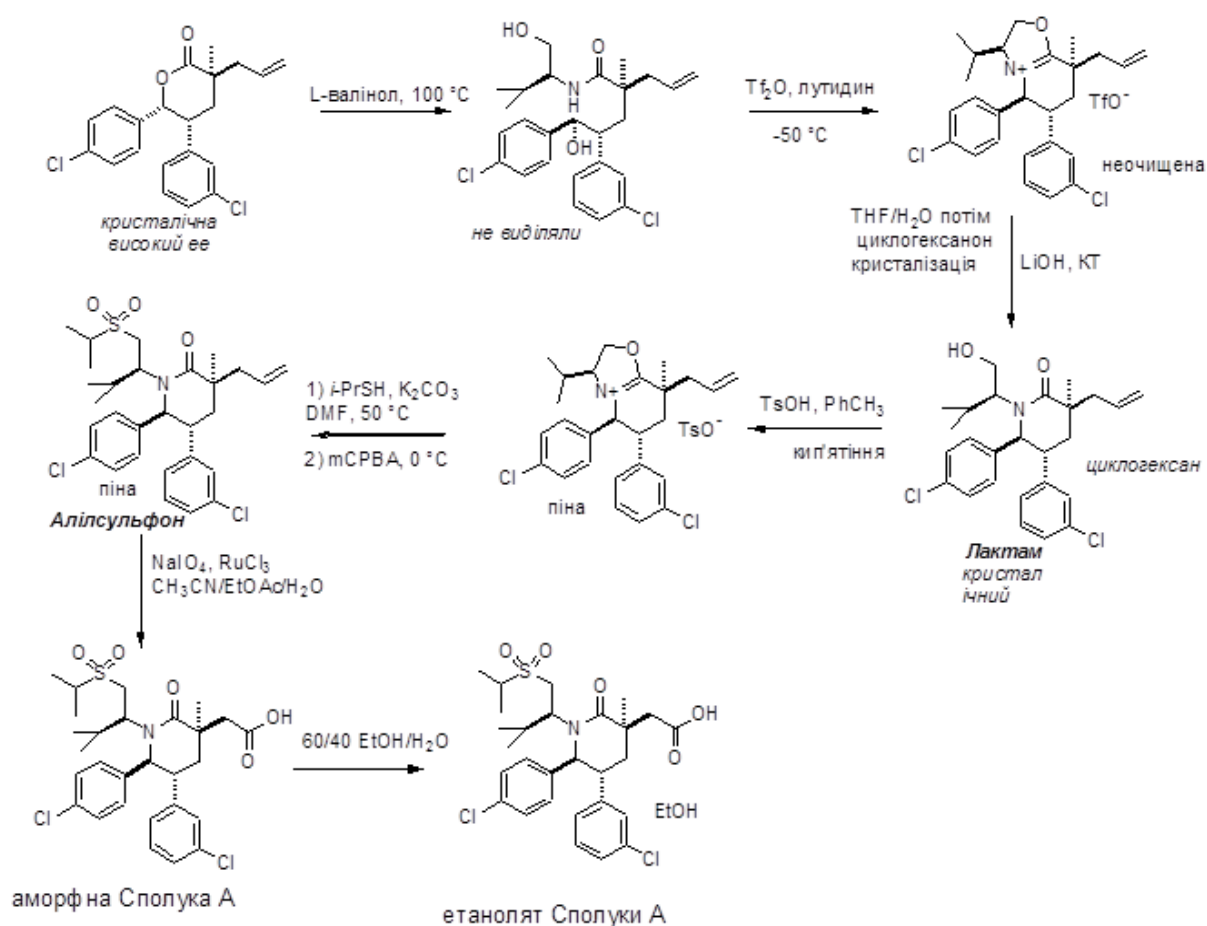
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ млн. час. 0,49 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,64 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,23 (д, J=6,0 Гц, 12H), 1,41 (с, 6H), 1,43 (д, J=7,6 Гц, 12H), 2,02 (с, 6H), 2,05-2,00 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 4H), 2,71 (д, J=13,2, 2H), 2,84 (дд, J=2,0, 13,6, 2H), 2,90 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,96 (с, 12H), 3,11 (пент, J=6,8 Гц, 2H), 3,67-3,22 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H), 4,07 (дд, J=10,4, 13,2 Гц, 2H), 4,99 (септ J=6,4 Гц, 2H), 5,13 (д, J=11,2 Гц, 2H), 7,10-6,98 (м, 8H), 7,35-7,10 (м, 8H), 13,2 (ш, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ млн. час. 15,3, 15,7, 20,3, 21,0, 21,4, 21,8, 25,6, 32,6, 39,6, 41,5, 44,5, 44,6, 44,8, 47,0, 54,8, 58,4, 67,6, 69,2, 76,7, 77,0, 77,4, 125,7, 126,9, 128,2, 128,5, 129,8, 133,9, 134,0, 137,5, 143,8, 170,7, 174,6, 176,3. Тпл. 103 °C.

Одержання кристалічної безводної Сполуки А

До солі (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону та 1,4-дізабіцикло[2.2.2]октану (DABCO) (8,28 кг, 5,79 моль) додавали ізопропілацетат (41,4 л) та воду (41,4 л). До суміші додавали 4М водну хлорводневу кислоту (3 л, 12,1 моль) та біфазну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Фази розділяли та органічні фази двічі промивали 1М водним фосфатом натрію рН 6 (25 л) та один раз водним хлоридом натрію (7 мас. %, 33 л). Суміш переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 56 кг, до якого одночасно додавали ізопропілацетат (42 л). Вимірний вміст ізопропілацетату та вміст води по Карлу-Фішеру в розчині був менше ніж один відсоток. Органічну фазу фільтрували. Органічну фазу переганяли при пониженому тиску з одержанням дистиляту масою 20 кг, до якого одночасно додавали оцтову кислоту (45 л). Розчин нагрівали до 60 °C та додавали деіонізовану воду (29 л) протягом 30 хвилин. Додавали затравку (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (320 г, 0,56 моль) як суспензію в оцтовій кислоті та деіонізованій воді (3/2, 1 л). Суміш перемішували при 60 °C протягом 3 з та охолоджували до 20 °C протягом 6 год. Суміш перемішували при 20 °C протягом 12 год. Протягом 1 години додавали деіонізовану воду (7 мл) та суміш перемішували протягом ще однієї години. Продукт фільтрували та залишок на фільтрі промивали один раз сумішшю оцтової кислоти та деіонізованій воді (1/1, 13 л) та три рази деіонізованою водою (3 x 65 л). Продукт сушили під азотом з одержанням (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (6,3 кг) з виходом 92 % (100 % LCAP, 100,3 мас. %, 320 млн. час. оцтової кислоти, <100 млн. час. води).

Синтез Сполуки А показаний на Схемі А. Важливою проміжною сполукою в синтезі є (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонат (також згадується в даному документі як "оксоімінієва сіль" або "оксазолінієва сіль"). Внаслідок складностей з кристалізацією TfO⁻ або TsO⁻ солей (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонату, вони можуть бути виділені. Кристалізація корисна, оскільки вона може бути використана для видалення домішок, що утворюються в процесі або присутні у вихідних матеріалах. Відповідно, може бути використаний гідроліз в кристалічний лактам з наступним повторним формуванням оксоімінієвої солі.

