



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121853** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

C07D 213/89 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 04362	(72) Винахідник(и):	Фалкі Алессандро (ІТ), Лутеро Еміліо (ІТ), Феррарі Емануеле (ІТ), Піветті Фаусто (ІТ), Буззолаті Рокко (ІТ), Маріані Едоардо (ІТ), Веккі Орзола (ІТ), Бапперт Ергард (ІТ), Вентрічі Катеріна (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	17.10.2014	(73) Власник(и):	К'ЄЗІ ФАРМАЧЕУТИЧІ С.П.А., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.08.2020	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13189784.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/089107 A1, 12.08.2010 Caira M. R. Crystalline polymorphism of organic compounds / R. M. Caira // Design of organic solids. – 1998. – Vol. 198. – P. 163- 208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.10.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	ЕР		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2016, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.08.2020, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/ЕР2014/072334, 17.10.2014		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІНГІБІТОРУ PDE4

(57) Реферат:

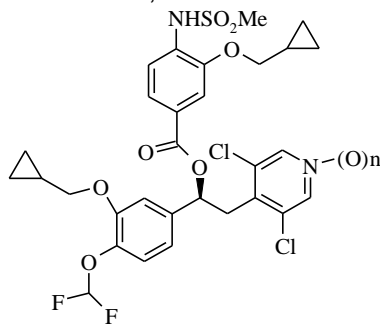
Винахід стосується способу одержання сполук, які мають формулу (I) та мають інгібіторну активність щодо фосфодіестерази (PDE4), а також стосується виділення кристалізацією сполуки (I) та її застосування для одержання фармацевтичних композицій для інгаляції в комбінації із придатними носіями або наповнювачами.

UA 121853 C2

Винахід стосується способу отримання сполук формули (I), які мають інгібіторну активність щодо фосфодіестерази (PDE4). Винахід також стосується способу виділення кристалізацією сполуки (I) та її застосування для отримання фармацевтичних композицій для інгаляції в комбінації із придатними носіями або зв'язувальними речовинами. Винахід також

5 стосується сольватів та кристалічних форм сполуки формули (I). Синтезований продукт є придатним для фармацевтичних застосувань, наприклад, у лікуванні респіраторних хвороб.

Сполуки формули (I), в якій n - 0 або 1,



(I)

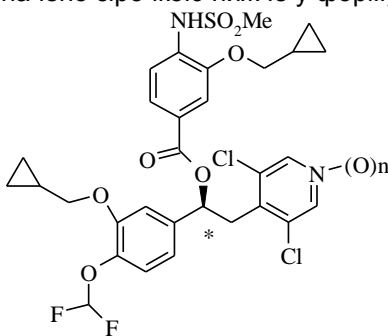
з хімічними назвами (S)-3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламіно-бензойної кислоти 1-
 10 (3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етил-
 естер та (S)-3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламіно-бензойної кислоти 1-(3-
 циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-піридин-4-іл)-етил-естер,
 отримані згідно з винаходом, можна застосовувати для профілактики або симптоматичного
 15 полегшення широкого діапазону станів, охоплюючи респіраторні розлади, як-то, хронічний
 бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), астма всіх типів та алергічні
 хворобливі стани, як-то, atopічний дерматит та алергічний риніт.

Названі сполуки розкрито в WO 2010/089107 як сильнодіючі інгібітори, які мають чудову селективність щодо LPDE4.

Способи отримання сполук формули (I), де n - 0 або 1, та їх аналогів також розкрито в WO
 20 2010/089107.

Винахід стосується способу отримання сполук формули (I).

Зокрема, винахід стосується способу отримання сполук формули (I), де n - 0 або 1, та хіральний атом карбону, що позначено зірочкою нижче у формулі, демонструє (S)-конфігурацію.



(I)

Ці сполуки є терапевтично корисними внаслідок їх дії як інгібіторів PDE4, та фармацевтичні композиції, які їх містять, може бути застосовано для профілактики та лікування респіраторних хвороб, як-то, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (хронічний бронхіт та емфізема), астма, алергічний риніт та atopічний дерматит; алергічні хворобливі стани, запальний артрит; хвороба Крона; реперфузійне ураження міокарду та мозку; кістозний фіброз,
 30 артеріальний рестеноз, атеросклероз, кератоз, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, печія, цукровий діабет, пневмоконіоз, токсична та алергічна контактна екзема; системний червоний вовчак, фолікулярна та зональна піодермія, ендогенне та екзогенне акне, розацеа, хвороба Бехчета, псевдоанафілактичний пурпуровий нефрит, запальна хвороба кишечника, лейкоз, розсіяний склероз, шлунково-кишкові хвороби, автоімунна хвороба; неврологічні та психіатричні
 35 розлади; інсульт та ушкодження спинного мозку.

Винахід стосується особливо ефективного способу отримання сполук формули (I), як варіант, одному прототипу, розкритому в наведеному документі.

Цей спосіб є конкретно вигідним у порівнянні з відомим, оскільки згідно з ним запропоновано простішу та надійнішу процедуру з покращеним контролем параметрів способу та
 40 відтворюваності, зменшеним числом операцій синтезу та відокремленням проміжного, вищою

атомною ефективністю, зменшеними кількостями розчинників, підвищеним виходом утворених продуктів та усуненими забрудненнями.

Цей спосіб також є конкретно придатним для галузевого масштабного виробництва.

5 Термодинамічно стабільна кристалічна форма сполуки формули (I), в якій $n = 1$, і яку надалі називають "форма А", охарактеризовано високим рівнем хімічної чистоти та кристалічності, а також відмінними якістьми фармацевтичного застосування, які можна отримувати відповідно способу винаходу.

10 Кристалічну форму А винаходу, для якої надано характерні піки діаграми рентгенівської дифракції на порошку (XRPD) та інтервал плавлення, можна селективно отримувати кристалізацією застосуванням придатних розчинників та діючих умов згідно з наступним детальним розглядом.

Таким чином, винахід також стосується способів отримання цієї форми А, які полягають у кристалізації або перекристалізації у вибраних умовах.

15 Якщо є можливість застосування для профілактичних або лікувальних цілей цієї кристалічної форми А, то винахід стосується застосування кристалічної форми А сполуки формули (I), в якій $n = 1$, у виготовленні медикаменту для профілактики або лікування запальної або обструктивної респіраторної хвороби як-то, астма або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

20 Згідно з подальшим аспектом винахід охоплює спосіб попередження або лікування запальної, або обструктивної респіраторної хвороби, як-то, астма або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що полягає в застосуванні інгаляцією ефективної кількості кристалічної форми А.

Сольвати сполуки формули (I), в якій $n = 1$, також отримано застосуванням придатних розчинників.

25 Таким чином, винахід також стосується способів отримання цих сольватів.

Зокрема, сольват сполуки формули (I) отримано з етанолу та ідентифіковано на базі його характеристичних піків у діаграмі рентгенівської дифракції на порошку (XRPD) та його характеристичної діаграми плавлення.

30 Якщо не визначено іншого, усі застосовані тут технічні та наукові терміни мають ті ж самі значення, які зрозумілі фахівцю в цій галузі в рівні техніки, до якої стосується винахід.

Термін "високий рівень хімічної чистоти" стосується кристалічної форми, де загальна кількість легко визначено стандартними способами аналізу забруднення, як-то, тонкошарова хроматографія (ТШХ) або високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), є меншим за 5 %, переважно меншим за 2,5 %, переважніше меншим за 1,0, або більш переважно меншим за 0,5 % масової частки.

Термін "високий рівень кристалічності" стосується кристалічної форми, де процент кристалічності дорівнює або є вищим 90 %, переважно більше 95 % масової частки, як визначено стандартними способами аналізу, як-то, рентгенівська дифракція на порошку або мікрокалориметрія.

40 Фігура 1 – термальне дослідження – диференційна сканувальна калориметрія (ДСК) сольвату з етанолом сполуки формули (I), де $n = 1$.

Фігура 2 – Спектр комбінаційного розсіювання сольвату з етанолом сполуки формули (I), де $n = 1$.

Фігура 3 Діаграма XRPD сольвату з етанолом сполуки формули (I), де $n = 1$.

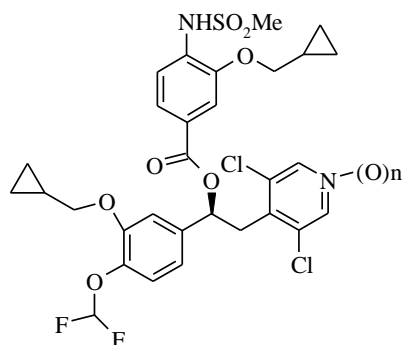
45 Фігура 4 – Термальне дослідження – диференційна сканувальна калориметрія (ДСК) кристалічної форми А із етилацетату/н-гептану.

Фігура 5 – Спектр комбінаційного розсіювання кристалічної форми А із етилацетату/н-гептану.

50 Фігура 6 – Діаграма XRPD кристалічної форми А із етилацетату/н-гептану, зареєстровано на Bruker D8 Advance with Xray Diffraction Tube type KFL Cu 2k.

Фігура 7 – Діаграма XRPD кристалічної форми А із ізопропілацетату.

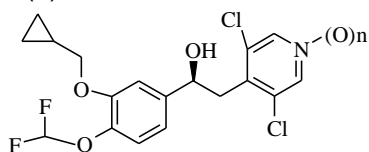
Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I)



(I),

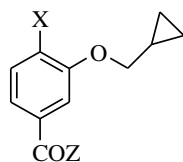
в якій $n = 0$ або 1 , і який полягає в:

а) введенні сполуки формули (II)



(II),

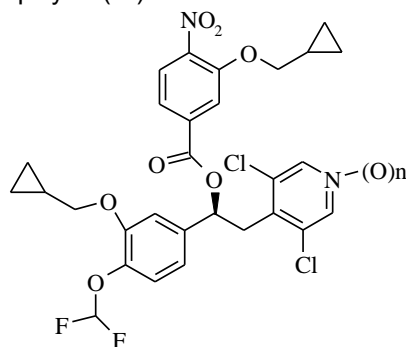
5 в якій $n = 0$ або 1 , в реакцію зі сполукою формули (III)



(III),

в якій X вибрано з $-NHSO_2Me$, та $-NO_2$, та Z вибрано з: $-OH$, хлору, бром, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6) алкоксилу, арилоксилу, арилалкоксилу, (C_1-C_6) алкіл карбоніл оксилу, арилкарбонілоксилу та арил (C_1-C_6) алкілкарбонілоксилу, для отримання сполуки формули (I), в якій $n = 0$ або 1 , або сполуки формули (IV)

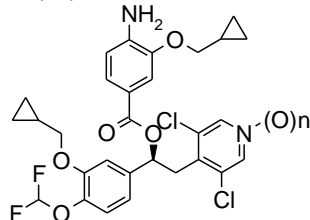
10



(IV),

в якій n має вказані вище значення; та, коли сполуку формули (IV) отримано в операції (а):

б) відновленні сполуки формули (IV) до відповідної сполуки формули (V)

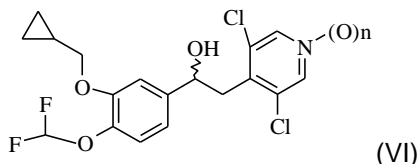


(V)

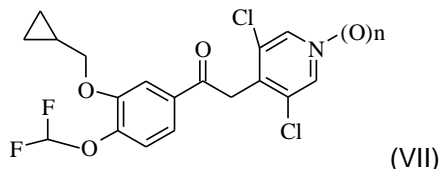
15 в якій $n = 0$ або 1 , та введенні сполуки в реакцію з метансульфоніл-галогенідом, отримуючи сполуку формули (I), в якій n має вказані вище значення;

та, де сполуку формули (II) в операції (а) отримано за будь-якою з альтернативних операцій (с1) або (с2), або (с3):

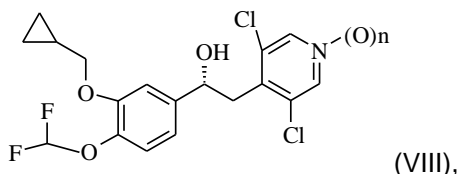
с1) окисненні сполуки формули (VI)



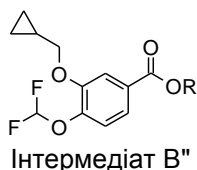
в якій $n = 0$ або 1 , отримуючи сполуку формули (VII)



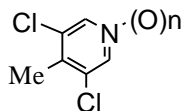
- 5 в якій $n = 0$ або 1 , та потім – стереоселективному відновленні її, отримуючи сполуку формули (II), в якій n має вказані вище значення; або
с2) хроматографічному відокремленні сполуки формули (VI), в якій $n = 0$ або 1 , отримуючи сполуку формули (II) та сполуку формули (VIII)



- 10 в якій n має вказані вище значення;
та необов'язково окисненні сполуки формули (VIII), отриманої в операції (с2), до відповідної сполуки формули (VII), яку потім відновлюють до сполуки формули (VI), в якій $n = 0$ або 1 , та повторно потім піддають способу хроматографічного відокремлення; або
с3) уведенні інтермедіату формули B"



- 15 в реакцію з інтермедіатом формули D



- 20 де R – лінійна або розгалужена (C_1-C_6)алкіл-група або арилалкіл-група, та n має вказані вище значення, безпосередньо отримуючи сполуку формули (VII), та потім – стереоселективному відновленні її, отримуючи сполуку формули (II), в якій n має вказані вище значення;

- та, де всі сполуки формули (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII) або (VIII), в яких $n = 1$, з можливістю отримувати окисненням відповідних сполук, в яких $n = 0$.

- 25 В описі винаходу, якщо не передбачено іншого, зв'язок, позначений символом



у формулі (VI), означає рацемічну суміш двох енантіомерів (R) та (S).
Зв'язок, позначений символом



- 30 у формулі (I) та (II), означає енантіомер (S), тоді як зв'язок, позначений символом



у формулі (VIII), означає енантіомер (R).

- Термін "лінійна або розгалужена (C_1-C_6)алкіл-група" застосовано для лінійної або розгалуженої алкіл-групи з 1–6 атомами карбону, наприклад, для наступної: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, сек-бутил, трет-бутил, н-феніл, н-гексил та подібне.

Термін "(C₁-C₆)арил алкіл" стосується (C₁-C₆)алкіл-груп, надалі заміщених арилом.

Термін "лінійна або розгалужена (C₁-C₆)алкокси-група" означає будь-який ланцюг арил-оксиду, де алкіл означає лінійну або розгалужену алкіл-групу з 1–6 атомами карбону, наприклад, метоксил, етоксил, н-пропілоксил, ізопропілоксил, н-бутоксил, ізобутоксил, сек-

бутоксил, трет-бутоксил, н-фенілоксил, н-гексилоксил та подібне, переважно – метоксил.
Термін "арилоксил-група" означає будь-яку групу арилу, зв'язану залишком молекули атомом оксигену, тобто групу арил-О-. У цих межах, та якщо не передбачено інакше, "арил" означає ароматичне карбоциклічне кільце або ароматичне гетероциклічне кільце, наприклад, яке містить 5 або 6-членні кільця з 1–3 гетероатомами або гетероатомними групами, вибраними з N, NH, O або S. Група феноксилу – переважніше.

Термін "арилоксил" означає будь-який (C₁-C₆)алкоксил, заміщений одною або більше групами арилу, як визначено вище. Бензилоксил є переважним.

Термін "арилалкілкарбонілоксил" означає будь-який (C₁-C₆)алкілкарбонілоксил, заміщений одною або більше групами арилу, як зазначено вище, переважно – бензилкарбонілоксил.

Термін "галогенід", якщо стосується метансульфоніл-галогеніду в операції (b) способу винаходу, то означає хлорид та бромід.

Згідно із кращим утіленням винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій n - 0 або 1, цей спосіб полягає в операції (a) в введенні сполуки формули (II), де n має вказані вище значення, у реакцію зі сполукою формули (III), де X - NHSO₂Me, та Z має вказані вище значення.

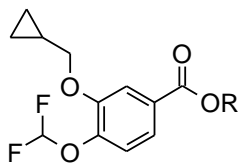
Згідно з альтернативним кращим утіленням винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій n - 0 або 1, цей спосіб полягає в операції (a) в введенні сполуки формули (II), де n має вказані вище значення, у реакцію зі сполукою формули (III), де X є -NO₂, та Z має вказані вище значення.

Згідно з подальшим переважним утіленням винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій n - 0 або 1, і який полягає в введенні в реакцію сполуки формули (II), отриманої згідно з операцією (c1), окисненням сполуки формули (VI) до сполуки формули (VII) та стерео селективним відновленням останньої до сполуки формули (II), де n має вказані вище значення.

Згідно з подальшим кращим утіленням винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій n - 0 або 1, і який полягає в введенні в реакцію сполуки формули (II), отриманої згідно з операцією (c2), хроматографічним відокремленням сполуки формули (VI) для отримання сполуки формули (II) та формули (VIII), де n має вказані вище значення.

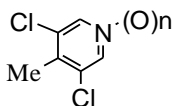
Більш переважно, якщо згідно з останнім утіленням винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій n - 0 або 1, і цей спосіб полягає в введенні в реакцію сполуки формули (II), отриманої згідно з операцією (c2), хроматографічним відокремленням сполуки формули (VI) для отримання сполуки формули (II) та формули (VIII), в якій n має вказані вище значення, та подальшим окисненням сполуки формули (VIII) до відповідної сполуки формули (VII), яку потім відновлюють до сполуки формули (VI) з можливістю здійснення подальшого циклу хроматографічного відокремлення.

Згідно з подальшим переважним утіленням винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій n - 0 або 1, і цей спосіб полягає в введенні сполуки формули (II), отриманої згідно з операцією (c3), в реакцію з інтермедіатом формули B"



Інтермедіат B"

з інтермедіатом формули D



Інтермедіат D

безпосередньо для отримання сполуки формули (VII), а потім – стереоселективне відновлення її для отримання сполуки формули (II), в якій n має вказані вище значення.

Згідно з додатковим переважним утіленням винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій n - 1, і цей спосіб полягає в окисненні сполуки формули (I), в якій n - 0.

Як варіант, згідно з винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій $n - 1$, починаючи зі сполуки формули (II), в якій $n - 1$, цю останню сполуку отримано окисненням відповідної сполуки формули (II), в якій $n - 0$.

5 Як варіант, згідно з винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій $n - 1$, починаючи зі сполуки формули (IV), в якій $n - 1$, цю останню сполуку отримано окисненням відповідної сполуки формули (IV), в якій $n - 0$.

Як варіант, згідно з винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій $n - 1$, починаючи зі сполуки формули (V), в якій $n - 1$, цю останню сполуку отримано окисненням відповідної сполуки формули (V), в якій $n - 0$.

10 Як варіант, згідно з винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), де $n - 1$, починаючи зі сполуки формули (VI), де $n - 1$, цю останню отримано окисненням відповідної сполуки формули (VI), де $n - 0$.

Як варіант, згідно з винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), в якій $n - 1$, починаючи зі сполуки формули (VII), в якій $n - 1$, цю останню сполуку отримано окисненням відповідної сполуки формули (VII), в якій $n - 0$.

15 Згідно з операцією (a) винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I) або формули (IV) введенням сполуки формули (II) в реакцію зі сполукою формули (III), в якій n , X та Z мають вказані вище значення.

Конкретніше, коли застосовано сполуку формули (III), де Z є $-OH$, реакцію здійснюють в присутності сполучувального реагенту, вибраного з DCC, CDI, HATU, HBTU, TBTU, DMTMM, COMU, EDCI, з або без $HOBT$, з або без органічної основи, подібної TEA, DIPEA, NMM, DBU, DBO, піридину та DMAP, у розчиннику, вибраному з наступного: диметилсульфоксид, сульфолан, диметилформамід, диметилацетамід, N -метилпіролідон, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, ТГФ, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, t -бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан, хлороформ, хлорбензол та суміші цього.

Коли сполука формули (III) – ацил-хлорид або -бромід, або активований естер та змішаний ангідрид, реакцію здійснено, як вище описано, у відсутності сполучувального реагенту.

20 Переважно, вказане вище введення в реакцію зі сполукою формули (III), де X є $-NHSO_2Me$, здійснюють з CDI та DBU в етилацетаті.

Як варіант, кращого втіленні винаходу, коли реакцію здійснено зі сполукою формули (III), де X є $-NO_2$, щоб створювати сполуку формули (IV), вказана вище реакція є ефективною з EDCI та DMAP у ДМФ.

35 Згідно з операцією (b) способу, необов'язково здійсненого, починаючи зі сполуки формули (III), де X є $-NO_2$ в операції (a), сполуку формули (IV), де n має вказані вище значення, спочатку відновлено до відповідного аміно-похідного формули (V), та потім належно вступав в реакцію з метансульфоніл-галогенідом, отримуючи сполуку формули (I).

40 Переважно, операцію відновлення здійснюють з відновлювальним засобом, вибраним з гідрогену, циклогексادیєну, амоній форміату, мурашиної кислоти, феруму, станум дихлориду, стануму, нікель хлориду, нікелю, літій алюміній гідриду, натрій алюміній гідриду, літій боргідриду, натрій боргідриду, калій боргідриду та натрій гідрогенсульфіту.

Згідно навіть із кращим утіленням, коли реакцію здійснюють з: гідрогеном, циклогексادیєном, амоній форміатом та мурашиною кислотою, тоді реакцію здійснюють в присутності каталізатора, вибраного з паладій- платина- або нікель-базованого каталізатора, або його вибрано з групи, яка складається з паладію на карбоні, паладію на барій сульфаті та паладію на кальцій карбонаті.

Згідно навіть із ще кращим утіленням, коли застосовано мурашину кислоту, реакцію здійснюють в присутності аміаку або аміну, переважно триетиламіну.

50 Придатний розчинник для вище вказаної операції відновлення вибрано з наступного: вода, метанол, етанол, ізопропанол, n -бутанол, t -бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N -метилпіролідон, толуол, бензол, ксилол, ТГФ, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, t -бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил та їх суміші.

Краще, коли реакцію здійснюють з воднем із паладієм на деревному вугіллі в етилацетаті.

55 Наступне введення сполуки формули (V) в реакцію з метансульфоніл-галогенідом здійснюють в присутності придатних розчинників, як-то толуол, бензол, ксилол, тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, t -бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан, хлороформ, хлорбензол та їх суміші, та основу переважно вибрано з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, натрій гідрогенкарбонат, натрій гідрид, калій гідроксид, калій карбонат, калій гідрогенкарбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат, цезій гідрогенкарбонат, TEA

(триетиламін), DIPEA (основа Хюніга, діізопропілетил-амід), NMM (N-метилморфолін), DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен), DBO (1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан), піридин та DMAP (4-диметиламінопіридин); при застосуванні надлишку піридину слід уникати інших розчинників.

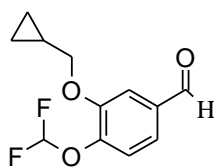
Переважаю реакцію здійснюють із триетиламіном у дихлорометані.

5 Згідно з операцією (с1) для отримання сполуки формули (II), сполуку формули (VI) першою окиснено до відповідного кето-похідного формули (VII), яке потім стереоселективно відновлено до сполуки формули (II).

Окиснення переважно зроблено в присутності засобу окиснення, вибраного з оксиду металу, як-то MnO_2 гіпервалентний йод, як-то 2-іодоксибензойна кислота (IBX) або перйодинан Дес-
10 Мартіні, оксиданти, базовані на диметилсульфоксиді (Swern), подібні комплексу сульфур-триоксид-піридину, у розчиннику, вибраному з наступного: вода, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, сульфолан, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан, ТГФ, діоксан та їх суміші.

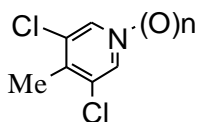
15 Навіть ще краще, коли реакцію здійснюють з MnO_2 у толуолі або зі Swern-оксидантом у ДМСО.

Сполуку формули (VI) можна отримати з інтермедіату формули B



Інтермедіат B

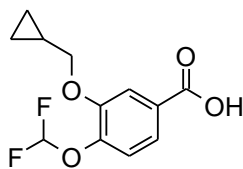
20 та інтермедіату формули D, де $n=0$



Інтермедіат D

як описано в WO 2010/089107.

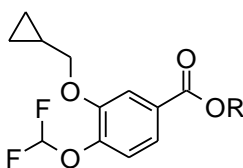
Згідно з операцією (с3) для отримання сполуки формули (II), інтермедіат формули B'



Інтермедіат B'

25

перетворено до інтермедіату формули B''



Інтермедіат B''

30

реакцією з наступним: тіоніл-хлорид, гідроген-хлорид, сульфатна кислота в метанолі, етанолі, ізопропанолі, н-бутанолі, т-бутанолі, бензиловому спирті з або без інших розчинників, або реакцією з відповідним алкіл-галогенідом у присутності придатних розчинників, як-то, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран, діоксан, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан та суміші цього, та основи, переважно вибраної з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, натрій гідрокарбонат, калій гідроксид, калій карбонат, калій гідрокарбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат, цезій гідрокарбонат, TEA (триетиламін), DIPEA (основа Хюніга, діізопропілетил-амід), NMM (N-метилморфолін), піридин.

35

40

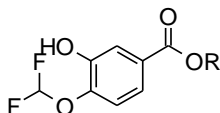
Краще, коли вказану вище реакцію здійснюють з калій карбонатом у диметилформаміді або диметилацетаміді.

Інтермедіат B'' можна отримувати окисненням інтермедіату B засобом окиснення, вибраним

із наступного; гідроген пероксид, органічна перкислота, подібна пероцтовій кислоті або м-хлоропербензойній кислоті, або мінеральна перкислота, подібна персульфатній кислоті або Охоне® ($\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$), у присутності придатних розчинників, як-то вода, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, ізопропілацетат, ацетонітрил, та суміші цього. Краще – вказана вище реакція є ефективною з Охоне® у метанолі.

Альтернативний інтермедіат В" можна отримати безпосередньо з інтермедіату В окисненням з Охоне® у відповідному аліловому спирті як розчиннику.

Альтернативний інтермедіат В" можна отримати з перетворення інтермедіату С" в інтермедіат С"



Інтермедіат С"

реакцією Піннера із сульфатною кислотою у відповідному аліловому спирті як розчиннику, а потім – алкілування з хлоропропіл-бромідом у присутності придатних розчинників, як-то толуол, бензол, ксилол, тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан, хлороформ, хлорбензол та їх суміші, та основи, переважно вибраної з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, натрій гідрокарбонат, натрій гідрид, калій гідроксид, калій карбонат, калій гідрокарбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат, цезій гідрокарбонат, TEA (триетиламін), DIPEA (основа Хюніга, діізопропілетил-амід), NMM (N-метилморфолін), DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен), DBO (1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан), піридин та DMAP (4-диметиламінопіридин).

Інтермедіат В" далі перетворено до відповідного кето-похідного формули (VII) реакцією з інтермедіатом D у присутності основи, переважно вибраної з наступного: літій діізопропіламід (LDA), бутил літій, гексил літій, феніл літій, літій біс(триметилсиліл)амід (LHMDS), натрій біс(триметилсиліл)амід, калій т-бутилат, у присутності придатних розчинників, як-то толуол, бензол, ксилол, тетрагідрофуран, метил-тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер та їх суміші.

Краще, коли вказану вище реакцію здійснюють з LHMDS у ТГФ.

Наступна операція стереоселективного відновлення переважно здійснюють із агентом відновлення, вибраним із гідрогену в присутності хірального комплексу важкого металу, створеного заздалегідь або отриманого в процесі. Утворення в процесі може відбуватися реакцією Ru-, Rh- або Ir-комплексу, як-то $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $[\text{Ru}(\text{п-цимен})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{RhCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ або $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$, з хіральним лігандом, як-то, SL-N004-1 ((R)-4-трет-бутил-2-[(R)-2-(біс(1-феніл)фосфіно)фероцен-1-іл]оксазолін), SL-N003-1 ((R)-4-Ізопропіл-2-[(R)-2-(дифеніл фосфіно)-фероцен-1-іл]оксазолін), (S, S)-Ts-DPEN ((1S, 2S)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифеніл етилендіамін), (S, S)-Ms-DPEN ((1S, 2S)-(-)-N-мезил-1,2-дифенілетілендіамін), (R)-DAIPEN ((2R)-(-)-1,1-біс(4-метоксифеніл)-3-метил-1,2-бутандіамін), (1R, 2S)-1-аміно-2-інданол.

Указану вище реакцію відновлення переважно здійснюють в присутності основи, переважно вибраної з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, натрій $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголяти, натрій гідрокарбонат, натрій гідрид, калій гідроксид, калій карбонат, калій $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголяти, калій гідрокарбонат, літій гідроксид, літій карбонат, літій $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголяти, цезій гідроксид, цезій карбонат, цезій гідрокарбонат, триетиламін, піридин та 4-диметиламінопіридин.

У найкращому втіленні реакцію здійснюють з комплексом, утвореним в процесі реакцією $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ та хірального ліганду SL-N004-1 у толуолі та в присутності водного натрій гідроксиду.

Альтернативні сполуки формули (II) та (VIII) можна відокремити препаративною хіральною хроматографією; періодичну процедуру можна застосовувати, завантажуючи хіральну колонку розчином рацемічної (VI) у кілька циклів та збираючи елюювані фракції відокремлених енантіомерів. Процедuru моделювання рухливого шару (SMB) слід розглядати для відокремлення великої кількості матеріалу.

Переважно, згідно з альтернативним утіленням способу винаходу, один раз сполуки формули (II) та (VIII) відокремлювалися через способи препаративної хіральної ВЕРХ, сполуку формули (VIII) можна легко знов перетворювати до сполуки формули (VI) через окиснення до відповідного похідного формули (VII) та наступного відновлення, та потім повторно піддавати способу хроматографічного відокремлення, як раніше повідомлено.

Відновлення можна робити наступним: літій алюміній гідрид, натрій алюміній гідрид, літій

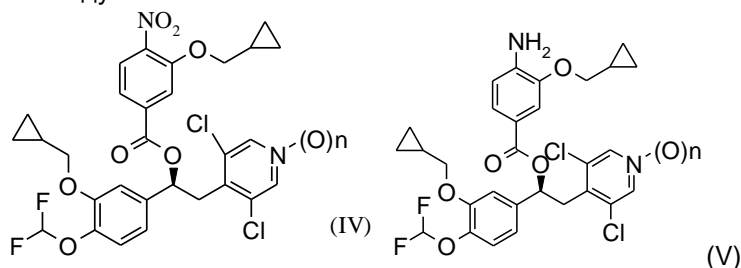
боргідрид, натрій боргідрид, калій боргідрид у розчиннику, як-то вода, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, толуол, бензол, ксилол, ТГФ, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер та їх суміші.

Слід розуміти, що всі сполуки винаходу, де $n = 0$, можна перетворювати до відповідних сполук, де $n = 1$, окисненням засобом окиснення, вибраним із наступного: гідроген пероксид, органічна перкислота, подібна пероцтовій кислоті, або м-хлоропербензойна кислота, або мінеральна перкислота, подібна персульфатній кислоті або Охоне® ($\text{KHSO}_5 \cdot 1/2 \text{KHSO}_4 \cdot 1/2 \text{K}_2\text{SO}_4$), у розчиннику, вибраному з групи, яка охоплює наступне: вода, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, ТГФ, діоксан, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, оцтова кислота та їх суміші.

Указана вище реакція є краще ефективною на (I) або на (II), де $n = 0$, з Охоне® у воді та метанолі.

З наведеного вище зрозуміло, що коли при отриманні сполук формули (I) згідно з будь-яким з указаних вище варіантів способу необов'язкові функціональні групи у вихідних матеріалах або інтермедіатах цього здатні надавати зростання небажаних побічних реакцій, потрібно їх належно захищати згідно зі звичайними способами. Також, перетворення цих останніх до вільних сполук зі знятим захистом можна робити згідно з відомими процедурами.

Сполуки інтермедіатів формули (IV) та (V), де $n = 0$ або 1, є новими та, отже, представляють подальший об'єкт винаходу



Сполуки формули (VI), як вихідні матеріали заявленого способу, є відомі або їх можна отримати згідно з відомими способами.

Як приклад, сполуки формули (VI) та їх отримання розкрито в WO 2010/089107.

Сполука формули (III), де $X \in -\text{NHSO}_2\text{Me}$ та $Z \in -\text{OH}$, представляє подальший об'єкт винаходу.

Інші вихідні матеріали формули (III) – відомі або їх легко отримати згідно із відомими способами.

Як додатковий приклад, сполуки формули (III), де $X \in -\text{NHSO}_2\text{Me}$, можна отримати з відповідних похідних, де $X \in -\text{NO}_2$, відновленням цих останніх до аміно-похідних та їх наступною реакцією з метансульфоніл-галогенідом, як по суті раніше повідомлено.

Також, виготовлення сполуки формули (III), де $Z \in -\text{OH}$, можна отримувати через звичайний гідроліз відповідних похідних естеру.

Крім того, реакцію гідролізу, наприклад, на сполуці формули (III), де Z – метоксил, можна легко робити в присутності придатної основи, вибраної з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, калій гідроксид, калій карбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат; розчинник вибрано тільки з води або в суміші з наступним: метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилсульфоксид, сульфолан, толуол, бензол, ксилол, ТГФ, діоксан та їх суміші.

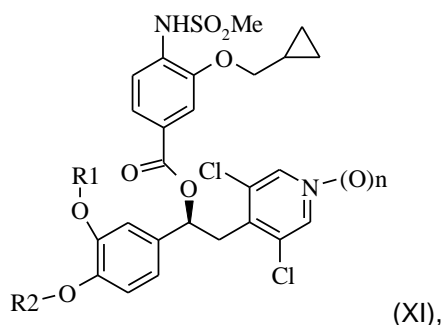
Краще, коли реакцію гідролізу естерів до вільної кислоти, де $Z \in -\text{OH}$, здійснюють з NaOH у ТГФ та воді.

Також, отримання сполуки формули (III), де Z є відмінним від $-\text{OH}$, можна робити згідно з добре відомою естерифікацією або способами трансестерифікації, або починаючи з відповідного естеру 3-гідрокси-4-нітробензойної кислоти.

Згідно з винаходом також запропоновано спосіб отримання додаткової сполуки формули (XI), яка в порівнянні з вищезгаданою сполукою формули (I) несе додаткові групи R_1 та R_2 замість груп формули (I) циклопропілметилу та дифлуорометилу.

Названі сполуки формули (XI) можна застосовувати для профілактики або полегшення широкого діапазону станів, охоплюючи респіраторні розлади, як-то, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), астма всіх типів та стани алергічної хвороби, як-то, atopічний дерматит та алергічний риніт.