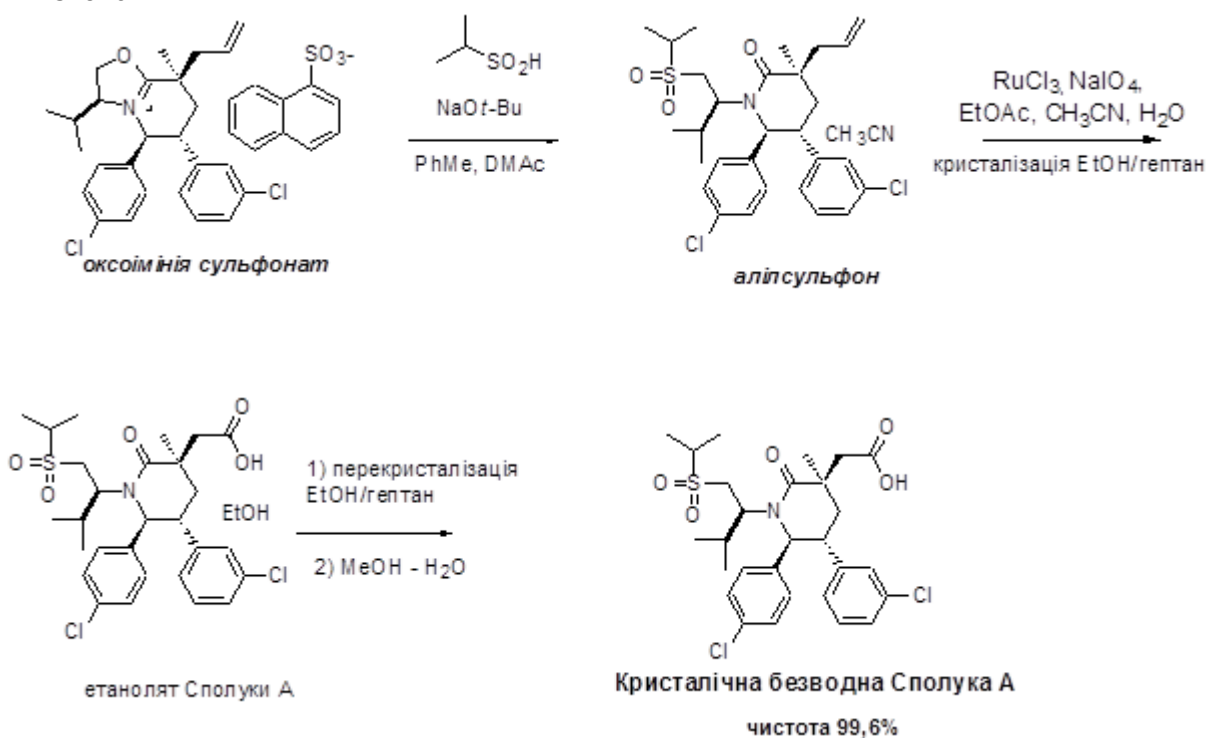
Схема А



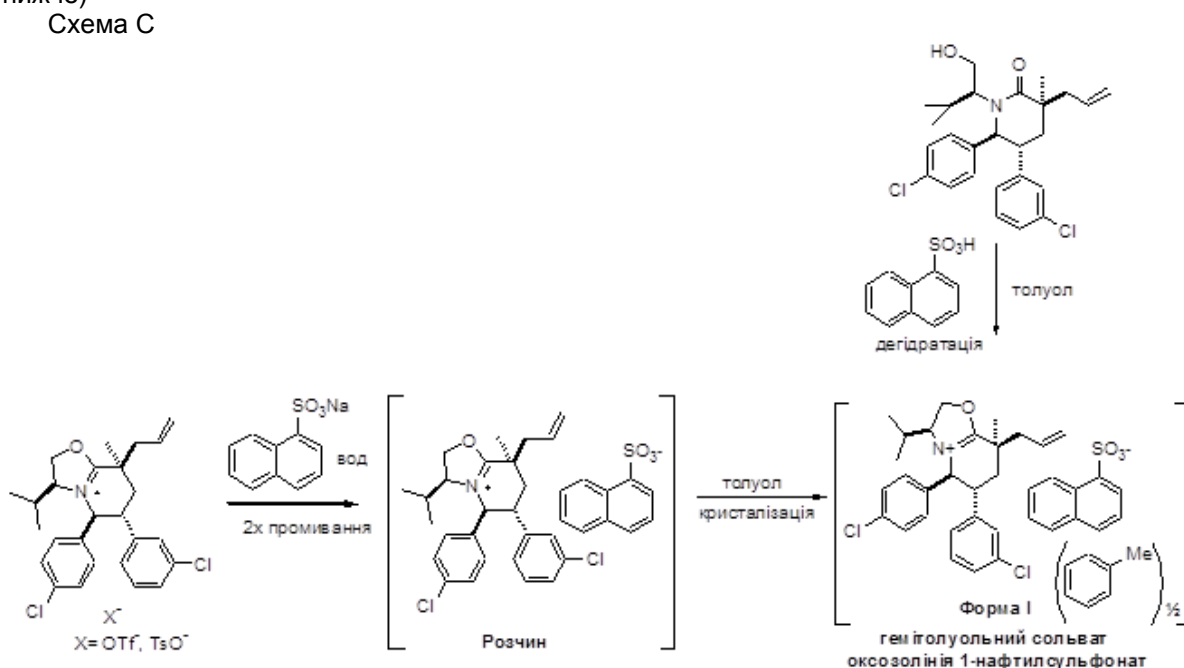
Даний винахід описує спосіб одержання оксоімініевої нафталінсульфонатної солі і, зокрема, гемітолуольного сольвату оксоімініевої нафталінсульфонатної солі, яка є кристалічною. Застосування гемітолуольного сольвату оксоімініевої нафталінсульфонатної солі пропонує покращений спосіб одержання Сполуки А (Див., Схему В нижче).

5

Схема В

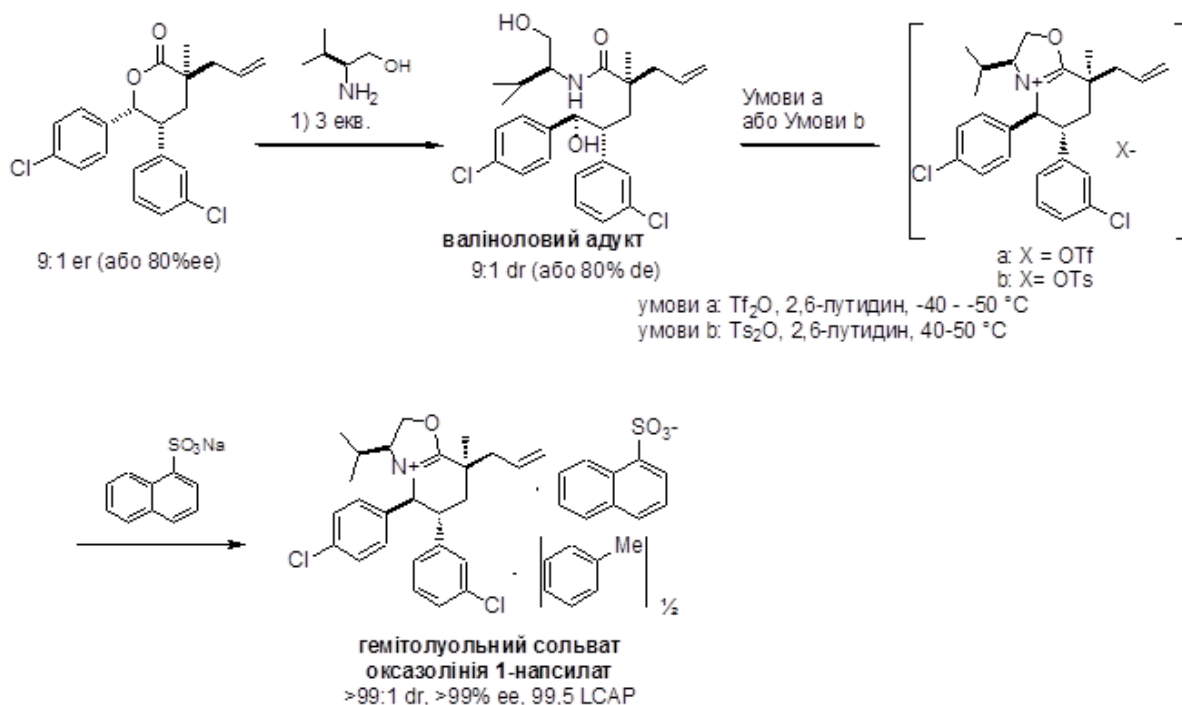


Гемітолуольний гідрат оксоімінієвої солі одержували шляхом нагрівання (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону та 1-нафталінсульфонової кислоти в толуолі при дегідратуючих умовах. Кристалічний матеріал характеризували як гемітолуольний сольват за допомогою ЯМР, ДСК та XRPD. Ця кристалічна форма є стійкою при зберіганні речовиною, яка, відповідно, добре підходить в якості реагенту для одержання Сполуки А. Один з шляхів одержання оксоімінієвої солі полягає в іонному обміні з використанням 1-нафталін-сульфонату, з наступною кристалізацією з толуолу. Було встановлено, що переваги від використання 1-нафталінсульфонату, порівняно з іншими протиіонами, включають швидку кінетику кристалізації, передбачуваний хабітус та розмір кристалу, низьку кімнатну температуру розчинення в толуолі (<10 мг/мл), високу точку плавлення (207-209 °C) та, саме головне, високу здатність до видалення домішок. Усі домішки способів одержання, включаючи стереоізомери, були прибрані звичайним чином з відсотком площі в рідинній хроматографії менше 0,5 (LCAP) після однієї кристалізації. (Див. Схему С нижче)

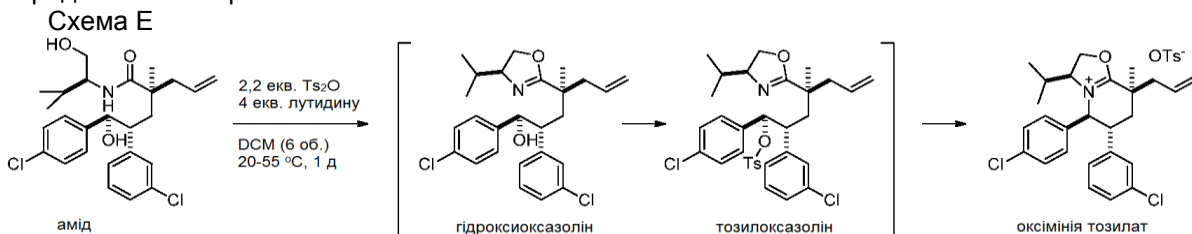


Утворення оксоімінієвої солі, як показано на Схемі D нижче, може бути досягнуто подвійною дегідратуючою циклізацією, використовуючи Tf_2O при криогенних умовах (умови а) або використовуючи Ts_2O при підвищених температурах (умови b).