Таким чином, згідно з винаходом також запропоновано спосіб отримання сполук формули (XI)

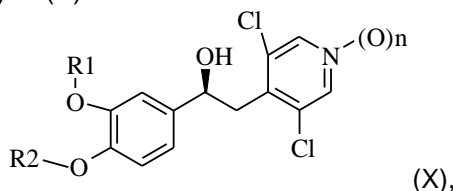


в якій $n = 0$ або 1 ;

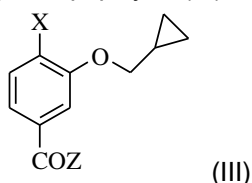
та R_1 та R_2 , незалежно вибрано із групи, яка складається з H, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену, (C_3 - C_7)циклоалкілу; (C_5 - C_7)циклоалкенілу; лінійного або розгалуженого (C_2 - C_6)алкенілу; арил(C_2 - C_6)алкенілу, та лінійного або розгалуженого (C_2 - C_6)алкінілу, і цей спосіб

полягає в:

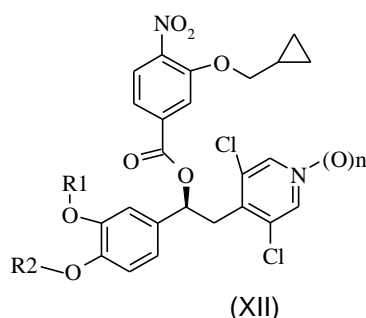
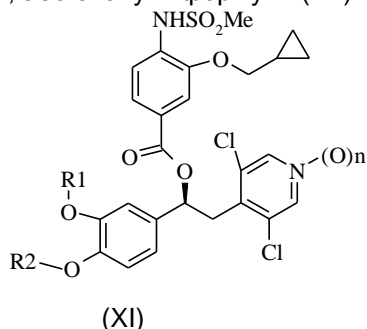
а) уведенні сполуки формули (X)



в якій $n = 0$ або 1 , в реакцію зі сполукою формули (III)

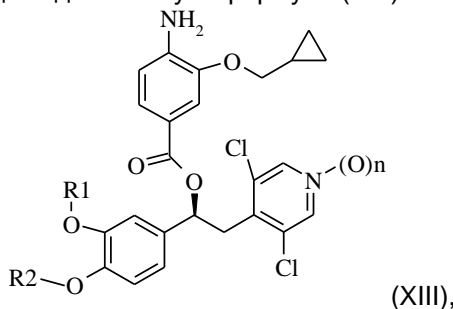


де X вибрано з $-NHSO_2Me$ та $-NO_2$, та Z вибрано з $-OH$, хлору, броду, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкоксилу, арилоксилу, арилалкоксилу, (C_1 - C_6)алкілкарбоніл оксилу, арилкарбонілоксилу та арил(C_1 - C_6)алкілкарбонілоксилу, отримуючи сполуки формули (XI), в яких $n = 0$ або 1 , або сполуки формули (XII)



в якій R_1 , R_2 та n мають указані вище значення; та, коли сполуку формули (XII) отримано в операції (а):

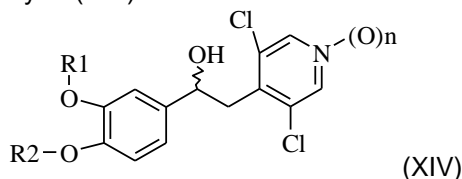
б) відновленні цього до відповідної сполуки формули (XIII)



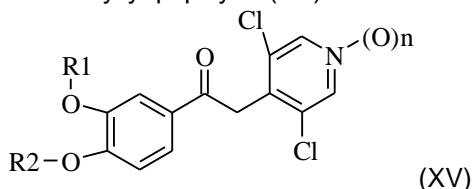
в якій R1, R2 та n мають указані вище значення, та уведенні її в реакцію з метансульфоніл-галогенідом для отримання сполуки формули (XI), де n має вказані вище значення;

та, де сполуку формули (X) в операції (а) отримано в будь-якій з альтернативних операцій (с1) або (с2), як-то:

5 с1) окисненні сполуки формули (XIV)

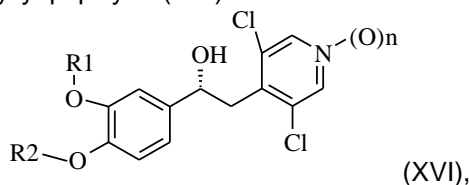


в якій n - 0 або 1, отримуючи сполуку формули (XV)



10 в якій n - 0 або 1, а потім – стереоселективному відновленні її, отримуючи сполуку формули (X), в якій n має вказані вище значення; або

с2) хроматографічному відокремленні сполуки формули (XIV), в якій n - 0 або 1, отримуючи сполуку формули (X) та сполуку формули (XVI)



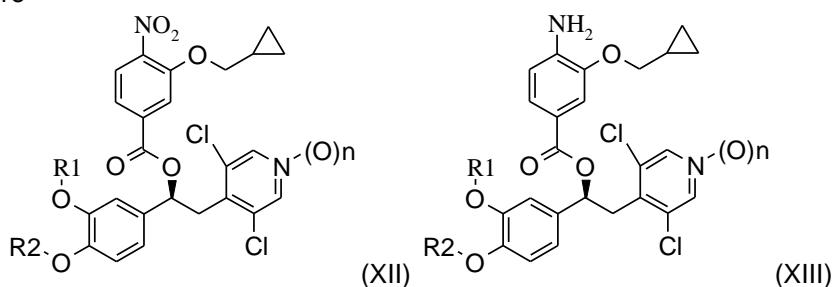
в якій n має вказані вище значення;

15 та необов'язково окисненні сполуки формули (XVI), отриманої в операції (с2), до відповідної сполуки формули (XV), яку потім відновлюють до сполуки формули (XIV), де n - 0 або 1, та повторно потім здійснюють хроматографічне відокремлення;

та, де всі сполуки формули (XI), (X), (XII), (XIII), (XIV), (XV) або (XVI), де n - 1, з можливістю отримувати окисненням відповідних сполук, де n - 0.

20 Зі всього повідомленого вище зрозуміло, що режим застосування, придатний для вищезгаданих операцій способу отримання сполук формули (I), можна застосовувати також для отримання сполуки формули (XI).

Інтермедіати сполук формули (XII) та (XIII), де n - 0 або 1, є новими, та, отже, винахід стосується цього



25 Вихідний матеріал формули (X) відомий або його легко отримати згідно з відомими способами.

30 Згідно з подальшим найкращим утіленням, коли отримано сполуку (I), де n - 0 або 1, її можна очищувати кристалізацією або подрібненням від одного або більше розчинників, переважно вибраних із наступного: вода, метанол, етанол, ізопропанол, n-бутанол, т-бутанол, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, ТГФ, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, дихлорометан, аліфатичний або ароматичний гідрокарбонат, переважно вибраний з групи, яка складається з наступного: пентан, гексан, гептан, циклогексан та метилциклогексан або їх суміші.

35 Реакцію переважно проводили в етилацетаті з n-гептаном.

Згідно із ще одним кращим утіленням винахід стосується способу виділення кристалізацією

сполуки (I) та її застосування для отримання фармацевтичних композицій для інгаляції в комбінації із придатними носіями або зв'язувальними речовинами.

Згідно із ще одним кращим утіленням винахід стосується способу отримання кристалічної форми А з етилацетату та н-гептану з наступними характеристиками піків XRPD: 7,48; 7,93; 10,15; 10,32; 12,72; 13,51; 16,18; 16,46; 18,08; 18,53; 18,94; 8,55; 17,79; 19,89; 19, 1; 20,2; 21,37; 22,96; 23,63; 24,87; 26,51; 28,09; 28,61 та $25,82 \pm 0,2$ градуси /2 тета.

Згідно із ще одним кращим утіленням винахід спрямовано на застосування кристалічної форми А для попередження або лікування запальної або обструктивної респіраторної хвороби, як-то астма або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Згідно з подальшим аспектом винахід спрямовано на спосіб попередження або лікування запальної або обструктивної респіраторної хвороби, як-то астма або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), який полягає в застосуванні ефективної кількості кристалічної форми А інгаляцією.

Згідно із ще одним кращим утіленням винахід стосується способу отримання сольватів сполуки формули (I).

Згідно із ще одним кращим утіленням винахід стосується способу отримання сольвату сполуки формули (I) з етанолу з наступними характеристиками піків XRPD: 7,45; 7,87; 8,51; 10,12; 10,28; 12,66; 13,29; 13,45; 14,95; 16,14; 16,34; 17,05; 17,74; 18,05; 18,48; 18,88; 19,05; 19,33; 19,85; 20,18; 20,65; 21,3; 22,96; 23,55; 23,87; 24,41; 24,66; 24,88; 25,62; 25,82; 26,45; 28,12 та $28,53 \pm 0,2$ градуси /2 тета.

Фармацевтичні композиції можна отримати змішуванням сполуки формули (I), де n - 0 або 1, отриманої згідно з винаходом, та одного або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів. Залежно від природи медичної хвороби або стану, який лікують, та типу пацієнта фармацевтичні композиції можна формувати придатними для постачання будь-яким придатним шляхом, охоплюючи наступний: пероральний, внутрішньовенний, парентеральний, інгаляція, інтраназальний, місцевий, підшкірний, внутрішньом'язовий, ректальний, вагінальний. Придатні форми дозування охоплюють відомі лікарняні форми, як-то таблетки, капсули, порошки, лікарська форма з уповільненими вивільненнями, мазі, гелі, креми, супозиторії, очні краплі, трансдермальні бляшки, сиропи, розчини, суспензії, аерозолі, розчини для аерозолевого апарату, назальні аерозолі й так далі. У кращому втіленні композицію сформовано для постачання інгаляцією або інтраназальними шляхами, наприклад, як аерозольний розчин або суспензія, як сухий порошок для інгаляції або як назальний аерозоль.

Придатні наповнювачі охоплюють носії, розріджувачі, зволожувачі, емульсувальні засоби, зв'язувачі, засоби покриття, ковзні засоби, змашувачі, дезинтегрувальні засоби, поверхнево-активні речовини, рН-буферувальні субстанції. Приклади наповнювачів та їх застосування передбачено в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed. (2006), Ed. Rowe et al., Pharmaceutical Press.

Дозування сполук винаходу може залежати від різноманітних факторів, охоплюючи конкретну хворобу, яку лікують, тяжкість симптомів, варіант застосування, частоту інтервалу дозування, конкретну застосовану сполуку, ефективність, токсикологічний профіль та фармакокінетичний профіль сполуки.

Переважно, сполуки формули (I), де n - 0 або 1, можна застосовувати, наприклад, при дозуванні 0,001 – 1000 мг/добу, переважно – при 0,1 – 500 мг/добу, переважніше – при 0,2 – 2000 мг/добу, та навіть більш переважніше – при 0,1 – 4000 мг/добу.

Сполуки формули (I), де n - 0 або 1, отримані згідно з винаходом, можна застосовувати для профілактики або симптоматичного полегшення широкого діапазону станів, охоплюючи: респіраторні розлади, як-то хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та астма всіх типів. Однак, сполуки формули (I), де n - 0 або 1, можна застосовувати для попередження або лікування будь-якої хвороби, де залучено активність рецепторів PDE4, та є бажаним інгібування активності рецептору PDE4, або хворобливого стану, опосередкованого активністю PDE4 (наприклад, хворобливого стану, при якому PDE4 є надекспресованим або надактивним). Приклади таких хвороб охоплюють: стани алергічної хвороби, як-то atopічний дерматит, кропив'янка, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, еозинофільна гранульома, псоріаз, запальний артрит, ревматоїдний артрит, септичний шок, виразковий коліт, хвороба Крона, реперфузійне ураження міокарду та мозку, хронічний гломерулонефрит, ендотоксичний шок, кістозний фіброз, артеріальний рестеноз, атеросклероз, кератоз, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, печія, цукровий діабет, пневмоконіоз, токсична та алергічна контактна екзема, atopічна екзема, себорейна екзема, лихеноїдна сверблячка, сонячний опік, сверблячка в аногенітальній ділянці, осередкова aloпeція, гіпертрофічні шрами, дискоїдний еритроматозний вовчак, системний червоний вовчак, фолікулярна та зональна

піддермія, ендогенне та екзогенне акне, розацеа, хвороба Бехчета, псевдоанафілактичний пурпуровий нефрит, запальна хвороба кишечника, лейкоз, розсіяний склероз, шлунково-кишкові хвороби, автоімунні хвороби та подібне.

Вони також охоплюють неврологічні та психіатричні розлади, як-то хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, амілоатеросклероз (ALS), множинна системна атрофія (MSA), шизофренія, хвороба Паркінсона, хвороба Хантингтона, хвороба Піскета, депресія, інсульт та ушкодження спинного мозку.

Згідно з одним утіленням винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I), де $n = 0$ або 1, отриманої згідно з будь-яким зі способів винаходу, у виготовленні медикаменту для попередження або лікування будь-якої наступної хвороби: хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), астма всіх типів, atopічний дерматит та алергічний риніт.

Згідно з подальшим утіленням винаходу запропоновано спосіб профілактики лікування будь-якої хвороби з наступного: хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), астма всіх типів, atopічний дерматит та алергічний риніт у пацієнта, який полягає в застосуванні до пацієнта терапевтично ефективної кількості сполук формули (I), де $n = 0$ або 1, отриманої згідно з будь-якими зі способів винаходу.

"Терапевтично ефективну кількість" речовини тут визначено як кількість, яка призводить до виявленого поліпшення одного або більше клінічних симптомів стану, який лікують, або зменшення до певної міри ймовірності розвитку хворобливого стану або його симптомів.

Схема 1

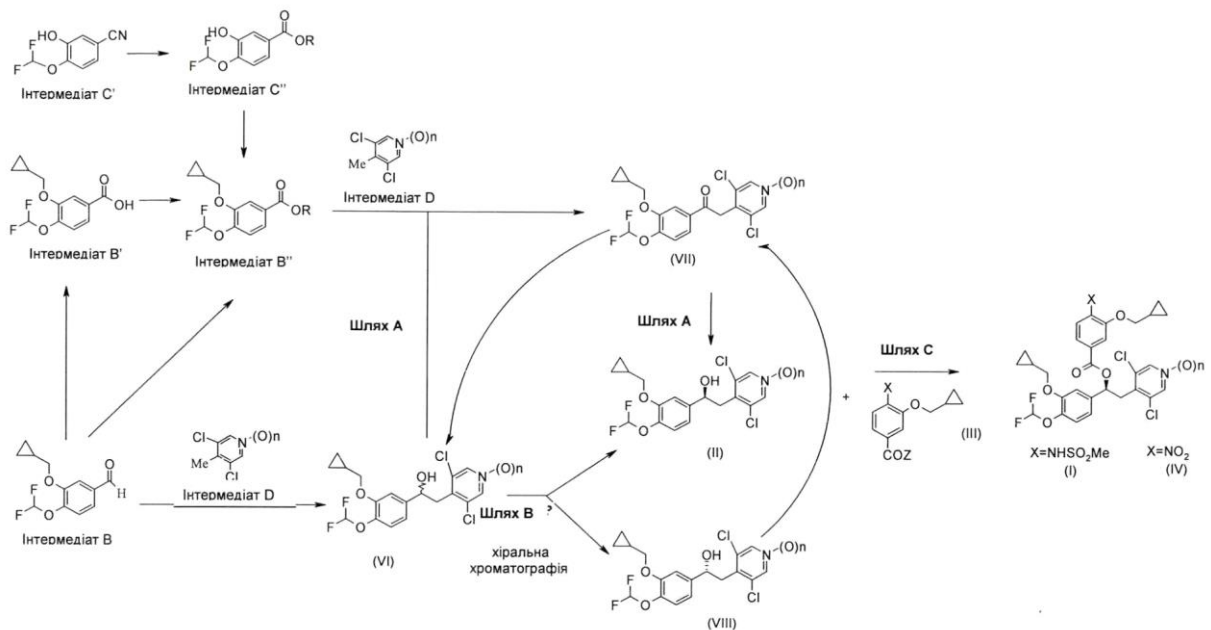
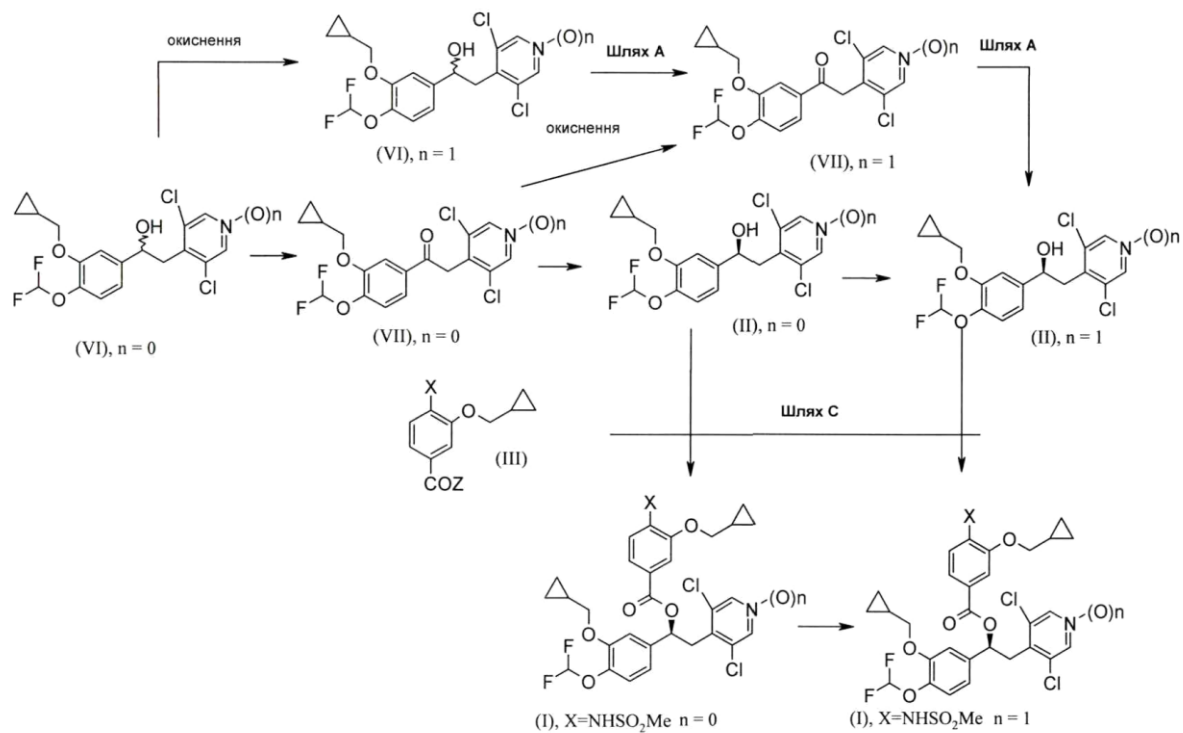


Схема 2



5

Схема 3

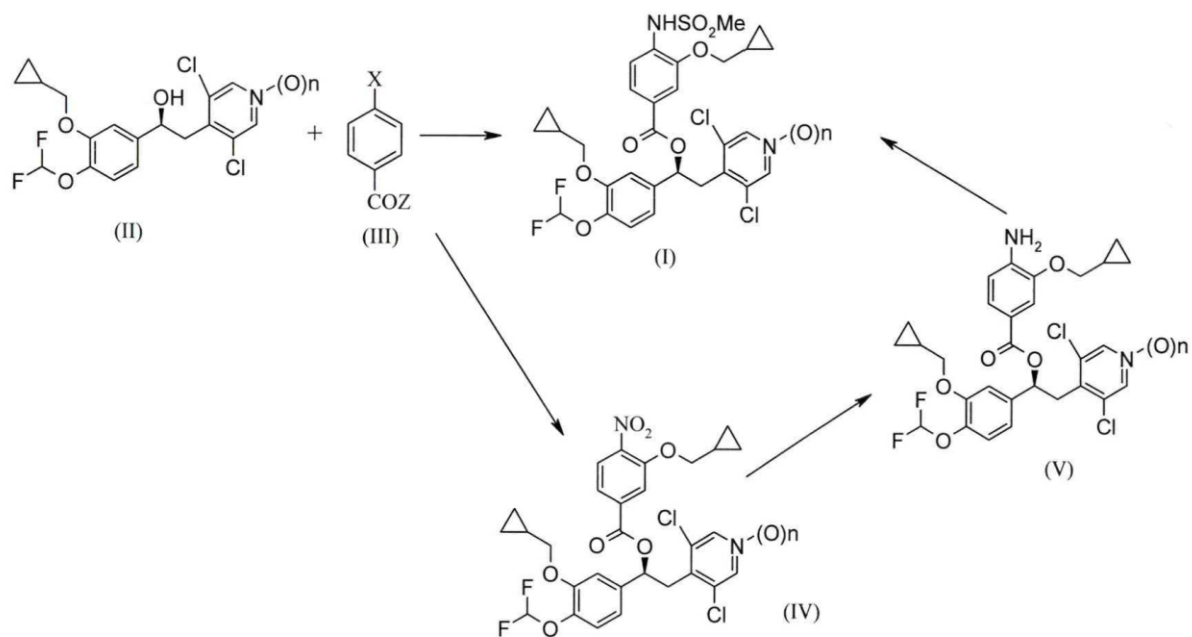
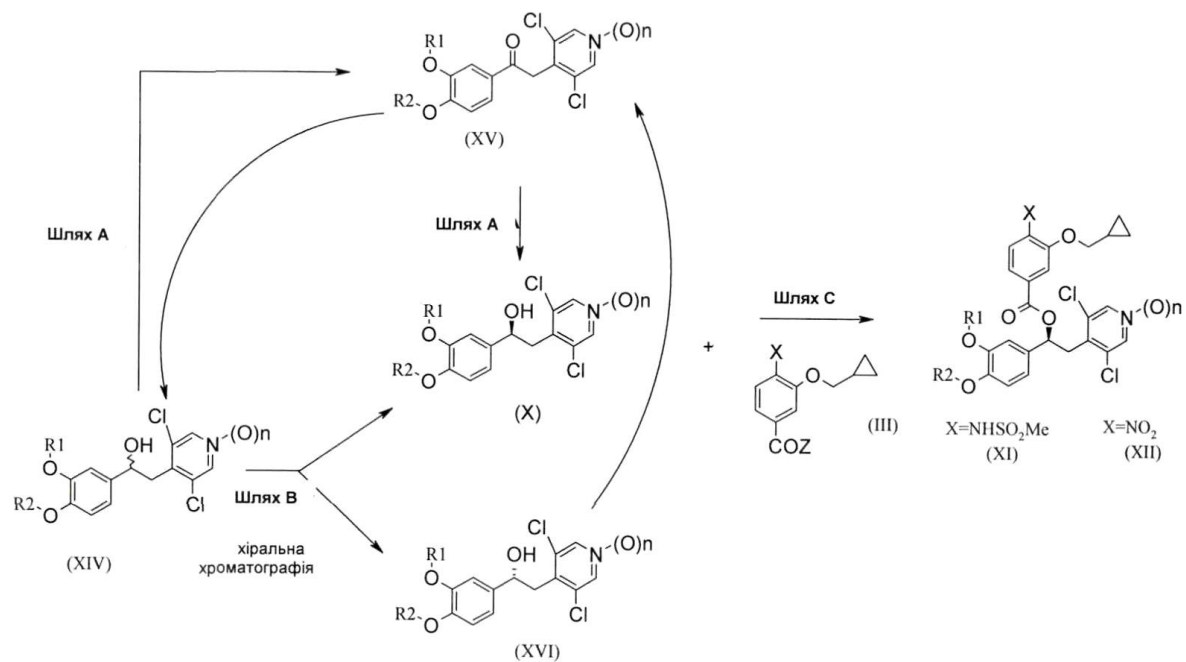


Схема 4



5

Схема 5

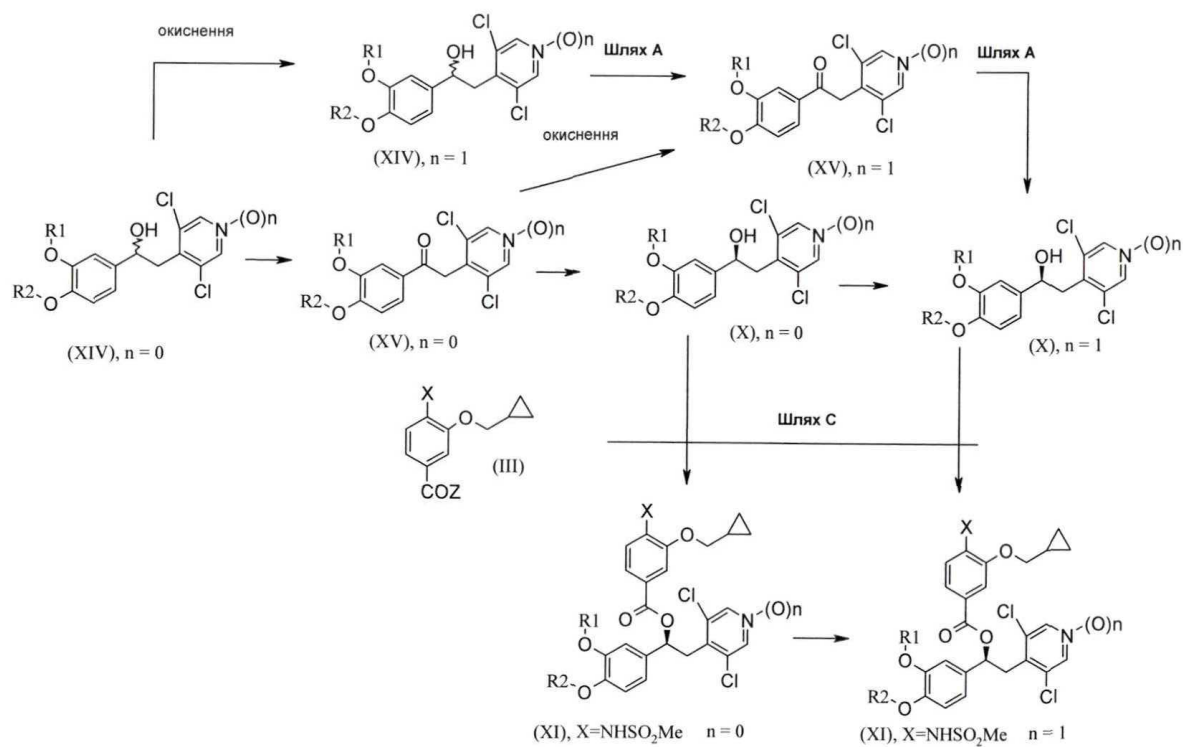
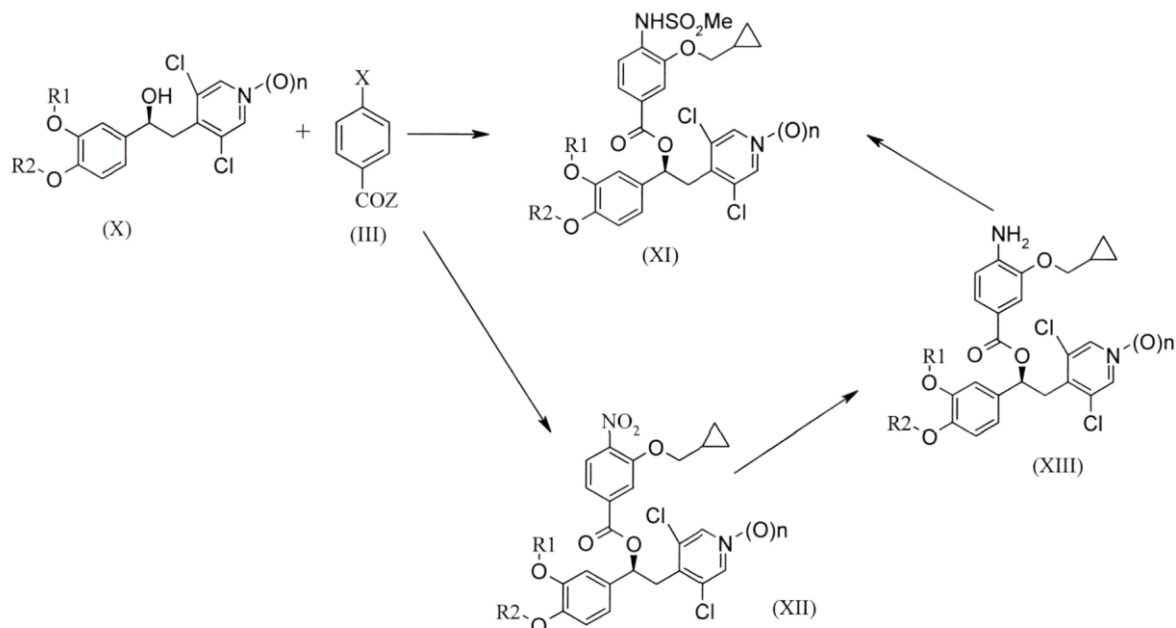


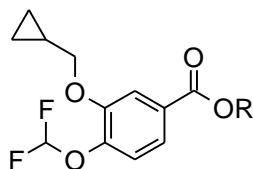
Схема 6



Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки загальної формули (I), де $n = 0$ або 1 , згідно з наступними операціями.

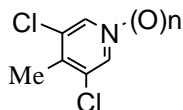
Шлях А - інтермедіат (VI), де $n = 0$ або 1 , отриманий згідно із процедурою, описаною в WO 2010/089107, прикладі 1, окиснено до (VII), де $n = 0$ або 1 , у присутності засобу окиснення, вибраного з наступного: оксид металу, як-то MnO_2 , гіпервалентний іод, як-то 2-іодоксибензойна кислота (IBX) або періодинат Дес-Мартіна, окисданти, базовані на диметилсульфоксиді (Swern), подібні комплексу сульфур-триоксид-піридину. Синтез переважно робили в розчиннику, вибраному з наступного: вода, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, сульфолан, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан, тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан та їх суміші. Реакцію переважно здійснювали з MnO_2 у толуолі або з Swern-окисдантом у ДМСО.

Альтернативну сполуку формули (VII) може бути отримано введенням інтермедіату формули B''



Інтермедіат B'',

де R - лінійна або розгалужена (C_1 - C_6) алкіл-група або арил-алкіл-група в реакцію з інтермедіатом формули D



Інтермедіат D,

де n має вказані вище значення, у присутності основи, переважно вибраної з наступного: літій діізопропіламід (LDA), бутил літій, гексил літій, феніл літій, літій біс(триметилсиліл)амід (LHMDS), натрій біс(триметилсиліл)-амід, калій т-бутилат, у присутності придатних розчинників, як-то толуол, бензол, ксилол, тетрагідрофуран, метил-тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер та їх суміші.

Краще, коли R - метил, та вказана вище реакція є ефективною з LHMDS у ТГФ.

Сполуку B'' можна отримувати зі сполуки B' реакцією з наступним: тіоніл-хлорид, хлоридна кислота, сульфатна кислота, у наступних розчинниках: метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, бензиловий спирт, з або без інших розчинників, або реакцією з відповідним алкілгалогенідом у присутності придатних розчинників, як-то метанол, етанол, ізопропанол, н-

бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран, діоксан, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан та суміші цього, та основи, переважно вибраної з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, натрій гідрогенкарбонат, калій гідроксид, калій карбонат, калій гідрогенкарбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат, цезій гідрогенкарбонат, TEA (триетиламін), DIPEA (основа Хюніга, діізопропілетил-амід), NMM (N-метилморфолін), піридин.

Краще, коли вказану вище реакцію здійснюють з калій карбонатом у диметилформаміді або диметилацетаміді.

Сполуку В" можна отримувати зі сполуки В із засобом окиснення, вибраним із наступного: гідрогенпероксид, органічна перкислота, як-то пероцтова кислота або м-хлоропербензойна кислота, або мінеральна перкислота, як-то персульфатна кислота або Oxone® ($\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$), у присутності придатних розчинників, як-то вода, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, ізопропілацетат, ацетонітрил та суміші цього. Краще, коли вказана вище реакція є ефективною з Oxone® у метанолі.

Альтернативний інтермедіат формули В" можна отримувати з інтермедіату формули С" алкілюванням бромометилциклопропаном у присутності основи, переважно вибраної з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, натрій гідрогенкарбонат, калій гідроксид, калій карбонат, калій гідрогенкарбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат, цезій гідрогенкарбонат, TEA (триетиламін), DIPEA (основа Хюніга, діізопропілетил-амід), NMM (N-метилморфолін), піридин, DBU, DBO, DMAP, та у придатних розчинниках, як-то метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан та суміші цього. Краще, коли вказана вище реакція є ефективною з калій карбонатом у диметилформаміді.

Інтермедіат С" можна отримувати з інтермедіату С" реакцією Піннера в присутності спирту та кислоти Льюїса, вибраної з наступного: гідроген-хлорид, гідроген-бромід, сульфатна кислота, алкансульфонові кислоти, як-то метансульфонова кислота, арилсульфонові кислоти, як-то бензолсульфонова кислота, алюміній трибромід, алюміній трихлорид, титан(IV) тетрахлорид, титан(IV) ізопропоксид станум (IV) хлорид, бор трифлуорид, бор трихлорид, ферум(III) хлорид, ферум(III) бромід, алюміній ізопропоксид, тіоніл-хлорид, оксаліл-хлорид, триметилсиліл-хлорид (TMSCl), триметилсиліл-трифлат (Me_3SiOTf), із або без придатного розчинника, як-то диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, толуол, бензол, ксилол, тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер та їх суміші. Переважно, зазначена реакція є ефективною із сульфатною кислотою в метанолі.

Наступне стереоселективне відновлення (VII), де n - 0 або 1, постачає єдиний енантіомер (II), де n - 0 або 1.

Агент відновлення вибрано з гідрогену в присутності хірального комплексу важкого металу, створеного заздалегідь або отриманого в процесі уведенням Ru-, Rh- або Ir-комплексу, як-то $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $[\text{Ru}(\text{п-цимен})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{RhCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ або $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$, у реакції із хіральним лігандом, як-то SL-N004-1 ((R)-4-трет-бутил-2-[(R)-2-(біс(1-феніл)фосфіно)фероцен-1-іл]оксазолін), SL-N003-1 ((R)-4-Ізопропіл-2-[(R)-2-(дифенілфосфіно)-фероцен-1-іл]оксазолін), (S, S)-Ts-DPEN ((1S, 2S)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенілетилендіамін), (S, S)-Ms-DPEN ((1S, 2S)-(-)-N-мезил-1,2-дифенілетилендіамін), (R)-DAIPEN ((2R)-(-)-1,1-біс(4-метоксифеніл)-3-метил-1,2-бутандіамін), (1R, 2S)-1-аміно-2-інданол. Реакцію здійснюють в присутності основи, переважно вибраної з натрій гідроксиду, натрій карбонату, натрій $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголятів, натрій гідрогенкарбонату, натрій гідриду, калій гідроксиду, калій карбонату, калій $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголятів, калій гідрогенкарбонату, літій гідроксиду, літій карбонату, літій $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголятів, цезій гідроксиду, цезій карбонату, цезій гідрогенкарбонату, триетиламін, піридину та 4-диметиламінопіридину.

Синтез переважно здійснювали в розчиннику, вибраному з води, метанолу, етанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, т-бутанолу, диметилформаміду, диметилацетаміду, N-метилпіролідону, толуолу, бензолу, ксилолу, ТГФу, діоксану, 2-метоксиетилетеру, діетилетеру, ізопропілетеру, т-бутилметилетеру, етилацетату, ізопропілацетату, ацетонітрилу та їх сумішей.

Реакцію переважно робили з утворенням в процесі комплексом реакцією $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ та хірального ліганду SL-N004-1 у толуолу у присутності водного натрій гідроксиду.

Як варіант, (II), де n - 1, отримано окисненням (II), де n - 0, засобом окиснення, вибраним із наступного: гідроген пероксид, органічна перкислота, як-то пероцтова кислота або м-хлоропербензойна кислота, або мінеральна перкислота, як-то персульфатна кислота або Oxone® ($\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$). Реакційний розчинник вибрано з наступного: вода, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-

метилпіролідон, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, ТГФ, діоксан, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, оцтова кислота та їх суміші. Реакцію переважно здійснювали з Oxohe® у воді та метанолі.

Шлях В - в альтернативі до шляху А, інтермедіати (II) та (VIII), де $n = 0$ або 1, отримано з (VI), де $n = 0$ або 1, відокремленням енантіомерів препаративною хіральною ВЕРХ.

Ступеневу процедуру можна застосовувати, завантажуючи хіральну колонку розчином рацемічної (VI) для кількох проходів та збираючи елюйовані фракції відокремлених енантіомерів. Процедuru моделювання рухливого шару (SMB) слід розглядати для відокремлення великої кількості матеріалу.

Однократно сполуки формули (II) та (VIII) відокремлювали через способи препаративної хіральної ВЕРХ, сполуку формули (VIII) можна легко знов перетворювати до сполуки формули (VI) через окиснення до відповідної похідної формули (VII) та наступне відновлення, та знову – спосіб хроматографічного відокремлення, як раніше повідомлено.

Таким способом, рециклізацією (VIII), можна далі підвищувати кінцевий вихід сполуки формули (I).

В інтермедіаті (III), де $X \in -NHSO_2Me$, та Z вибрано з наступного: $-OH$, хлор, бром, лінійний або розгалужений (C_1-C_6) алкоксил, арилоксил, арилалкоксил, (C_1-C_6) алкілкарбонілоксил, арилкарбонілоксил та арил (C_1-C_6) алкілкарбонілоксил, $Z \in$ захисною групою, яку можна вводити та видаляти, застосовуючи стандартні процедури згідно з "Protective Groups in Organic Chemistry" by Theodora W. Greene (Wiley-Interscience, New York, 1981) та "Protective Groups in Organic Chemistry" by J. F. W. McOmie (Plenum Press, London, 1973).

Отже, інтермедіат (III), де $X \in -NHSO_2Me$, та Z визначено вище, можна отримувати при добре відомих умовах, починаючи з метил-естеру 3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламіно-бензойної кислоти, отриманої як описано в WO2007/089107, прикладі 18, або відповідно тому самому шляху синтезу, починаючи з відповідного естеру 3-гідрокси-4-нітробензойної кислоти.

Інтермедіат (III), де $X \in -NHSO_2Me$, та Z визначено вище, перетворюється до (III), де $Z \in -OH$, гідролізом в основі, переважно вибраної із групи, яка складається з наступного: натрій гідроксид, натрій карбонат, калій гідроксид, калій карбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат; розчинник вибрано з наступного: тільки вода або в суміш із наступним: метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилсульфоксид, сульфолан, толуол, бензол, ксилол, ТГФ, діоксан та їх суміші. У кращому утіленні реакцію здійснюють з $NaOH$ у ТГФ та воді.

Шлях С - сполуку (I), де $n = 0$ або 1, отримано конденсацією інтермедіату (III), де $X \in -NHSO_2Me$ та $Z \in -OH$, з (II), де $n = 0$ або 1, у присутності сполучувального реагенту, вибраного з наступного: CDI (1,1'-карбонілдіімідазол), HATU (1-[бис(диметиламіно) метилен]-1H-1,2,3-тріазоло[4,5-b]піридиніум 3-оксид гексафлуорофосфат), HBTU (O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфат), TBTU (O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборат), DMTMM (4-(4,6-диметокси-1,3,5-тріазин-2-іл)-4-метилморфолініум хлорид), COMU ((1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіно-морфоліно-карбеніум гексафлуорофосфат), EDCI (N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід гідрогенхлорид) та DCC (N, N'-діциклогексилкарбодіїмід), або реагенту, який може перетворювати карбонатну кислоту до ацил-хлорида, ацил-броміда, активованого естеру або змішаного ангідриду, із або без HOt (1-гідроксибензотріазону), із або без органічної основи, подібної TEA, DIPEA, NMM, DBU, DBO, піридину та DMAP, у розчиннику, вибраному з групи, яка складається з наступного: диметилсульфоксид, сульфолан, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, ТГФ, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан, хлороформ, хлорбензол та суміші цього.