Схема D



Переваги Умов а полягають у тому, що реакцію можна проводити в одну стадію. Тим не менше, ці умови можуть мати побічні реакції (наприклад, небажане елімінування призводить до побічних продуктів стільбенів типу) та небажану криогенну обробку. Останнім (умови б) є поетапний процес, з добре охарактеризованим утворенням проміжних продуктів на шляху до оксоімінієвої нафталінсульфонатної солі. Оскільки Ts_2O є більш м'яким реагентом, небажані подвійні циклізації значно знижуються та можуть бути забезпечені більш високі виходи (> 75 % у порівнянні з виходом <60 %). Крім того, процес є більш бажаним для масштабів, що передбачають нагрівання.



Постадійне перетворення валінолового адукту (помічений "амід" на Схемі Е) в оксоімінієву нафталінсульфонатну сіль в присутності Ts_2O показано на Схемі Е.

Нижче приводиться опис способу, який забезпечує одержання декількох кілограмів оксоімінієвої солі. Перша Стадія способу передбачає приведення в контакт (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону з L-валінолом при підвищеній температурі. Прийнятною є низька оптична чистота (80 % ee) та загальна чистота (85 %) вихідних лактонів. Валіноловий адукт утворюється у вигляді діастереомерної суміші, яку переносили на наступну стадію синтезу.

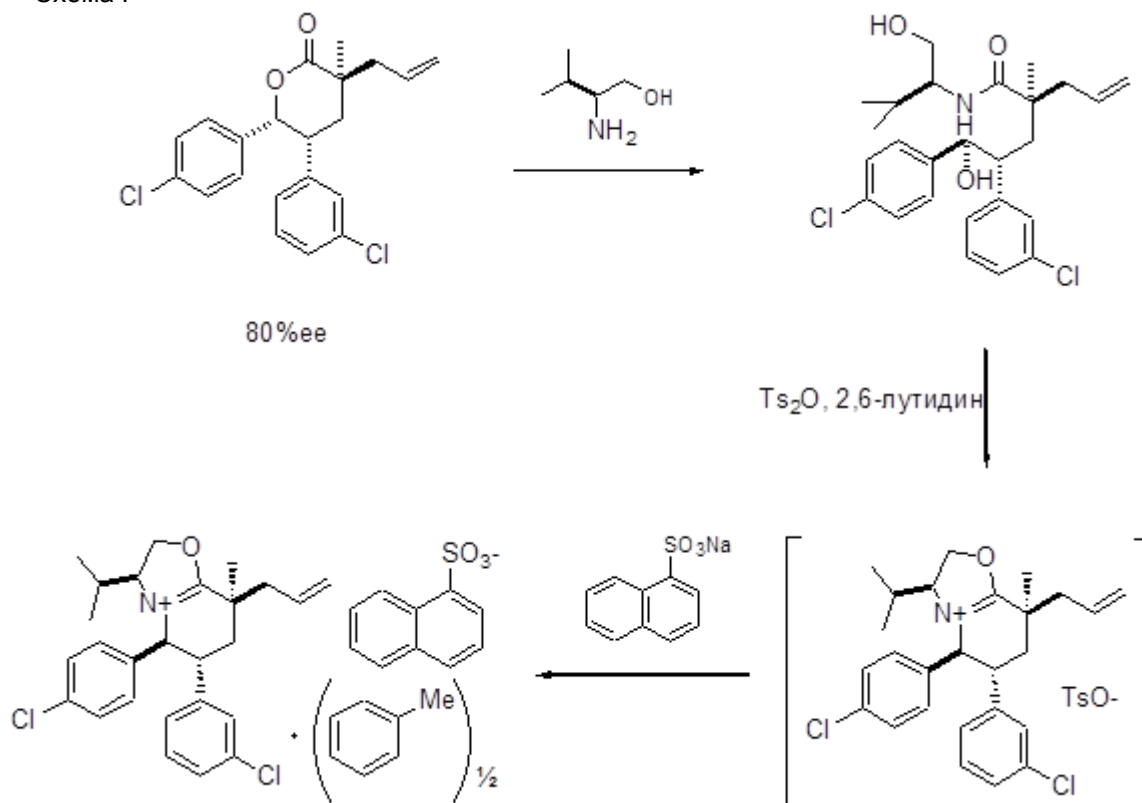
У присутності 2,6-лутидину, реакція валінолового адукту (амід на Схемі Е) з тозилловим ангідридом протікає, по суті, миттєво при 15-25 °C, з утворенням гідроксиоксазоліну як стабільної проміжної сполуки. У присутності додаткової кількості тозиллового ангідриду та 2,6-лутидину, утворюється другий проміжний продукт реакції, що спостерігається, тозилоксазолін. Зрештою, після тривалого нагрівання реакційної суміші при температурі її кипіння (55 °C протягом 1 дня), реакція завершувалася з утвореннями оксоімінія тозилату.

Реакційну суміш гасили сірчаною кислотою та промивали декілька разів розчином 1-нафтилсульфонату натрію для полегшення обміну протиіону. Після стадії перегонки, на якій розчинник реакції міняли з дихлорметану на толуол, оксоімінієву сіль кристалізували як стрижнеподібний гемітолуольний сольват.

В цілому, кристалічна оксоімінієва сіль це стабільний проміжний продукт, що виділяється, який добре звільняється від різних домішок, таких як діастереомери та стільбен, за допомогою кристалізації. Як матеріал для одержання сполуки А, гемітолуольний сольват оксоімінієвої солі

має корисні функції, у тому числі виділюваність з високою хімічною та стереоізомерною чистотою, властивості насипного матеріалу придатні для стандартних виробничих технологій, та стабільність при зберіганні.

Схема F



5

Одержання гемітолуольного сольвату оксоімінієвої солі:

У відповідності із Схемою F, L-Валінол (2,6 кг, 25,2 моль) розплавляли при 50 °С та додавали (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (3,6 кг, 84,0 мас. %, 80,8 % ee, 7,9 моль). Суміш нагрівали до 110 °С та перемішували при цій температурі протягом 5 год. Суміш охолоджували до 20 °С та додавали дихлорметан (17,9 л). Додавали водну 1N хлорводневу кислоту (18,5 л) та біфазну суміш перемішували протягом 10 хв. Фази розділяли та органічну фазу промивали водним розчином хлориду натрію (20 мас. %, 7 л). Органічну фазу переганяли при атмосферному тиску з одержанням дистиляту масою 13,7 кг, до якого одночасно додавали дихлорметан (3,3 л). Органічну фазу додавали протягом 10 хв. до розчину ангідриду п-толуолсульфонової кислоти (5,9 кг, 18 моль) в дихлорметані (23,0 л). Протягом 1 год. додавали 2,6-лутидин (3,56 кг, 33,2 моль), підтримуючи температуру суміші нижче 25 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 40 хв. Суміш переганяли при атмосферному тиску та при 40 °С з одержанням дистиляту масою 13,0 кг. Суміш додавали до водної 2N сірчаної кислоти (19,5 кг) протягом 15 хв., підтримуючи температуру нижче 20 °С. Суміш перемішували протягом 15 хв. та фази розділяли. Органічну фазу двічі промивали водним розчином 1-нафтилсульфонату натрію (10 мас. %, 19,4 кг) та один раз водним розчином бікарбонату натрію (5 мас. %, 19,5 кг). Додавали дигідрат 1-нафтилсульфонової кислоти (64 г, 0,26 моль).