Коли сполука формули (III) – ацил-хлорид або бромід, або активований естер та змішаний ангідрид, реакцію здійснюють як описано вище у відсутності сполучувального реагенту.

У кращому втіленні реакція є ефективною з CDI та DBU у етилацетаті.

Інтермедіат (IV), де $n = 0$ або 1, отримано конденсацією (III), де $X \in -NO_2$, з (II), де $n = 0$ або 1, в описаних вище умовах для конденсації (III), де $X \in -NHSO_2Me$, з (II). У кращому втіленні реакцію здійснюють з EDCI та DMAP у ДМФ.

Інтермедіат (V), де $n = 0$ або 1, отримано відновленням (IV), де $n = 0$ або 1, агентом відновлення, вибраним з групи, яка складається з: гідрогену, циклогексадієну, амоній формиату, мурашиної кислоти, феруму, станум дихлориду, стануму, нікель хлориду, нікелю, літій алюміній гідриду, натрій алюміній гідриду, літій боргідриду, натрій боргідриду та калій боргідриду, натрій

гідрогенсульфіту. При застосуванні водню, циклогексани, амоній формиату та мурашиної кислоти реакцію здійснюють в присутності каталізатора, переважно паладій- платина- або нікель-базованого, краще вибраного з паладію на карбоні, паладію на барій сульфаті та паладію на кальцій карбонаті. При застосуванні мурашиної кислоти реакцію здійснюють в присутності аміаку або аміну, переважно – триетиламіну.

Придатні розчинники для вказаних вище операцій відновлення вибрано з наступного: вода, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, толуол, бензол, ксилол, ТГФ, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил та їх суміші. У кращому втіленні реакцію здійснюють воднем із паладієм 5 % на порошку активованого карбону, типу А103038, сульфидованому в етилацетаті.

Згідно із ще одним кращим утіленням реакцію здійснюють з воднем із платиною на деревному вугіллі в етилацетаті.

Сполуку (I), де n - 0 або 1, отримано реакцією (V), де n - 0 або 1, з метансульфоніл-хлоридом у присутності придатних розчинників, вибраних із наступного: толуол, бензол, ксилол, тетрагідрофуран, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, ацетонітрил, дихлорометан, хлороформ, хлорбензол та їх суміші, та основу переважно вибрано із групи, яка складається з наступного натрій гідроксид, натрій карбонат, натрій гідрогенкарбонат, натрій гідрид, калій гідроксид, калій карбонат, калій гідрогенкарбонат, літій гідроксид, літій карбонат, цезій гідроксид, цезій карбонат, цезій гідрогенкарбонат, TEA (триетиламін), DIPEA (основа Хюніга, діізопропілетил-амід), NMM (N-метилморфолін) DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен), DBO (1,4-діазабіцикло [2,2,2]октан), піридин та DMAP (4-диметиламінопіридин), піридин; при застосуванні надлишку піридину інші розчинники можна ігнорувати.

Реакцію переважно робили із триетиламіном у дихлорометані.

Усі сполуки формули (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII) або (VIII), де n - 1, можна отримувати окисненням відповідних сполук, де n - 0, як описано вище, для окиснення сполуки (II), де n - 0, до сполуки (II), де n - 1.

Коли отримано сполуку (I), де n - 0 або 1, її можна очищувати кристалізацією або подрібненням від одного або більше розчинників, переважно вибраних із наступного: вода, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, т-бутанол, толуол, бензол, ксилол, ацетон, ізопропілкетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, ТГФ, діоксан, 2-метоксиетилетер, діетилетер, ізопропілетер, т-бутилметилетер, етилацетат, ізопропілацетат, дихлорометан, аліфатичний або ароматичний гідрокарбонат, переважно вибраний з групи, яка складається з наступного: пентан, гексан, гептан, циклогексан та метилциклогексан або їх суміш. Реакцію переважно робили в етилацетаті з н-гептаном.

Отже, наприклад, кристалічну формулу А можна отримувати в присутності етилацетату/гептану або ізопропілацетату.

Реакцію можна робити в реакторі, де сполуку формули (I) завантажено разом з одним або більше розчинниками, вибраним з вказаного вище переліку, та суспензію можна перемішувати при нагріванні до температури 50-90 °C до повного розчинення твердої речовини. Суспензію можна охолоджувати при 0-5 °C протягом 1-5 годин, фільтрувати та сушити.

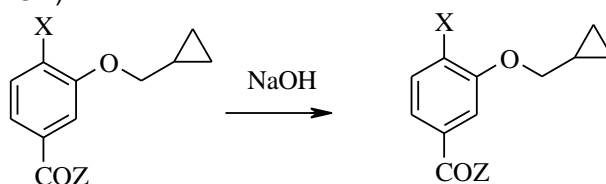
Коли кристалізацію здійснюють в присутності етанолу, можна отримати сольват сполуки формули (I).

Реакцію можна робити, починаючи зі сполуки формули (I) у одному або більше розчинниках, вибраних із групи, яка складається з наступного: пентан, гексан, гептан, циклогексан, метилциклогексан та дихлорометан, отримуючи розчин, який можна концентрувати та потім додавати етанол. Розчин можна концентрувати, та отриману суспензію можна охолоджувати при температурі 0-10 °C та перемішувати протягом 1-5 годин. Тверду речовину фільтрували, промивали етанолом та сушили при температурі 25-55 °C протягом 10-30 годин.

Винахід далі більш детально ілюстровано в наступних прикладах.

Приклад 1

Отримання 3-(циклопропілметокси)-4-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (інтермедіату (III), X = -NHSO₂Me, Z = -OH)



(III), X = -NHSO₂Me, Z = -OMe (III), X = -NHSO₂Me, Z = -OH

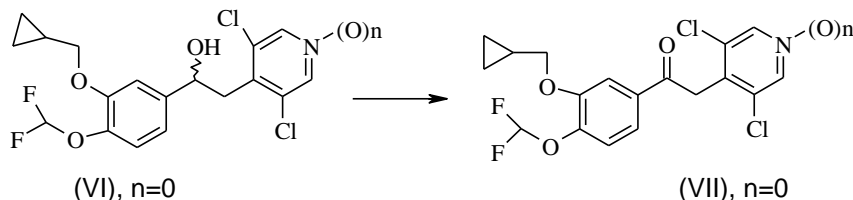
(III), де X є -NHSO₂Me та Z є -OMe, отримували як описано в WO 2010/08910, прикладі 18. Це (6,0 кг) та 18 л ТГФ завантажували в реактор. Окремо змішували 6,6 кг 35 % мас.част. натрій гідроксиду та 21 л очищеної води та переносили в реактор, і суміш нагрівали до 65 °C для відгонки всього ТГФ. Після завершення гідролітичної реакції лужний розчин повільно переносили в інший реактор, який містить розчин 24 л очищеної води та 7,2 кг 37 % мас.част. хлоридної кислоти, тримаючи температуру нижче 40 °C та перемішуючи протягом 15 хвилин. Отриману тверду речовину фільтрували та промивали 24 л води. Вологу тверду речовину (III) (16,6 кг вологого) знов завантажували в реактор разом з 60 л етилацетату, потім нагрівали для відгонки 30 л розчинника. Гептан 12,6 л завантажували в реактор, та суміш тримали при перемішуванні протягом 15-30 хвилин. Потім це охолоджували до 5 °C та тримали при перемішуванні протягом 2 год. Отриману тверду речовину фільтрували, та реактор і корж промивали 12 л гептану. Вологу тверду речовину сушили під вакуумом у стаціонарній лотковій сушарці. Отримували 6235 г білу тверду речовину (93,9 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 12,85 (br. s., 1 H), 9,03 (s, 1 H), 7,40-7,71 (m, 2 H), 7,35 (d, J=8,16 Гц, 1 H), 3,91 (d, J=6,84 Гц, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 1,11-1,42 (m, 1 H), 0,50-0,67 (m, 2 H), 0,18-0,41 (m, 2 H).

Приклад 2

Отримання 1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)етанону (інтермедіату (VII), n=0)

Інтермедіат (VI), де n = 0, отримували згідно із процедурою отримання, описаною в WO 2010/089107, прикладі 1.



Альтернативні процедури отримання інтермедіату (VII), n=0:

Процедура з MnO₂

5 кг (VI), де n = 0, розчиняли в 30 л толуолу в реакторі; в органічну суміш додавали 3,15 кг активованого MnO₂, та суспензію нагрівали для дефлегмації протягом 3 год. Суміш охолоджували до 50 °C, та MnO₂ відфільтровували через прокладку із целіту. Органічний розчин завантажували в реактор, та толуол відганяли до 3 залишкових об'ємів. Додавали в реактор 20 л 2-пропанолу та знов концентрували до 2 залишкових об'ємів, щоб видалити повну кількість толуолу. Потім завантажували 20 л 2-пропанолу, та розчинник частково видаляли відгонкою до 4 залишкових об'ємів у реакторі. Суспензію охолоджували та тримали при перемішуванні при 10 °C протягом ночі. Тверду речовину фільтрували та вологу тверду речовину сушили у вакуумній печі при T=50 °C протягом 12 год., отримуючи білу тверду речовину (4,12 кг, 82,8 % вихід).

Характеристику продукту описано в WO 2009018909, прикладі 2 (інтермедіат 1b).

Процедура Swern

Триетиламін (4,5 мл, 32 ммол) додавали краплями до спиртового розчину (VI), де n = 0, (5,0 г, 12,4 ммол) у ДМСО (15 мл), перемішуючи при 25 °C. Комплекс піридин.SO₃ (5,0 г, 31 ммол) додавали поміркованими порціями приблизно протягом 1 год., щоб внутрішня температура зразка не піднімалась вище 35 °C. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год., а потім гасили водою (60 мл) та 10 % водним розчином H₂SO₄ 10 % (10 мл). Отриману суміш перемішували при 25 °C, та тверду речовину відфільтровували відфільтровували й висушували при 50 °C під зниженим тиском, що дало 4,6 г (92 % вихід) чистого кетону (VII) як безбарвної твердої речовини.

Процедура з IBX

(VI), де n = 0, (1,0 г, 2,5 ммол), додавали в одній порції до суспензії 2-іодоксибензойної кислоти (IBX) (0,9 г, 3,2 ммол), отриманої згідно з літературою (JOC 1999 стр 4537), у ДМСО (5 мл), та отриману суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год., та потім – при 50 °C протягом 2 год. Реакцію гасили 10 % водним розчином калій карбонату (40 мл) після нагрівання до 25 °C, та тверду речовину відфільтровували відфільтровували, що дало кетон (VII) з кількісним виходом.

Процедура з sIBX®

sIBX®, який є в продажу ("Stabilized IBX", біла порошкова композиція IBX, яка містить суміш бензойної кислоти (22 %), ізофталевої кислоти (29 %) та о-іодоксибензойної кислоти (49 %) від

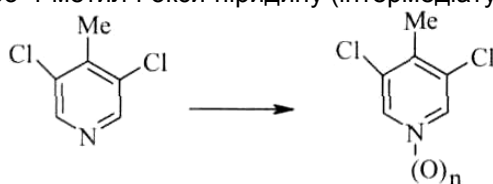
SIMAFEX) (2,0 г, 3,2 ммол), додавали в одній порції до розчину (VI), де $n = 0$ (1,0 г, 2,5 ммол), в ацетоні (15 мл) при 25 °С, отриману суміш піддавали дефлегмації протягом 2,5 год., охолоджували до 25 °С, а потім гасили 10 % водним. розчином натрій сульфату (10 мл) та 10 % водним. розчином калій карбонату (40 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 0,5 год., та
 5 тверду речовину відфільтровували відфільтровували, що дало кетон (VII), де $n = 0$, з кількісним виходом.

Процедура з DMP

Періодинан Дес-Мартіні (DMP) (1,3 г, 0,31 ммол) додавали в одній порції до спиртового розчину (VI), де $n = 0$ (1,0 г, 2,5 ммол), в ацетоні (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 25-30 °С протягом 1 год. та гасили 10 % водним розчином натрій метагідрогенсульфіту (10 мл) та 15 % водним. розчином калій карбонату (30 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 0,5 год. та тверду речовину відфільтровували відфільтровували, що дало (VII), де $n = 0$, з кількісним виходом.

Приклад 2А

Отримання 3,5-дихлоро-4-метил-І-окси-піридину (інтермедіату А)

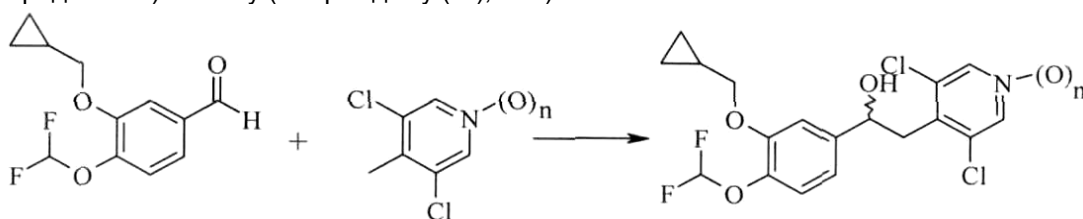


Інтермедіат А, $n=1$

3,5-Дихлоро-4-метил-піридин (0,5 г, 3,08 ммол) та Охоне ® (1,5 г, 4,62 ммол) суспендували в суміші 8:3 метанолу та води (5,5 мл) у 25 мл колбі. Суспензію перемішували та нагрівали до 55 °С протягом 10-15 годин. Розчинник видаляли під зниженим тиском, та отриману сиру тверду речовину суспендували при перемішуванні в гарячому толуолі (80 °С) протягом 20 хвилин. Гетерогенний гарячий розчин потім фільтрували, та маточні розчини охолоджували до кімнатної температури, отримуючи створення твердого осаду. Чистий продукт отримували як білу тверду речовину після перемішування при 0-5 °С протягом 30 хвилин та фільтрували (0,43 г, 78 % вихід).

Приклад 2В

Отримання (R/S)-1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-І-окси-піридин-4-іл)етанолу (інтермедіату (VI), $n=1$)



Інтермедіат В

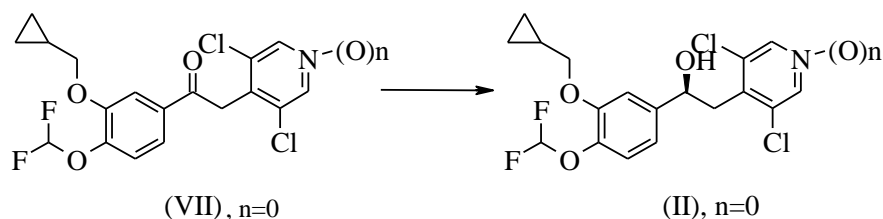
Інтермедіат А, $n=1$

(VI), $n=1$

У три 50 мл колби під атмосферою азоту додавали інтермедіат А (0,4 г, 2,25 ммол) та інтермедіат В (0,78 г, 3,22 ммол), та розчиняли у сухому ТГФ (5 мл). Перемішуваний розчин охолоджували до -35 °С. Поміркованими порціями додавали до розчину калій трет-бутилат (0,3 г, 2,67 ммол) за 10 хвилин. Через 60 хвилин реакції при -35 °С розчин гасили 25 % водним розчином NH_4Cl (10 мл). До суспензії додавали EtOAc (8 мл) і воду (8 мл), та перемішували, фази відокремлювали, та органічну фазу екстрагували й промивали 5 % водним розчином NaCl (10 мл). Органічний розчинник потім підсушували на Na_2SO_4 та видаляли під зниженим тиском, отримуючи сиру білу тверду речовину. Її кристалізували з гарячого толуолу, отримуючи білу тверду речовину (0,40 г, 42 % вихід).

Приклад 3

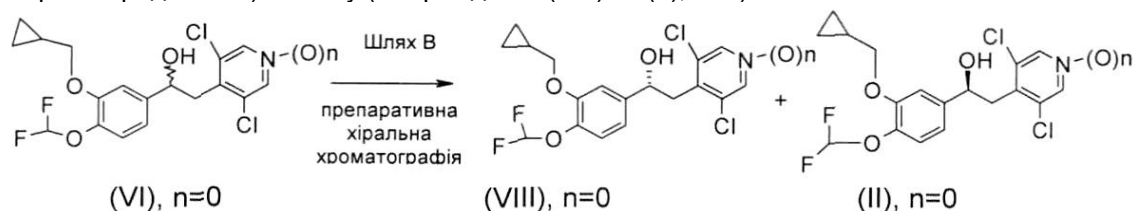
Отримання (R)-1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоропіридин-4-іл)етанолу (інтермедіату (II), $n=0$)



2,40 кг (VII), де $n = 0$, розчиняли в 23 л толуолу в реакторі. Реактор дегазували азотом. Патентований ліганд Solvias SL-N004-1 та $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ розміщували в 2 л посудині Шленка та сушили й дегазували, завантажували толуолом (1,2 л). Суміш нагрівали до 80°C протягом 1 год., потім дозволяли досягати кімнатної температури. Потім до реактору додавали розчин каталізатору та 298 мл дегазованого водного розчину $0,5\text{ M NaOH}$. Реактор закривали та дегазували азотом та розміщували під воднем 10 бар. Суміш нагрівали до 35°C при постійному тиску 10 бар. Через 19 год. загального часу реакції нагрівач відключали. Реактор охолоджували до кімнатної температури, та водний шар видаляли. Органічну фазу промивали двічі $0,5\text{ л}$ води; водну фазу екстрагували з 1 л толуолу, яку додавали до органічної фази. Знебарвлений карбон 240 г (Norit CAP Super) додавали до розчину толуолу, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Карбон відфільтровували, та корж фільтру промивали етилацетатом $1,5\text{ л}$. Жовтуватий розчин концентрували до сухого стану при зниженому тиску др. виходу $2,38\text{ кг}$ сирого вологого матеріалу. Його розчиняли у $1,5\text{ л}$ ізопропілацетату при 60°C при перемішуванні, додавали 9 л попередньо нагрітого гептану (50°C), та суміш перемішували при 60°C . Розчин засівали кристалами та повільно охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом ночі, потім суміш охолоджували до 0°C протягом 1 год. Тверду речовину фільтрували та сушили. Вихід дорівнював $2,1\text{ кг}$ (87% вихід, $95,0\%$ помилки в припустимих межах).

Приклад 4

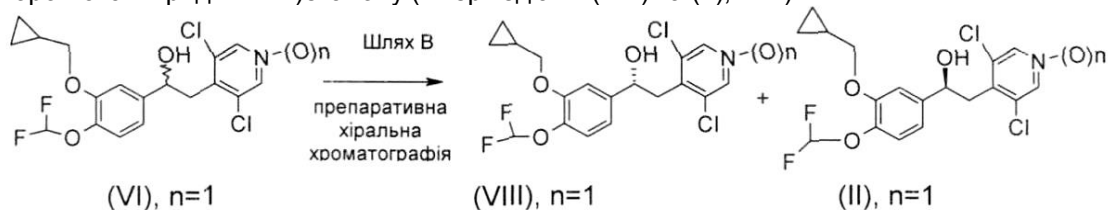
Відокремлення (R)-1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)етанолу та (S)-1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси) феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)етанолу (інтермедіатів (VIII) та (II), $n=0$)



Хроматографічне відокремлення робили на 3000 г (VI), де $n = 0$, застосовуючи колонку Chiralpak IC $20\text{ мкм} - 250 \times 76\text{ мм}$ та дихлорометан/етанол $95/5$ об'ємна частка як мобільну фазу. Розчин рацемічної (VI) завантажували до верху хіральної колонки для кількох проходів, та елюйовані фракції відокремлених енантіомерів збирали на виході з колонки. Кристалізували (II) з концентрованої елюйованої суміші DCM/EtOH в етанолі. Отримували 1440 г (48% вихід) бажаного енантіомеру (II), де $n = 0$, із чистотою ВЕРХ $>99,5\%$ та чистотою хіральної ВЕРХ $>99,5\%$. Також отримували 1470 г (49% вихід) іншого енантіомеру (VIII), де $n = 0$, із чистотою ВЕРХ $>99\%$ та чистотою хіральної ВЕРХ $>99\%$.

Приклад 4А

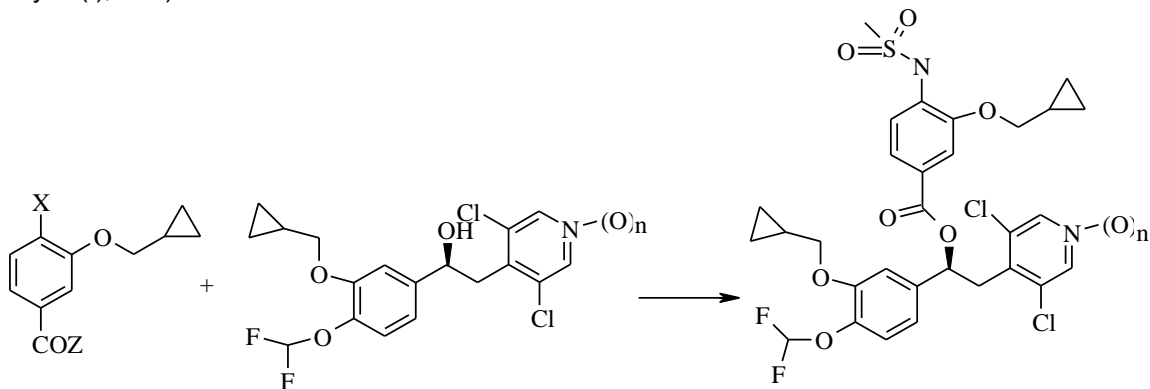
Відокремлення (R)-1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)етанолу та (S)-1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси) феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)етанолу (інтермедіатів (VIII) та (II), $n=1$)



Аналогічно щодо прикладу 4 хроматографічне відокремлення, застосовуючи колонку Chiralpak IC $20\text{ мкм} - 250 \times 76\text{ мм}$ та метанол як мобільну фазу, можна здійснювати на розчині рацемічної (VI), де $n = 1$, для отримання бажаного енантіомеру (II), де $n = 1$, з високою чистотою ВЕРХ та чистотою хіральної ВЕРХ. Також можна отримувати інший енантіомер (VIII), де $n = 1$, з високою чистотою ВЕРХ та чистотою хіральної ВЕРХ.

Приклад 5

Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламінобензойної кислоти-1-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)-етил-естер (сполуки (I), n=0)



(III), X=-NHSO₂Me, Z=-OH (II), n=0

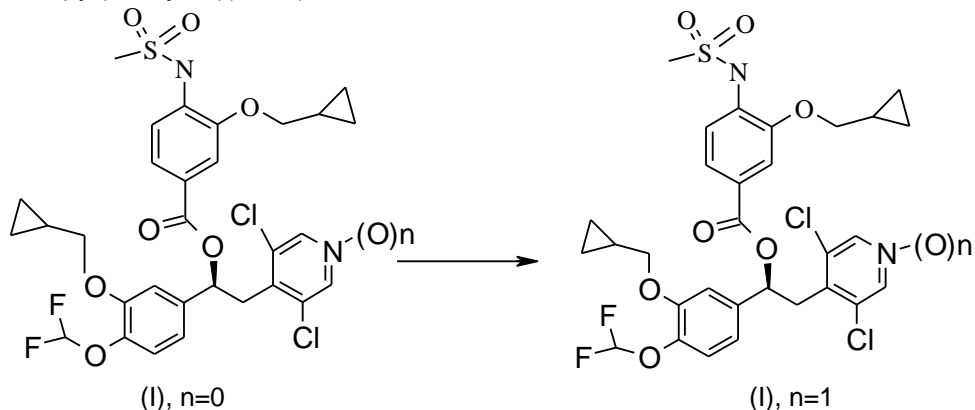
(I), n=0

- 5 75 г (III), де X є -NHSO₂Me та Z є -OH, суспендували в 750 мл DCM; додавали поміркованими порціями 42,5 г N, N-карбонілдіімідазолу, та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Додавали 375 мл толуолу, а потім – 85 г (II), де n - 0, та суміш нагрівали при дефлегмації. DCM видаляли перегонкою, потім суспензію перемішували при 100 °C протягом ночі. Отриманий розчин охолоджували до 40 °C, додавали
- 10 500 мл етилацетату та промивали розчином NaHCO₃ та розсоллом. Продукт відокремлювали кристалізацією з етилацетату/гептану, та перекристалізовували з тієї ж суміші розчинників для отримання білої твердої речовини (вилучено 129 г, 73 % вихід).

Характеристику продукту описано в WO 2010089107 прикладу 15.

Приклад 6

- 15 Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламінобензойної кислоти-1-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етил-естеру (сполуки (I), n=1)



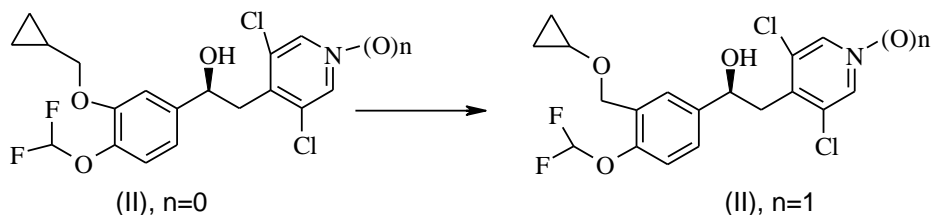
Процедура з H₂O₂/оцтовою кислотою

- 20 73 г (I), де n - 0, завантажували в колбу, а потім – 150 мл толуолу та 290 мл оцтової кислоти та 75 мл 35 % H₂O₂, та суміш нагрівали до 80 °C протягом 8 год. Суміш охолоджували до 50 °C, додавали 750 мл етилацетату, та водну фазу видаляли; органічну фазу промивали водою та 10 % водним розчином NaHCO₃ до лужного pH, та розчинник видаляли перегонкою. Сирий матеріал очищували кристалізацією з 375 мл етилацетату та 225 мл н-гептану та сушили у стаціонарній лотковій сушарці для отримання білої твердої речовини (вилучено 65,1 г, 87,1 %
- 25 вихід).

Характеристику продукту описано в WO 2010089107 прикладу 17.

Приклад 7

Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-дифлуорометоксифеніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етанолу (інтермедіату (II), n=1)



Процедура з H_2O_2 /оцтовою кислотою

490 г (II), де $n = 0$, завантажували в реактор разом з 1960 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівали до 50 °C потім поступово додавали 980 мл гідроген-пероксиду 30-35 % у воді, та суміш тримали при перемішуванні при тій же температурі протягом 16 год. Повільно додавали 2000 мл очищеної води, та (II), де $n=1$, осаджували як тверду речовину. Кашку охолоджували до 10 °C та тримали при перемішуванні протягом 3 год. Потім тверду речовину відфільтровували, відфільтровували, та отримане тверду речовину відфільтровували промивали 1000 мл води. Вологу тверду речовину (II), де $n = 1$, знов суспендували в 2000 мл води протягом 2 год. та у 2000 мл діізопропілетеру протягом 3 год. Вологу тверду речовину сушили під вакуумом. Отримували 433 г білої твердої речовини (85 % вихід).

Характеристику продукту описано в WO 2010089107 прикладу 7.

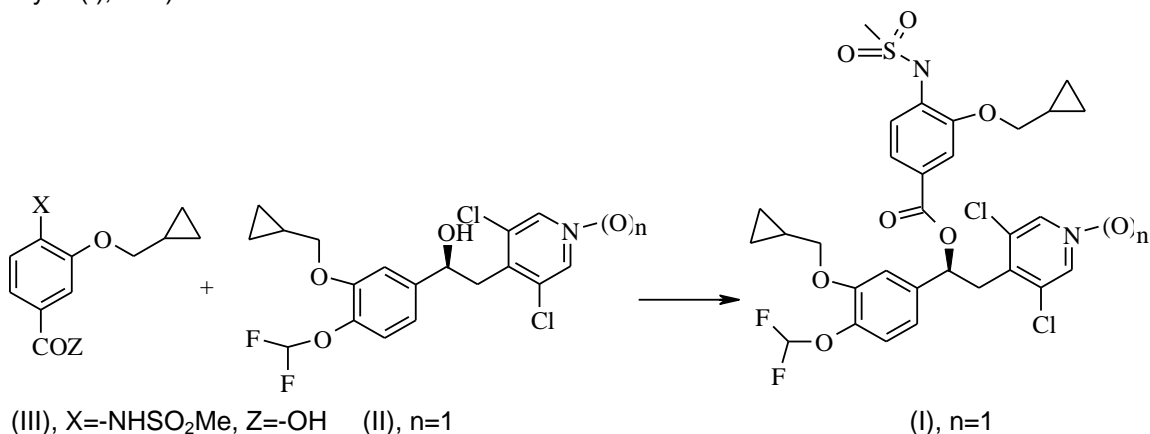
Процедура з Oxone®

456 г Oxone® ($\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$) та 1,2 л води додавали в реактор, та суміш перемішували при кімнатній температурі. Додавали 400 г (II), де $n = 0$, і 3,2 л метанолу, та суміш нагрівали до 70 °C протягом 3 год. Потім додавали 50 г Oxone®, та через 1,5 год. реакцію завершували. Спирт відганяли та додавали 4 л води та 2 л етилацетату при 50 °C. Водну фазу відкидали, та органічну фазу промивали 800 мл води та концентрували під вакуумом до 1,5 л. Додавали 4 л толуолу, та суміш концентрували під вакуумом до 2,5 л, що ініціювало осадження білого продукту. Суспензію охолоджували до 10 °C та тримали при перемішуванні протягом 1,5 год. Отримане тверду речовину фільтрували та промивали 800 мл толуолу. Вологу тверду речовину сушили під вакуумом у стаціонарній лотковій сушарці. Отримували 288 г білу тверду речовину (72 % вихід).

Характеристику продукту описано в WO 2010089107 прикладу 7.

Приклад 8

Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламінобензойної кислоти-1-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етил-естеру (сполуки (I), n=1)



100 г (III), де X є NHSO_2Me і Z є $-\text{OH}$, та 1 л етилацетату завантажували в реактор. Поміркованими порціями додавали 57 г карбонілдіімідазолу при перемішуванні при 40 °С, потім суміш перемішували протягом 60 хвил.. Додавали 123 г (II), де $n=1$, та 3,7 мл 1,8-дізабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену, та суміш нагрівали до 75 °С приблизно 4 год. Органічний розчин промивали 500 мл 1M HCl у воді, 500 мл 5 % водного розчину NaHCO_3 та 500 мл 10 % водного розчину NaCl. Органічну суміш нагрівали до 70 °С під вакуумом та концентрували до 600 мл. Суміш охолоджували до 50 °С та додавали 300 мл н-гептану. Розчин затравлювали кристалами, охолоджували до 5 °С та тримали при перемішуванні протягом 1,5 год. Отримане тверду речовину відфільтровували відфільтровували та сушили під вакуумом. Отримували 168 г сирової твердої речовини (82 % вихід).

Характеристику продукту описано в WO 2010089107 прикладу 17.

Приклад 9

Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламіно-бензойної кислоти 1-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етил-естеру (сполуки (I), n - 1) – сольватованого з етанолу

Розчин сирової сполуки (I), де n - 1, завантажували у 1 л реактор. Додавали DCM (90 мл) та EtOH (300 мл), білу суспензію перемішували та нагрівали при дефлегмації др. повного розчинення. Відганяли DCM, починало осаджуватися біле тверду речовину відфільтровували. Потім етаноловий розчин концентрували до 6-7 об'ємів відокремленої частини EtOH, тоді охолоджували до 0-5 °C та перемішували протягом 120 хвилин. Отримане тверду речовину фільтрували та промивали 30 мл EtOH. Вологу тверду речовину сушили під вакуумом у стаціонарній лотковій сушарці. Отримували 28,55 г білу тверду речовину (95 % вихід).

Сполуку формули (I), де n - 1, отриману як сольват згідно із прикладом 9, досліджували для визначення температури плавлення диференційною сканувальною калориметрією (ДСК), спектроскопією комбінаційного розсіювання для спостереження вібраційних, ротаційних та низькочастотних способів та діаграмою рентгенівської дифракції на порошку (XRPD).

Її охарактеризовано наступним:

інтервал плавлення 87°-101 °C, визначений ДСК при швидкості сканування 10 °C/хвил.;

діаграма рентгенівської дифракції на порошку, описана наступними піками XRPD (Bruker D8 Advance con Xray Diffraction Tube type KFL CuKα2): 7,45; 7,87; 8,51; 10,12; 10,28; 12,66; 13,29; 13,45; 14,95; 16,14; 16,34; 17,05; 17,74; 18,05; 18,48; 18,88; 19,05; 19,33; 19,85; 20,18; 20,65; 21,3; 22,96; 23,55; 23,87; 24,41; 24,66; 24,88; 25,62; 25,82; 26,45; 28,12 та 28,53±0,2 градуси /2 тета.

Приклад 10

Кристалізація сполуки (I), де n - 1, - форма А

Процедура з етилацетату/гептану

5 г сирової (I), де n - 1, завантажували в реактор разом з 30 мл етилацетату, та суспензію перемішували поки нагрівали 75 °C до повного розчинення твердої речовини. Додавали 15 мл n-гептану та розчин дозволяли досягати кімнатної температури. Суспензію охолоджували до 5 °C протягом 2 год., фільтрували та сушили під вакуумом. Отримували білу тверду речовину, так звану форму А, (3,6 г, 72 % вихід).

Сполуку формули (I), де n - 1, отриману як форму А згідно із прикладом 10, досліджували для визначення температури плавлення диференційною сканувальною калориметрією (ДСК), спектроскопією комбінаційного розсіювання для спостереження вібраційних, ротаційних та низькочастотних способів, та діаграмою рентгенівської дифракції на порошку (XRPD).

Її охарактеризовано наступним:

інтервал плавлення 144°-147 °C, визначений ДСК при швидкості сканування 10 °C/хвил.;

діаграма рентгенівської дифракції на порошку, описана наступними піками XRPD (Bruker D8 Advance con Xray Diffraction Tube type KFL CuKα2): 7,48; 7,93; 10,15; 10,32; 12,72; 13,51; 16,18; 16,46; 18,08; 18,53; 18,94; 8,55; 17,79; 19,89; 19, 1; 20,2; 21,37; 22,96; 23,63; 24,87; 26,51; 28,09; 28,61 та 25,82±0,2 градуси /2 тета.

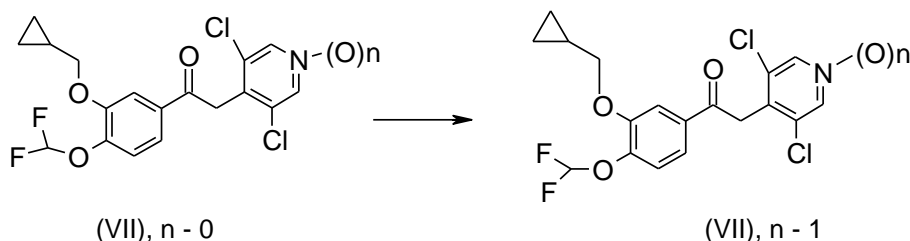
Процедура з ізопропілацетату

5 г сирової (I), де n - 1, завантажували у колбу з 20 мл ізопропілацетату, та суспензію нагрівали при дефлегмації до повного розчинення. Суміш охолоджували до 0 °C та перемішували протягом 2 год. Отримане тверду речовину фільтрували та промивали 10 мл ізопропілацетату. Вологу тверду речовину сушили під вакуумом. Отримували 4,05 г білої твердої речовини, кристалічної форми А, (81 % вихід).

Характеристику продукту описано в WO 2010089107 прикладу

Приклад 11

Окиснення інтермедіату (VII), n=0, до 1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)етанону (інтермедіату (VII), n=1)



Процедура з H₂O₂/Оцтовою кислотою

0,5 г (VII), де n - 0, завантажували в 50 мл колбу разом з 3 мл льодяної оцтової кислоти. Гомогенний розчин нагрівали до 50 °C потім поступово додавали 1 мл гідроген пероксиду 30-

35 % у воді, та суміш тримали при перемішуванні при тій же температурі протягом 21 год. Потім розчинник видаляли під зниженим тиском, та сиру тверду речовину відфільтровували очищали на хроматографічній колонці із градієнтом елюювання (гексан/EtOAc 85/15 до EtOAc 100 %), отримуючи чистий продукт як білу тверду речовину. (Вихід 50 %).