Органічну фазу переганяли при пониженому тиску та підтримуючи температуру на 50 °С з одержанням дистиляту масою 39,9 кг, до якого одночасно додавали толуол (27,0 л). В суміш додавали затравку гемітолуольного сольвату оксоімінієвої солі (40 г, 0,06 моль) та перемішували протягом 20 хв. (Затравку одержували таким же самим попередньо проведеним способом, але в меншому масштабі). Суміш охолоджували до 20 °С та перемішували протягом 20 год. Суміш фільтрували. Продукт промивали толуолом (7,9 л) та сушили під азотом з одержанням гемітолуольного сольвату оксоімінієвої солі (3,7 кг, 63,6 мас. %, 99,7 % ee, 99/1 ДС) з виходом 76 %.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03-8,00 (м, 1H), 7,93-7,90 (м, 3H), 7,56-7,42 (м, 6,5 H), 7,33 (с, 1H), 7,27-7,13 (м, 6H), 5,85 (м, 1H), 5,35 (м, 3H), 5,02 (м, 1H), 4,93 (т, 1H, J=9,98 Гц), 4,3 (м,

1H), 4,09 (м, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,39 (т, 1H, J=13,3 Гц), 2,3 (с, 1,5 H), 2,01 (дд, 1H, J=13,69, 3,13 Гц), 1,34 (с, 3H), 0,61 (д, 3H, J=6,46 Гц), 0,53 (д, 3H, J=6,85 Гц), 0,41 (м, 1H)

Безводна оксоімінієва сіль

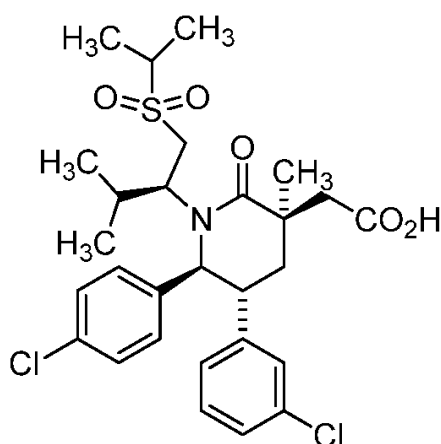
Гемітолуольний сольват оксоімінієвої солі (1 г) розчиняли в хлороформі (10 мл) та розчин концентрували при пониженому тиску. До одержаного залишку додавали хлороформ (10 мл) та розчин знову концентрували при пониженому тиску. В кінці кінців, до одержаного залишку додавали хлороформ (10 мл) та розчин концентрували при пониженому тиску.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,13 (д, 1H, J=8,61 Гц), 8,35 (д, 1H, J=7,24 Гц), 7,86 (т, 2H, J=9,0 Гц), 7,57 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,09 (м, 3H), 6,11 (д, 1H, J=11,15 Гц), 5,81 (м, 1H), 5,54 (м, 1H), 5,32 (м, 2H), 4,79 (м, 1H), 4,64 (дд, 1H, J=9,00, 4,89 Гц), 3,56 (м, 1H), 2,89 (т, 1H, J=13,69 Гц), 2,65 (м, 2H), 1,97 (дд, 1H, J=14,08, 3,33 Гц), 1,54 (с, 3H), 0,66 (с, 3H), 0,36 (м, 1H), 0,59 (с, 3H).

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна безводна сполука формули



яка характеризується порошковою рентгенограмою, що включає щонайменше три піки з кутами дифракції градусів 2θ, вибрані з групи, що включає піки при близько 11,6, 12,4, 18,6, 19,0, 21,6 і 23,6.

2. Сполука за п. 1, яка характеризується рентгенограмою, показаною на Фіг. 1.
3. Сполука за п. 1, де рентгенограму отримують з використанням випромінювання CuKα.
4. Сполука за п. 1, де рентгенограму отримують при кімнатній температурі.
5. Сполука за п. 1, яка має температуру плавлення приблизно 161 °C.
6. Сполука за п. 1, яка характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії, показаною на Фіг. 8.
7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний наповнювач.
8. Фармацевтична композиція за п. 7, де композиція знаходиться у твердій дозованій формі.
9. Фармацевтична композиція за п. 8, де тверда дозована форма являє собою капсулу, таблетку, порошок або гранулу.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, де тверда дозована форма являє собою таблетку.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 8-10, де тверда дозована форма призначена для перорального введення.
12. Застосування сполуки за п. 1 для отримання лікарського засобу для лікування раку у суб'єкта, якому потрібне таке лікування.
13. Застосування за п. 12, де рак вибирають з:
 - (а) карциноми, що включає рак сечового міхура, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак нирки, рак печінки, рак легені, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак шийки матки, рак щитовидної залози, рак передміхурової залози і рак шкіри;
 - (б) гематопоеетичної пухлини лімфатичної системи, що включає лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, лімфому "волохатих" клітин, лімфому

Беркетта;

(с) гематопоеитичної пухлини мієлоїдної системи, що включає гострий мієлобластний лейкоз і хронічний мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром і промієлоцитарний лейкоз;

(d) раку мезенхімального походження, що включає фібросаркому, рабдобіосаркому, саркому м'яких тканин і саркому кістки;

(е) раку центральної і периферичної нервової системи, що включає астроцитому, нейробластому, гліому і шваному; або

(f) меланому, семіноми, тератокарциноми, остеосаркоми, пігментної ксеродерми, кератоакантоми, фолікулярного раку щитовидної залози, саркоми Капоші, раку ендометрія, раку голови і шиї, гліобластоми, злоякісного асцити і гематопоеитичного раку.

14. Застосування за п. 12, де рак являє собою гематопоеитичну пухлину лімфатичної системи.

15. Застосування за п. 12, де рак являє собою саркому м'яких тканин.

16. Застосування за п. 12, де рак являє собою рак молочної залози.

17. Застосування за п. 12, де рак являє собою гліобластому.

18. Застосування за п. 12, де рак являє собою гострий мієлоцитарний лейкоз (AML).

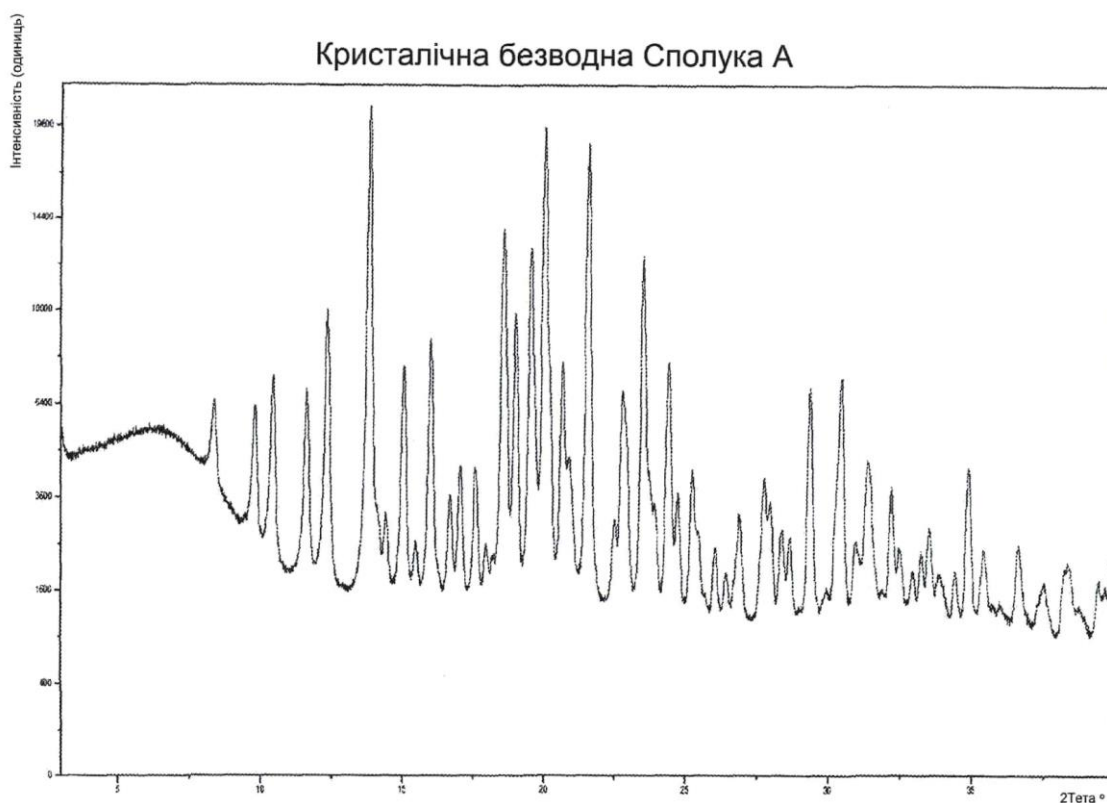
19. Застосування за п. 12, де рак являє собою меланому.