5 Процедура з Oxone®

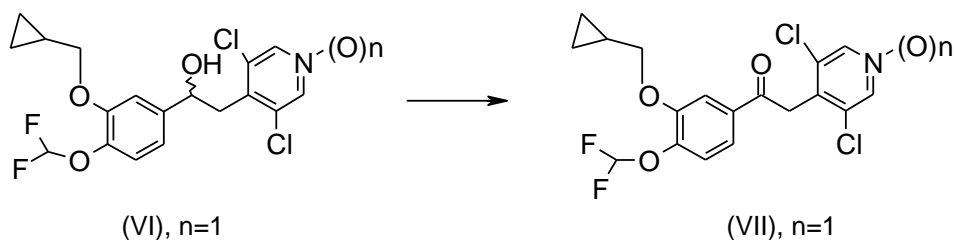
10 г (VII), де n = 0, завантажували в колбу разом з 11,44 г Oxone®, 80 мл метанолу та 30 мл води. Суміш нагрівали до 65 °C протягом 5 год. та при кімнатній температурі протягом 48 год. Спирт відганяли та додавали 50 мл води та 100 мл толуолу. Суміш нагрівали до повного розчинення твердої речовини, водну фазу відкидали та органічну фазу концентрували під вакуумом до 70 мл. Суспензію охолоджували до 0 °C та тримали при перемішуванні протягом 1,5 год. Отримане тверду речовину відфільтровували відфільтровували та сушили під вакуумом у стаціонарній лотковій сушарці. Отримували 6,7 г білу тверду речовину (60 % вихід).

Процедура з МСРВА

15 0,5 г (VII), де n = 0, розчиняли в 10 мл ТГФ. Додавали 0,34 г МСРВА (3-хлоропероксibenзойної кислоти, аналіз – 77 %), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Контролем ВЕРХ підтверджено майже повне перетворення. Розчин розподіляли між 100 мл етилацетату та 50 мл водного 5 % розчину калій гідрогенкарбонату. Органічну фазу промивали 50 мл лужного розчину та сушили під вакуумом. Сире очищували на прокладці діоксиду силіцію сумішшю етилацетату та дихлорометану як елюенту. Отримували 20 0,22 г (VII), де n=1 (42 % вихід).

Приклад 12

Окиснення інтермедіату (VI), n=1, до 1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)етанону (інтермедіату (VII), n=1)

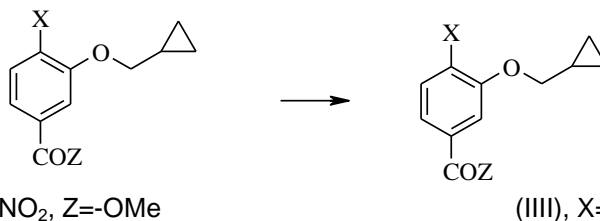


Процедура з DMP

25 Спирт (VI), де n = 1, (1,0 г, 2,38 ммол) суспендували в ацетоні (15 мл). Суспензію охолоджували при перемішуванні при 0-5 °C у льодяній бані. Потім додавали періодинан Дес-Мартині (1,4 г, 3,3 ммол) в одній порції. Реакція була екзотермічною, та через 1 год. досягала кімнатної температури. Через 20 год. завершену реакцію гасили 10 мл 10 % розчину водного натрій метагідрогенсульфіту та додавали 30 мл 15 % водного розчину калій карбонату. Суміш перемішували при 25 °C протягом 0,5 год., та тверду речовину фільтрували що дало кетон (VII), де n = 1, з кількісним виходом.

Приклад 13

Отримання 3-(циклопропілметокси)-4-нітробензойної кислоти (інтермедіату (III), X=-NO₂ та Z=-OH)

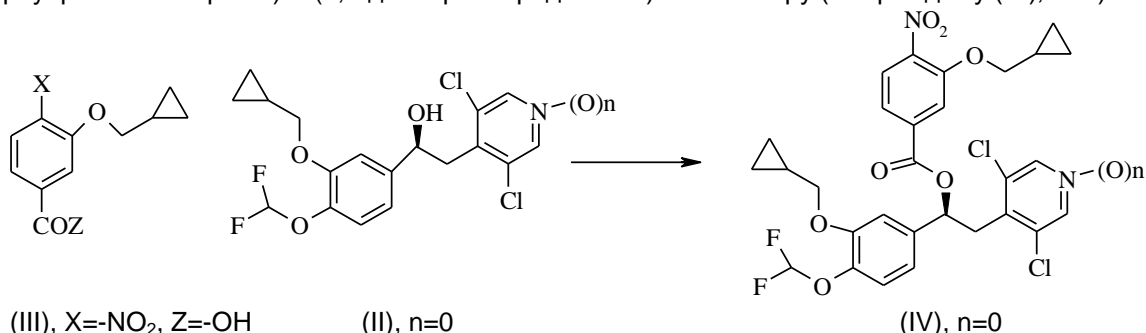


35 (III), де X є -NO₂ та Z є -OMe, отримували згідно із процедурою, описаною у WO 2010/089107 прикладу 18. Завантажували в реактор 550 г (III), де X є -NO₂ та Z є -OMe, а потім – 1,65 л ТГФ та 2,85 л 1 М водного розчину літій гідроксиду. Суміш нагрівали до 40 °C протягом 1,5 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали 4,4 л етилацетату, а потім – 240 мл 37 % водного розчину HCl. Водну фазу відкидали, та органічну фазу промивали двічі 2,75 л води та потім концентрували під вакуумом при 50 °C, додавали 1,65 л н-гептану при тій же температурі, та суспензію охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину відфільтровували відфільтровували та сушили у вакуумній лотковій сушарці, отримуючи 337 г (III), де X є -NO₂ та Z є -OH (73 % вихід).

Приклад 14

45 Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-нітробензойної кислоти-1-(3-циклопропіл метокси-4-

дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)-етил-естеру (інтермедіату (IV), n=0)

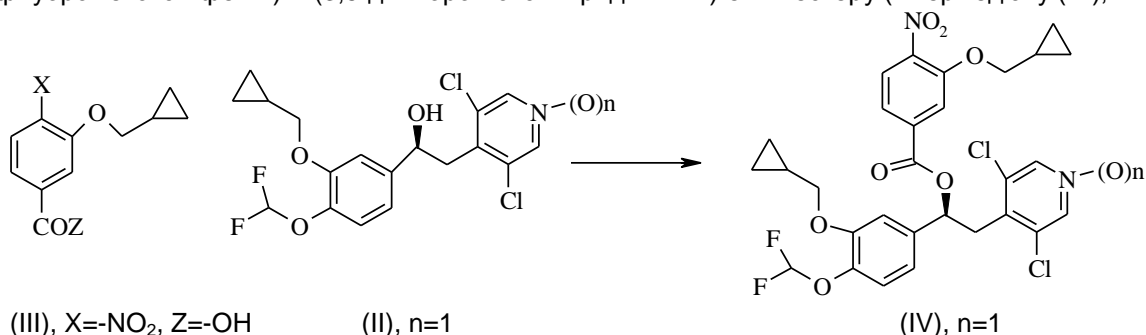


Інтермедіат (III), де X є -NO₂, Z є -OH (80 г, 0,34 мол, еталонний рівень) та (II), де n - 0, (109,1 г, 0,27 мол, 0,9 відповідно), EDC.HCl (193,9 г, 1,01 ммол, екв. 3 відповідно), DMAP (20,6 г, 0,17 мол, екв. 0,5) та ДМФ (400 мл, 5 об'єм.) змішували разом та нагрівали до 75 °C протягом ночі. Розчин розподіляли між водою та етилацетатом, органічну фазу промивали кислим та лужним водним розчином та концентрували під вакуумом. Сирий матеріал кристалізували з EtOH (1200 мл), ацетоном (100 мл). Отримували білу тверду речовину (101 г, 60 % вихід відповідно (VIII)).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 8,60 (s, 2 H), 7,97 (d, J=8,38 Гц, 1 H), 7,61-7,80 (m, 2 H), 7,18-7,32 (m, 2 H), 7,02-7,14 (m, 2 H), 6,27 (dd, J=9,70, 3,97 Гц, 1 H), 4,04-4,21 (m, 2 H), 3,89-4,02 (m, 2 H), 3,74 (dd, J=14,11, 9,70 Гц, 1 H), 3,45 (dd, J=13,89, 4,19 Гц, 1 H), 1,10-1,30 (m, 2 H), 0,49-0,65 (m, 4 H), 0,36 (qd, J=5,44, 5,29 Гц, 4 H).

Приклад 15

Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-нітробензойної кислоти-1-(3-циклопропіл метокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етил-естеру (інтермедіату (IV), n=1)

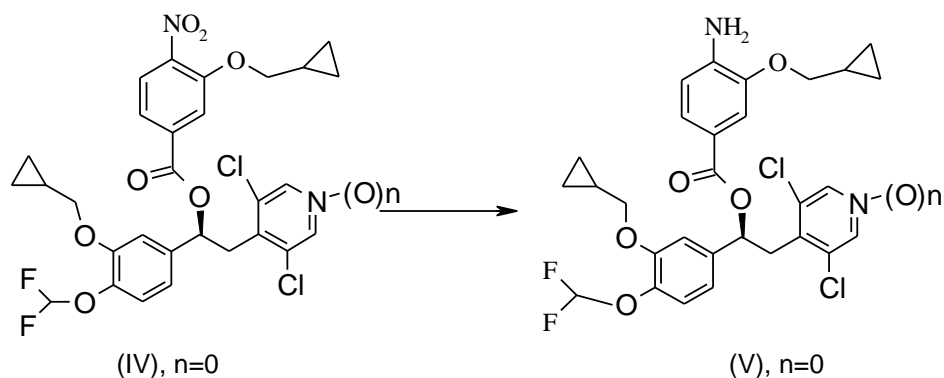


(III), де X є -NO₂ та Z є -OH (80 г, 0,34 мол, еталонний рівень), (II), де n - 1, (113,9 г, 0,27 мол, 0,9 відповідно), EDC.HCl (193,9 г, 1,01 ммол, екв. 3), DMAP (20,6 г, 0,17 мол, екв. 0,5) та ДМФ (400 мл, 5 об'єм.) змішували разом та нагрівали до 100 °C протягом ночі. Розчин розподіляли між водою та етилацетатом, органічну фазу промивали кислим та лужним водним розчином і концентрували під вакуумом. Сирий матеріал кристалізували з EtOH (600 мл), ацетон (200 мл) та гептаном (200 мл). Отримували білу тверду речовину (71 г, 41 % вихід стосовно інтермедіату (II), де є 1).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 8,56 (s, 2 H), 7,97 (d, J=8,38 Гц, 1 H), 7,62-7,83 (m, 2 H), 7,16-7,32 (m, 2 H), 7,04-7,14 (m, 2 H), 6,20 (dd, J=9,26, 4,41 Гц, 1 H), 4,11 (dd, J=7,06, 3,53 Гц, 2 H), 3,93 (d, J=6,62 Гц, 2 H), 3,62 (d, J=9,26 Гц, 1 H), 3,32 (d, J=9,26 Гц, 1 H), 1,17 - 1,26 (m, 2 H), 0,49-0,67 (m, 4 H), 0,24-0,43 (m, 4 H).

Приклад 16

Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-амінобензойної кислоти-1-(3-циклопропіл метокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)-етил-естеру (інтермедіату (V), X=NH₂ та n=0)



Процедура гідрогенізації

Реактор завантажували 2,5 г (IV), де n - 0, 119 мг каталізатору Pd/C та 25 мл етилацетату. Реактор потім герметизували та нагрівали при помірному перемішуванні до внутрішньої температури 40 °С. Реактор завантажували воднем при 4 бар. Після 4 год. перетворення було повним. Каталізатор видаляли фільтруванням та розчинник відганяли під зниженим тиском. Знов отримували 2,20 г продукту (90 % вихід).

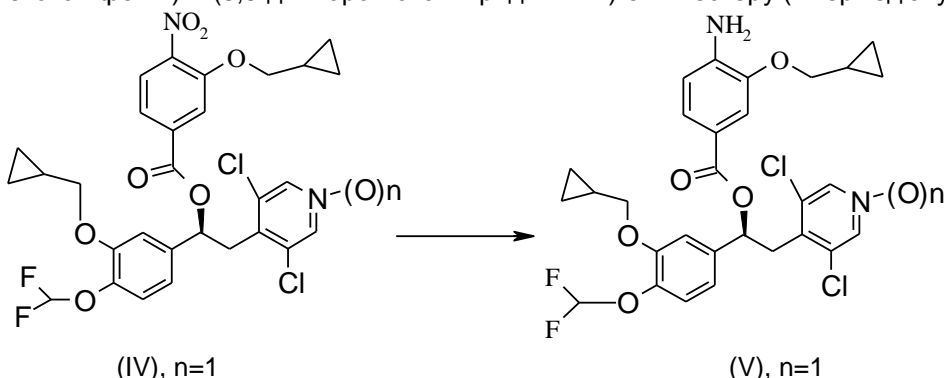
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,50 (s, 2 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 2 H), 7,10-7,19 (m, 1 H), 7,00-7,08 (m, 2 H), 6,58-6,68 (m, 1 H), 6,20-6,28 (m, 1 H), 4,11 (bs, 2 H), 3,78-3,92 (m, 4 H), 3,69-3,79 (m, 1 H), 3,30-3,37 (m, 1 H), 1,178 – 1,32 (m, 2 H), 0,58-0,71 (m, 4 H), 0,28-0,35 (m, 4 H).

Процедура з SnCl₂

2 г (IV), де n - 0, розчиняли в 20 мл ТГФ та додавали 4,34 г станум (II) хлориду дигідрату. Розчин перемішували при 80 °С протягом ночі. Розчин розподіляли між 100 мл етилацетату та 100 мл 5 % водного розчину KHCO₃. Суміш фільтрували для видалення осаджених солей, та водну фазу відкидали. Органічну фазу промивали KHCO₃ та розсол. Органічний розчинник видаляли під вакуумом, відокремлюючи (V), де n - 0, як жовту олію (1,84 г, 97 % вихід).

Приклад 17

Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-амінобензойної кислоти-1-(3-циклопропіл метокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етил-естеру (інтермедиату (V), n=1)



Процедура гідрогенізації

Реактор завантажували 400 мг (IV), де n=1, 8 мг каталізатору 1 % Pt/C та 4 мл етилацетату, герметизували та нагрівали при помірному перемішуванні до 60 °С, завантажували воднем при 4 бар, та перемішування продовжували протягом 4 год. Суміш фільтрували для видалення каталізатору та сушили під вакуумом.

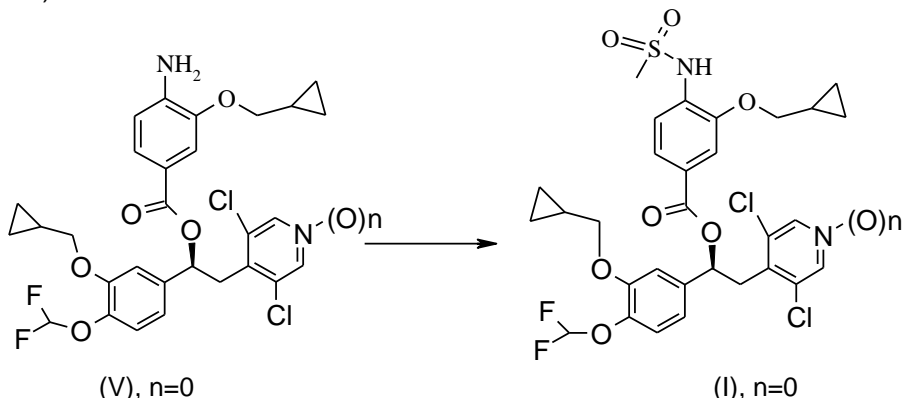
Процедура з SnCl₂

1 г (IV), де n=1 розчиняли в 10 мл ТГФ та додавали 1,06 г станум (II) хлориду дигідрату. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровували під вакуумом та додавали до сирого 10 мл етилацетату та 10 мл 1М водного розчину NaOH. Водну фазу відкидали та органічну фазу промивали 10 мл 10 % водного розчину NaCl. Органічний розчинник видаляли, та сире суспендували в діетилетері та перемішували до отримання твердої речовини; яку фільтрували, промивали 4 мл діетилетеру та сушили у стаціонарній лотковій сушарці. Отримували білу тверду речовину (0,68 г, 71,3 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,55 (s, 2 H), 7,40 (dd, J=8,38, 1,76 Гц, 1 H), 7,28 (d, J=1,76 Гц, 1 H), 7,15-7,21 (m, 2 H), 6,99-7,08 (m, 2 H), 6,64 (d, J=8,38 Гц, 1 H), 6,14 (dd, J=9,59, 4,30 Гц, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 3,88-3,96 (m, 2 H), 3,70-3,88 (m, 2 H), 3,55 (dd, J=14,11, 9,92 Гц, 1 H), 3,24-3,31 (m, 1 H), 1,11-1,34 (m, 2 H), 0,47-0,65 (m, 4 H), 0,19-0,41 (m, 4 H).

Приклад 18

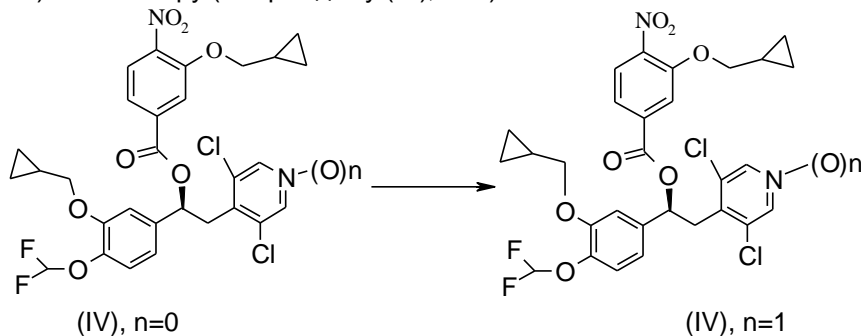
Отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-метансульфоніламіно-бензойної кислоти 1-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-піридин-4-іл)-етил-естеру (сполуки (I), n=0)



- 5 0,5 г (V), де n - 0, (0,84 ммол) розчиняли в DCM (7 мл) та TEA (0,17 мл, 1,26 ммол), потім повільно додавали метансульфоніл-хлорид (0,11 г, 0,93 мл), та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Потім реакцію гасили водою (20 мл), та органічний розчинник екстрагували та промивали 5 % водним розчином NaCl (10 мл). Розчинник видаляли, та сире очищали на хроматографічній колонці із градієнтом елюювання (гексан 100 % до
- 10 гексан/EtOAc 60/40), отримуючи чистий продукт як безбарвну олію (вихід 30 %).