20. Застосування за п. 12, де рак являє собою мієлодиспластичний синдром.

21. Застосування за будь-яким з пп. 12-20, де рак ідентифікують як p53 дикого типу (p53^{WT}).

22. Застосування за будь-яким з пп. 12-20, де лікарський засіб застосовують в комбінації з променевою терапією.

23. Застосування за п. 21, де лікарський засіб застосовують в комбінації з променевою терапією.



Фіг. 1

Аморфна Сполука А

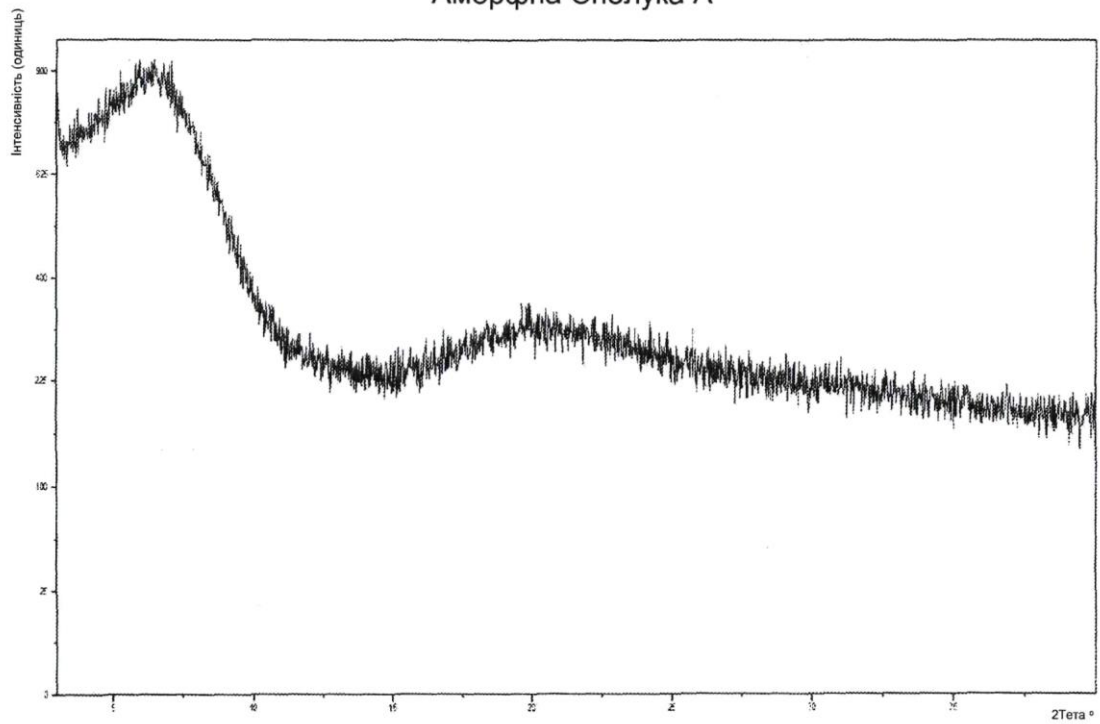
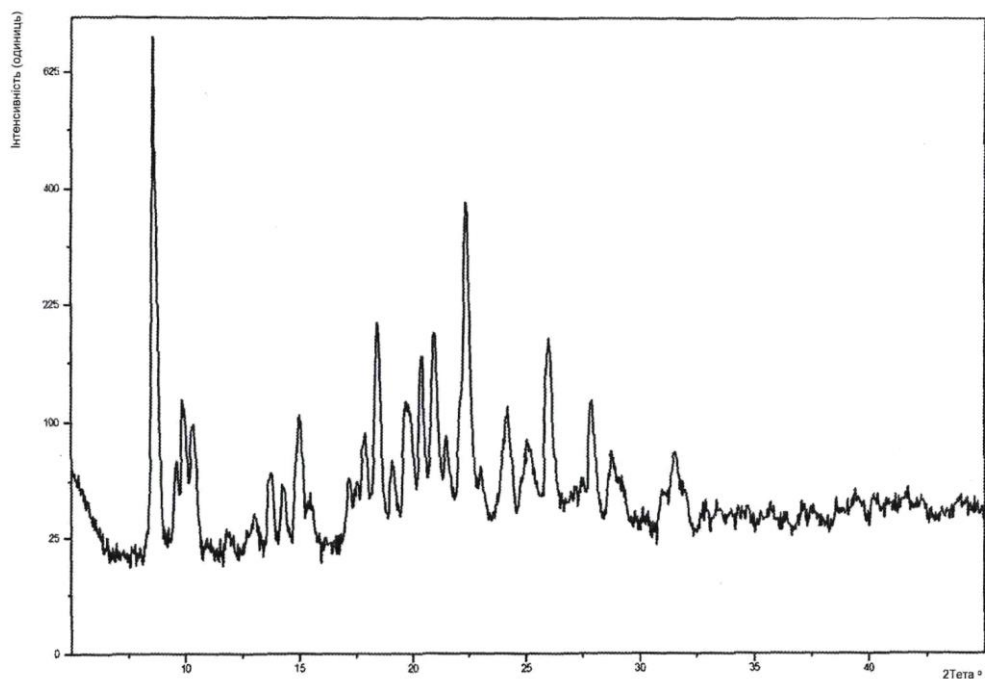


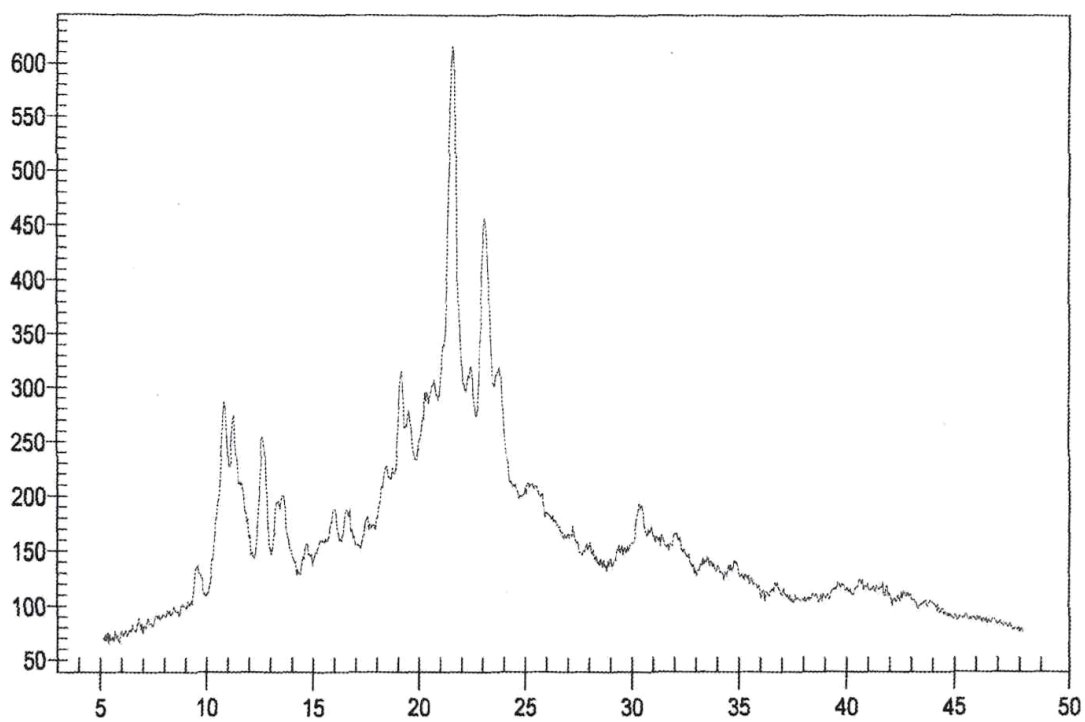
Fig. 2

Кристалічний гемітолуольний сольват (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідроксазолс [3,2-*a*]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонату



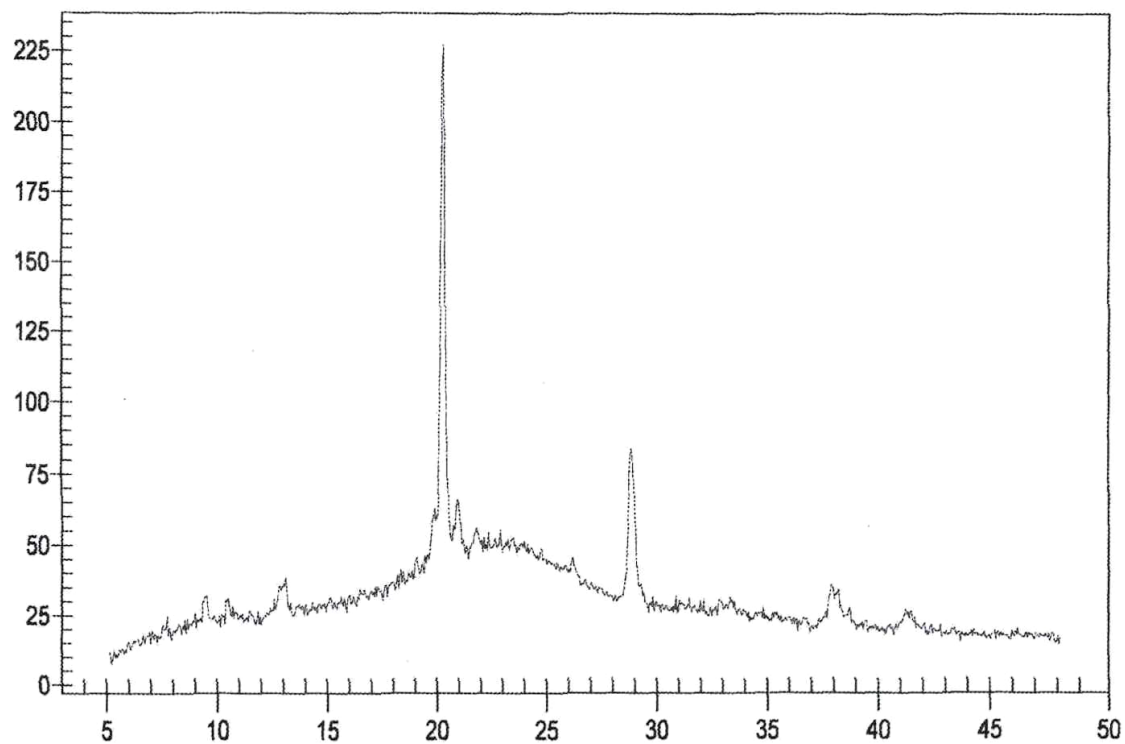
Фіг. 3

Кристалічна форма 1 Сполуки А



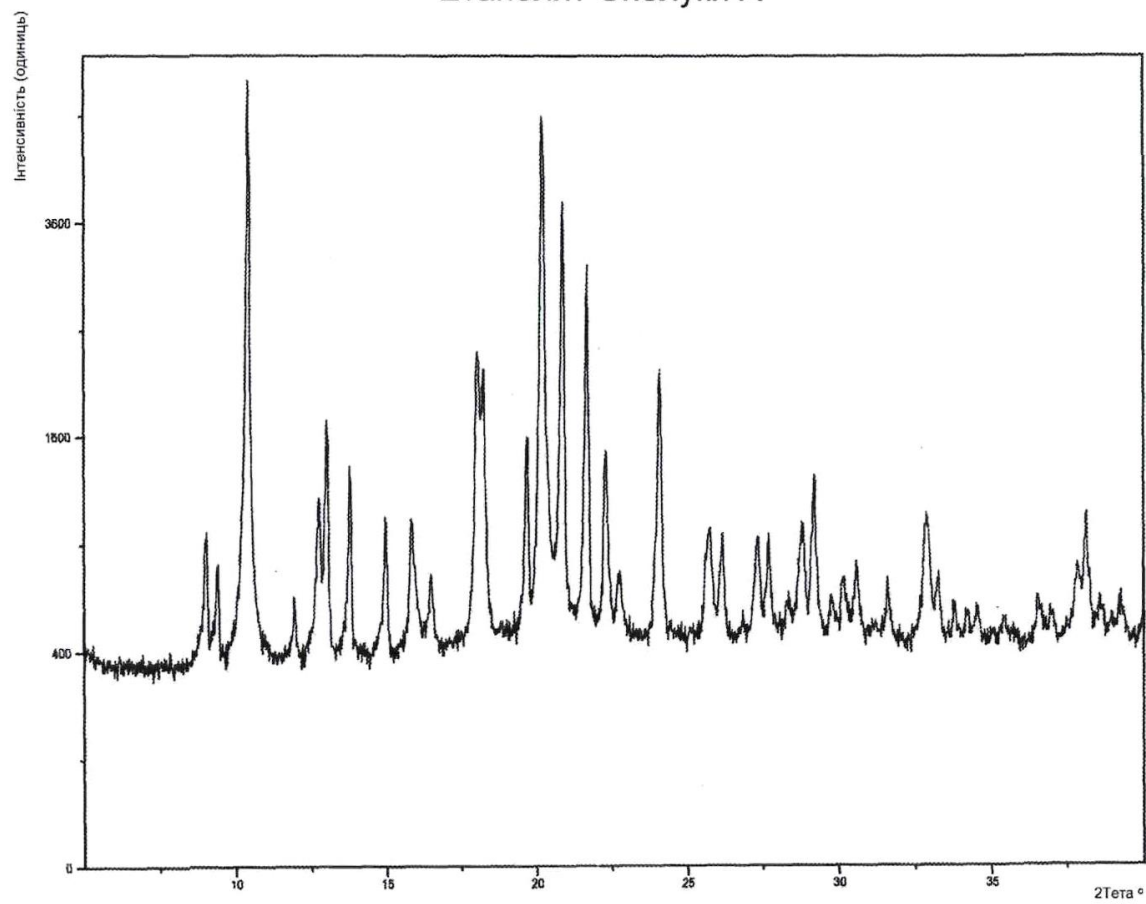
Фіг. 4

Кристалічна форма 2 Сполуки А

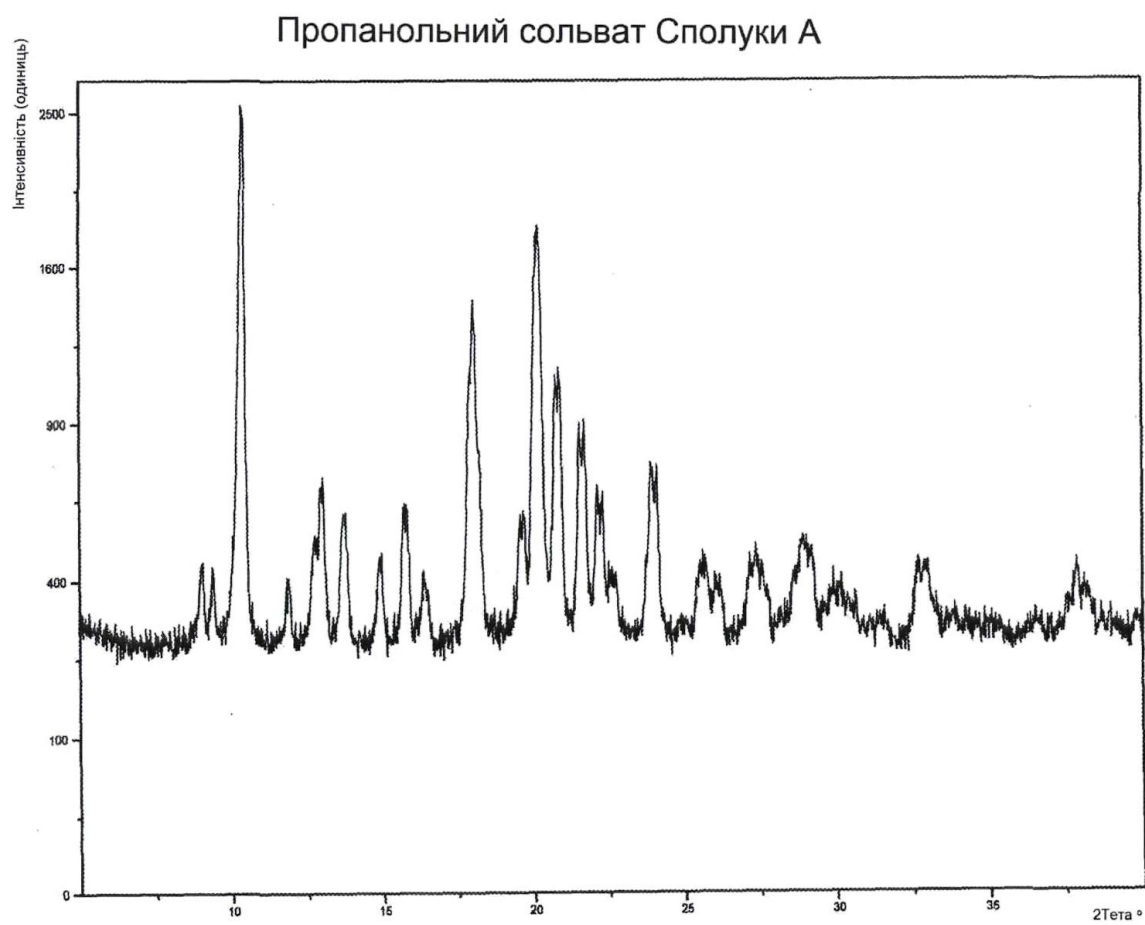


Фіг. 5

Етанолят Сполуки А



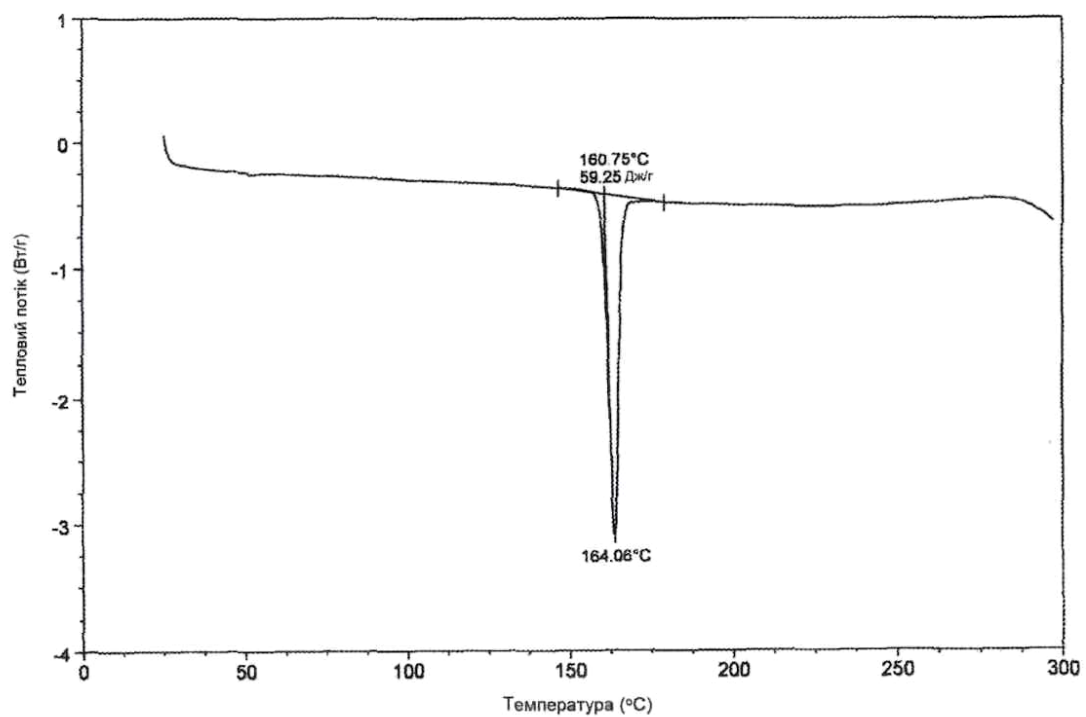
Фіг. 6



Фіг. 7

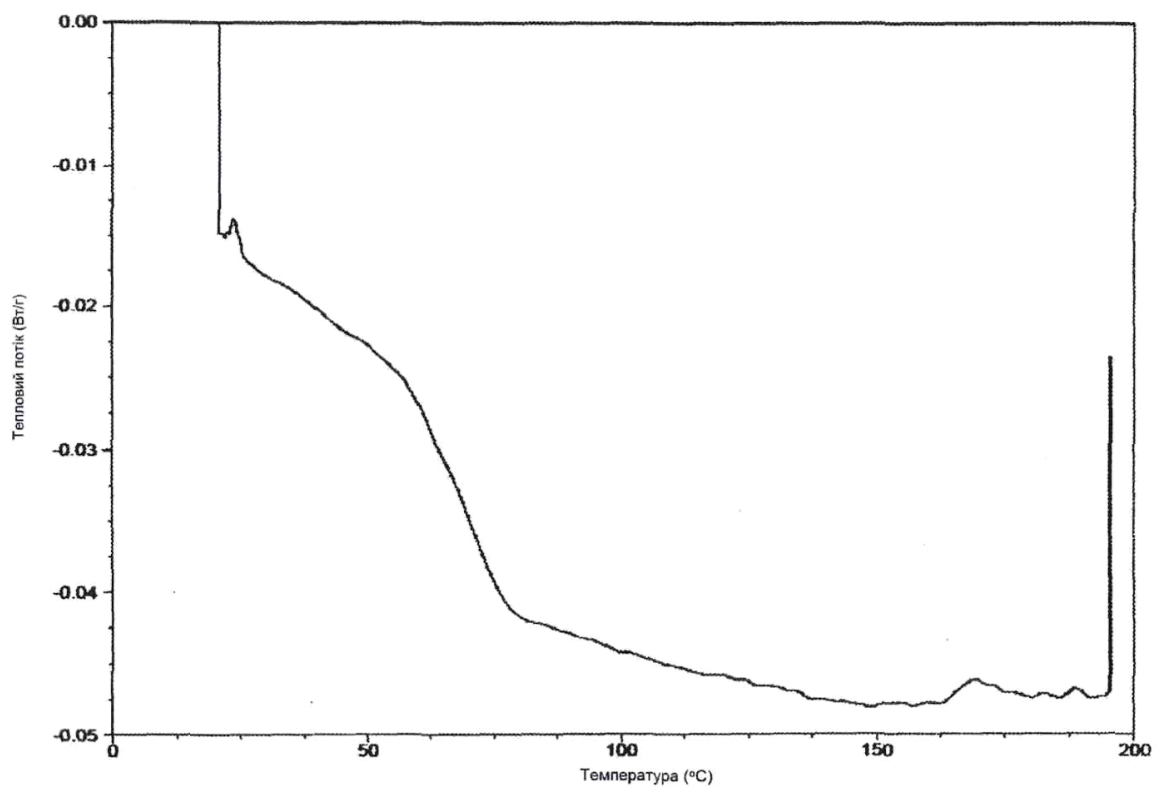
ДСК кристалічної безводної Сполуки А

ДСК



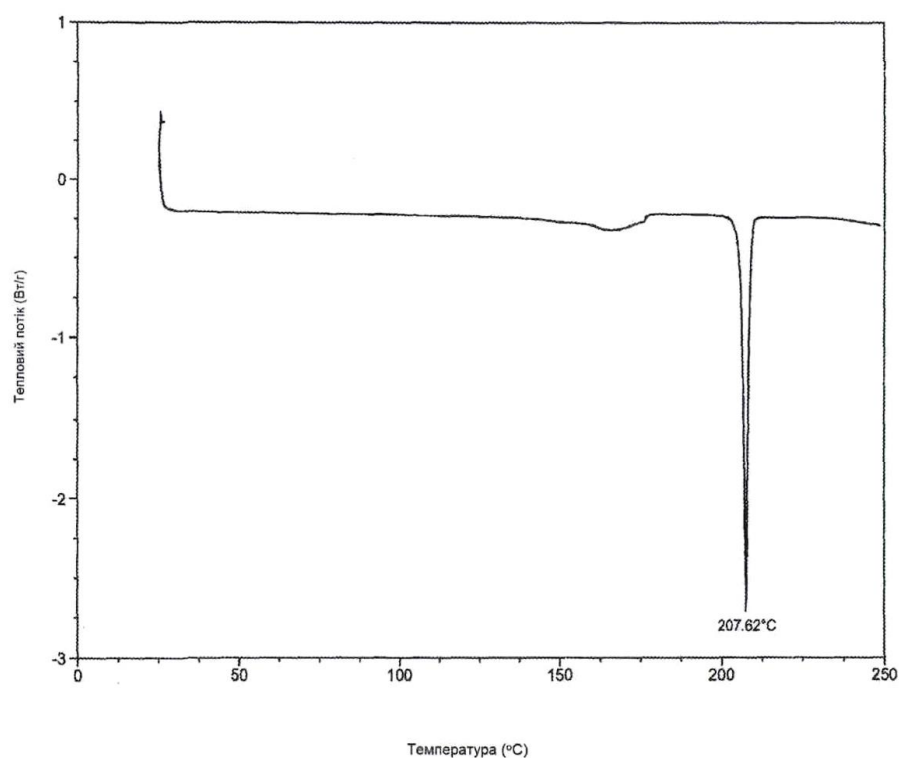
Фіг. 8

ДСК аморфної Сполуки А



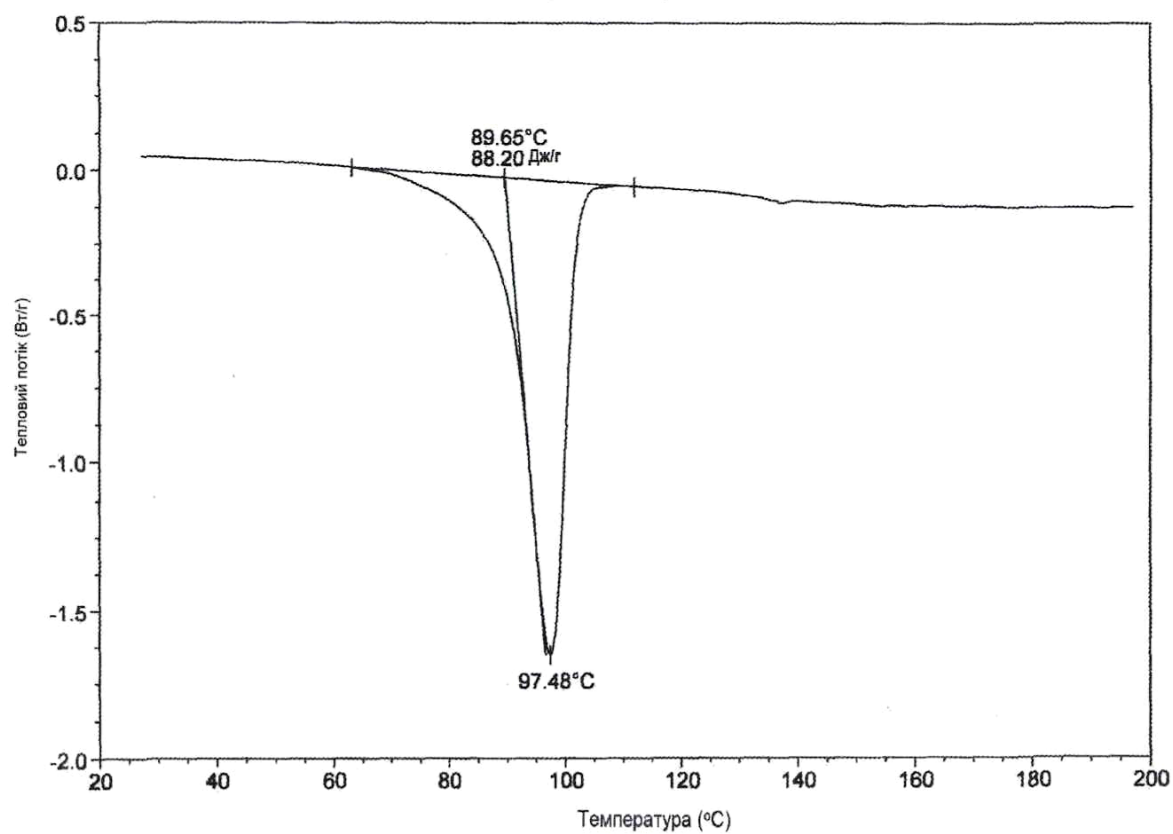
Фіг. 9

ДСК кристалічного гемітолуольного сольвату (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазол [3,2-*a*]піридин-4-ія нафталін-1-сульфонату



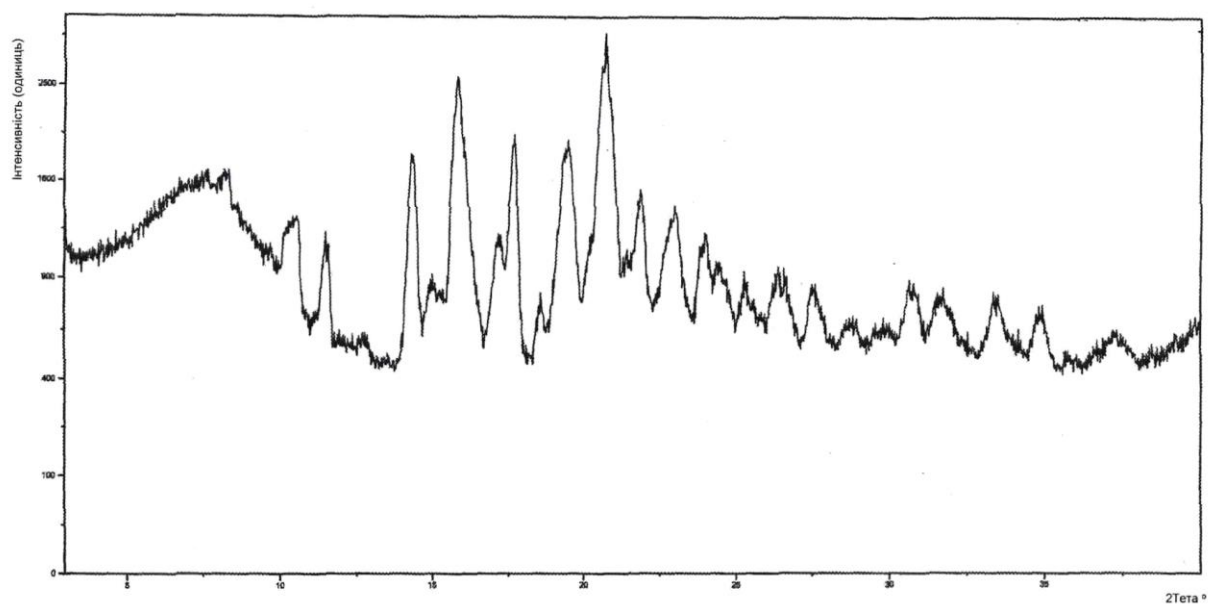
Фіг. 10

ДСК етанолуату Сполуки А



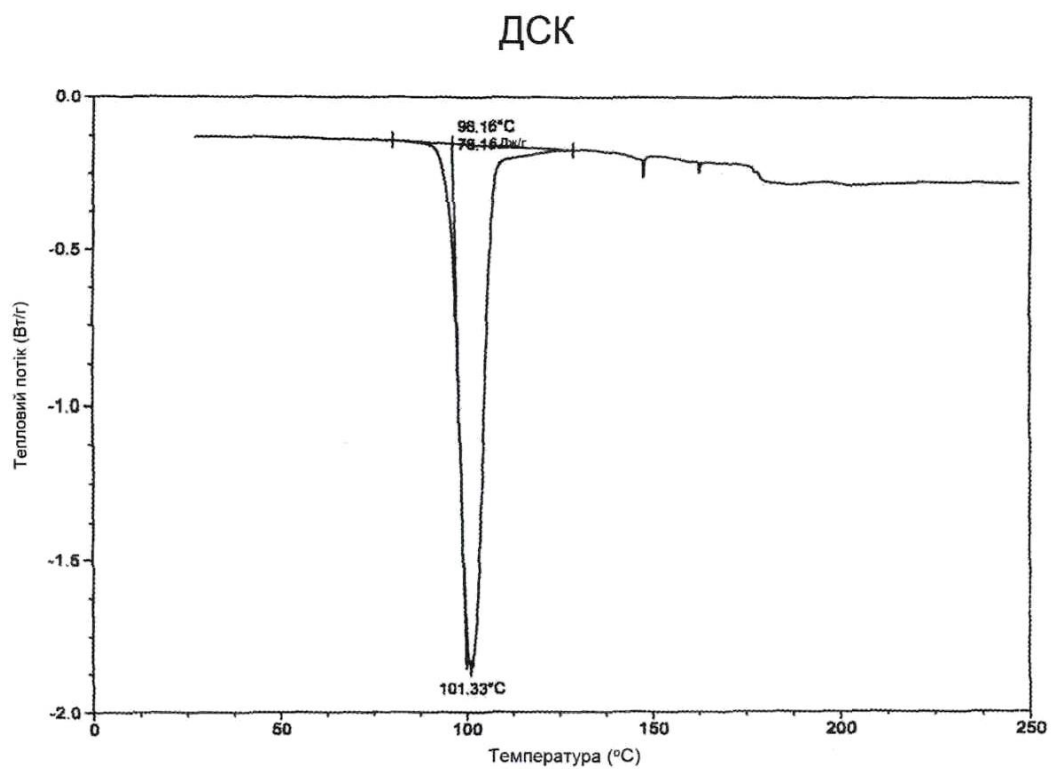
Фіг. 11

Рентгенограма DABCO солі Сполуки А



Фіг. 12

ДСК DABCO солі Сполуки А



Фіг. 13

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601