Приклад 19

Окиснення інтермедіату (IV), де n - 0, для отримання (S)-3-циклопропілметокси-4-нітробензойної кислоти-1-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-(3,5-дихлоро-і-окси-піридин-4-іл)-етил-естеру (інтермедіату (IV), n=1)

15 Процедура з H₂O₂/оцтовою кислотою

- 0,5 г (IV), де n - 0, завантажували в 50 мл колбу з 3 мл льодяної оцтової кислоти. Розчин нагрівали до 55 °С, потім поступово додавали 1 мл гідроген пероксиду (35 %), та суміш тримали при перемішуванні при тій же температурі протягом 48 год. Додавали 5 мл води, продукт екстрагували етилацетатом, та органічний розчинник видаляли під зниженим тиском,
- 20 отримуючи продукт як жовту олію (вихід 74 %).

Процедура з Oxone®

- 0,3 г (IV), де n - 0, завантажували в 50 мл колбу, а потім – 2,4 мл метанолу, 1 мл води та 215 мг Oxone®. Суспензію перемішували при 55 °С протягом 48 год. та при 40 °С протягом 72 год. Метанол видаляли під зниженим тиском та додавали 5 мл етилацетату. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×5 мл), органічну фазу сушили під Na₂SO₄, та розчинник видаляли під зниженим тиском, отримуючи продукт як жовтувату олію (вихід 96 %).
- 25

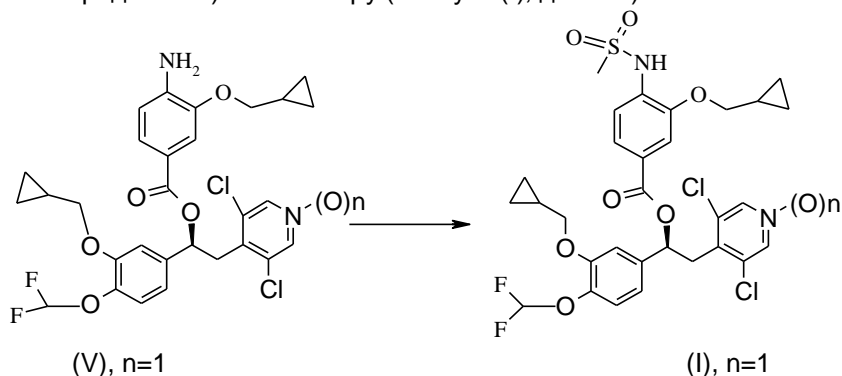
Процедура з MCPBA

- 0,5 г (IV), де n - 0, розчиняли в 10 мл ТГФ, додавали 0,22 г MCPBA (3-хлоропероксибензойної кислоти, аналіз – 77 %), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Контролем ВЕРХ підтверджено майже повне перетворення. Розчин розподіляли між 100 мл етилацетату та 50 мл водного 5 % розчину калій гідрогенкарбонату. Органічну фазу далі промивали 50 мл лужного розчину та сушили під вакуумом. Сире очищували на прокладці діоксиду силіцію сумішню етилацетату та дихлорометану як елюентом. Отримували 0,19 г (VII) (37 % вихід).
- 30

35 Приклад 20

Метансульфонілування (V), де n - 1, для отримання (S)-3-Циклопропілметокси-4-метансульфоніламінобензойної кислоти-1-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорометокси-феніл)-2-

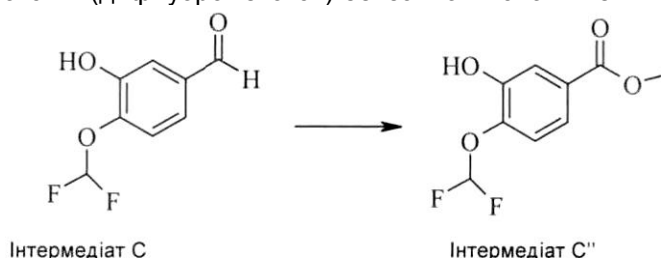
(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)-етил-естеру (сполуки (I), де n - 1)



0,2 г (V), де n - 1, (0,33 ммол) розчиняли в DCM (3 мл) та TEA (0,05 мл, 0,39 ммол), потім повільно додавали метансульфоніл-хлорид (0,045 г, 0,07 ммол), та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Потім реакцію гасили HCl 1N (10 мл), та органічний розчинник екстрагували та промивали 5 % водним розчином NaCl (10 мл). Розчинник видаляли, та сире очищали на хроматографічній колонці із градієнтом елювання (гексан/EtOAc 85/15 до EtOAc 100 %), отримуючи чистий продукт як безбарвну олію (вихід 30 %).

Приклад 21

Отримання 3-гідрокси-4-(дифлуорометокси)-бензойної кислоти метил-естеру



10

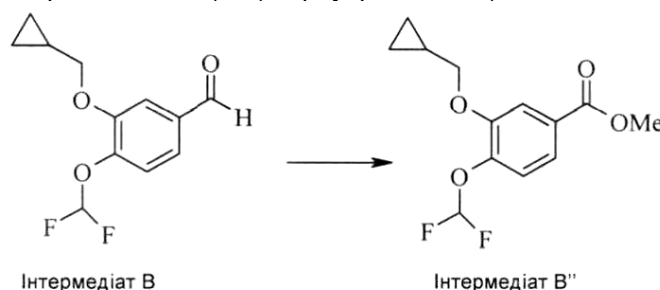
100 г 3-гідрокси-4-(дифлуорометокси)-бензальдегіду (0,53 мол) розчиняли в MeOH (600 мл), поміркованими порціями додавали твердий Oxone® (325 г, 1,06 мол) протягом 1 год., та розчин перемішували й нагрівали до 50-55 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували під вакуумом до 200 мл та додавали воду (1 л). Отриманий гетерогенний розчин перемішували при 50-55 °C, потім додавали толуол (500 мл), та двофазову суміш енергійно перемішували. Водну фазу відкидали та органічну один раз промивали водою (500 мл). Додавали активне деревне вугілля (10 г), та органічний розчин перемішували протягом 20 хвилин. Це фільтрували на прокладці із целіту, розчинник концентрували під вакуумом до 2-3 об'ємів, та отриманий розчин нагрівали до 80-90 °C. Повільно додавали n-гептан (400 мл). Суміш охолоджували до 0 °C, та суспензію перемішували при 0 °C протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували відфільтровували на лійці Бюхнера та промивали n-гептаном (100 мл). Отриману білу тверду речовину сушили під вакуумом при кімнатній температурі. (Вихід 70 %).

15

20

Приклад 22

Отримання 3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)-бензойної кислоти метил-естеру



25

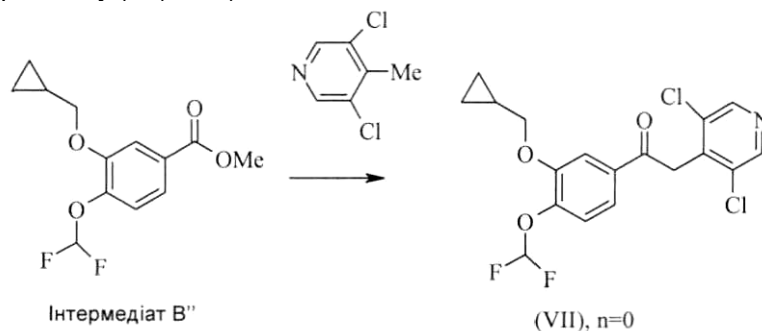
873 г 3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)-бензальдегіду (3,61 мол) розчиняли в MeOH (4,4 л), потім поміркованими порціями додавали тверду речовину відфільтровували Oxone® (1,86 кг, 6,06 мол) за 1 год., та розчин перемішували й нагрівали до 55-60 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували під вакуумом до 1,6 л та додавали воду (7 л). Отриманий гетерогенний розчин перемішували при 50-55 °C, потім додавали толуол (3 л), та двофазову суміш енергійно перемішували. Водну фазу відкидали та органічну один раз промивали водою

30

(3 л). Розчинник концентрували під вакуумом до 2-3 об'ємів, та отриманий розчин нагрівали до 80-90 °С. Повільно додавали н-гептан (5,5 л). Суміш охолоджували до -10 °С, та суспензію перемішували при -10 °С протягом ночі. Тверду речовину фільтрували на лійці Бюхнера та промивали н-гептаном (1 л). Отриману жовту тверду речовину сушили під вакуумом при кімнатній температурі. (Вихід 52 %).

Приклад 23

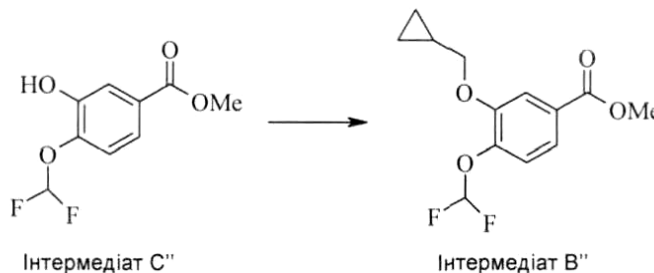
Отримання 1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-піридин-4-іл)етанону (інтермедіату (VII), n=0)



3-(Циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)-бензойної кислоти метил-естер (30 г, 0,11 мол) та 3,5-дихлоро-4-метил-піридин (21,4 г, 0,13 мол) завантажували в 1 л реактор та розчиняли в ТГФ (120 мл). Гомогенний розчин охолоджували до -10 °С при перемішуванні. Повільно за 30 хвилин додавали 1М розчин літій біс(триметил силіл)аміду в ТГФ (0,22 мол, 220 мл). Суміш перемішували при низькій температурі протягом 15-30 хвилин, потім гасили 10 % водним розчином HCl (250 мл) та нагрівали до кімнатної температури. Додавали етилацетат (300 мл), та двофазову суміш енергійно перемішували протягом 15-20 хвилин. Водну фазу знов екстрагували етилацетатом (150 мл). Поєднані органічні фази концентрували до 2 об'ємів. Додавали ізопропанол (240 мл), та розчин знов концентрували до 2-3 об'ємів. Додавали ізопропанол (150 мл), та розчин охолоджували до 0 °С, отримуючи осад блідої жовтої твердої речовини. Через 3 години тверду речовину фільтрували на лійці Бюхнера та промивали одним об'ємом холодного ізопропанолу. Отриману тверду речовину сушили під вакуумом при кімнатній температурі (Вихід 90,5 %).

Приклад 24

Отримання 3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)-бензойної кислоти метил-естеру

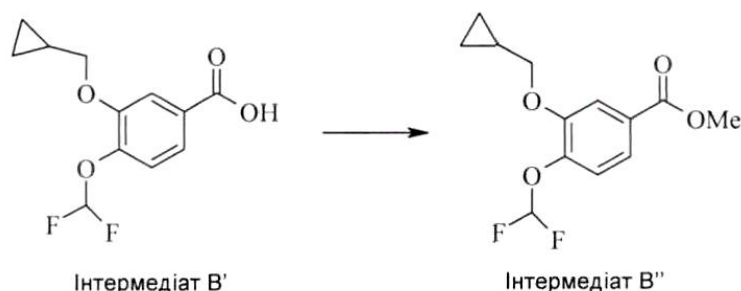


Процедура із ДМФ та калій аарбонатом

3-Гідрокси-4-(дифлуорометокси)-бензойної кислоти метил-естер (5 г, 22,9 ммол), K₂CO₃ (4,75 г, 34,4 ммол), NaI (0,34 г, 2,3 ммол) та бромо-метилциклопропан (3,7 г, 27,5 ммол) розчиняли в ДМФ (25 мл), та гетерогенну суміш перемішували та нагрівали при 80 °С протягом двох год. Суспензію охолоджували до кімнатної температури та додавали воду (50 мл) при перемішуванні. Гетерогенну суміш охолоджували до 0-5 °С протягом 60-90 хвилин, та тверду речовину фільтрували на лійці Гуча та промивали водою (50 мл). Отримали оранжеву тверду речовину. Її сушили під вакуумом при кімнатній температурі. (Вихід 95,8 %).

Приклад 25

Отримання 3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)-бензойної кислоти метил-естеру

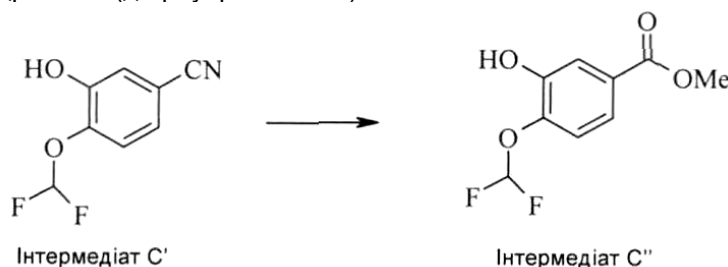


Процедура з DMA, калій карбонатом та MeI

3-(Циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)-бензойну кислоту (50 г, 193,6 ммол), та K_2CO_3 (28,1 г, 203,3 ммол), суспендували у DMA (400 мл), та суспензію нагрівали до 75-85 °С. Додавали розчин MeI (32,97 г, 232,0 ммол) у DMA (100 мл) через крапельну лійку протягом 1 год. При кінці додавання суспензію охолоджували до 0-5 °С, та додавали вода (500 мл) при перемішуванні. Створено білий твердий осад. Гетерогенну холодну суміш перемішували протягом 60-90 хвилин, та тверду речовину фільтрували на лійці Гуча та промивали водою (50 мл). Продукт отримували як білу тверду речовину. Її сушили під вакуумом при кімнатній температурі. (Вихід 98,1 %).

Приклад 26

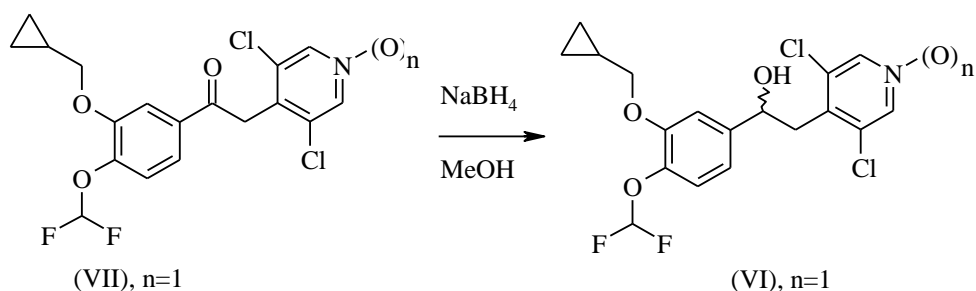
Отримання 3-гідрокси-4-(дифлуорометокси)-бензойної кислоти метил-естеру



У 50 мл колбі 3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)-бензонітрil (0,5 г, 2,7 ммол), розчиняли в MeOH (3 мл), та гомогенний розчин перемішували при кімнатній температурі. Повільно краплями додавали 91 % водний H_2SO_4 (1 мл), та розчин нагрівали при 50 °С протягом тижня. Розчин охолоджували до 0-5 °С, додавали воду (10 мл), та отриману суспензію перемішували при низькій температурі протягом 1 год. Суспензію фільтрували на лійці Гуча. Продукт отримували як білу тверду речовину (вихід 78 %).

Приклад 27

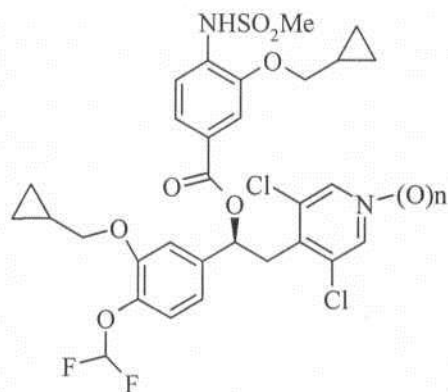
Отримання (R/S)-1-(3-(циклопропілметокси)-4-(дифлуорометокси)феніл)-2-(3,5-дихлоро-1-окси-піридин-4-іл)етанолу (інтермедіату (VI), n=1)



У 100 мл круглодонну колбу додавали суспендований у MeOH (10 мл) (VII), де n - 1, (0,2 г, 0,48 ммол), під атмосферою азоту, та охолоджували до 0-5 °С. Додавали $NaBH_4$ (18,0 мг, 0,48 ммол), та суспензію перемішували протягом 1,5 год. Реакцію гасили H_2O (25 мл) та нагрівали до кімнатної температури. Водний розчин екстрагували двічі етилацетатом (2×15 мл) та поєднані органічні фази сушили через Na_2SO_4 . Розчинник випаровували під зниженим тиском, отримуючи сире тверду речовину відфільтровували. Його розчиняли в гарячому толуолі (10 мл, 85-90 °С), та кристалізація з охолодженого до 0-5 °С розчину відбувалася протягом 2 год. Отримане тверду речовину фільтрували, промивали 10 мл толуолу та сушили під вакуумом у стаціонарній лотковій сушарці. Отримували 164,5 мг білу тверду речовину. (Вихід 81,6 %).

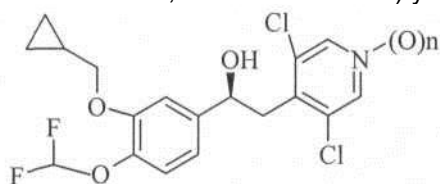
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сполуки формули (I)



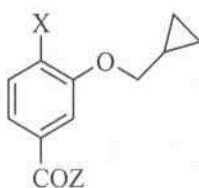
, (I)

5 в якій $n = 0$ або 1, який полягає в: а) уведенні сполуки формули (II)



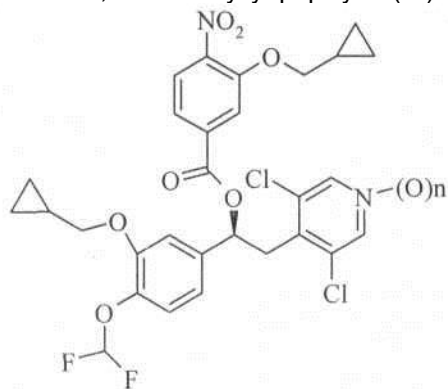
, (II)

в якій $n = 0$ або 1, у реакцію зі сполукою формули (III)



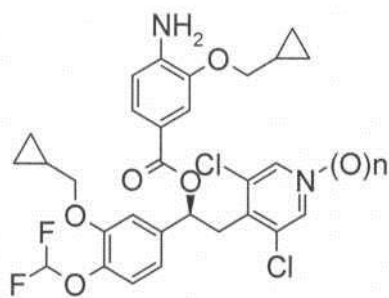
, (III)

10 в якій X вибрано з $-NHSO_2Me$ та $-NO_2$, та Z вибрано з $-OH$, хлору, бром, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6) алкоксилу, арилоксилу, арилалкоксилу, (C_1-C_6) алкілкарбонілоксилу, арилкарбонілоксилу та арил (C_1-C_6) алкілкарбонілоксилу, одержуючи сполуку формули (I), в якій $n = 0$ або 1, або сполуку формули (IV)



, (IV)

15 в якій n має вказані вище значення, та $X \in -NO_2$; та, якщо сполуку формули (IV) одержано в операції а):
b) відновленні сполуки до відповідної сполуки формули (V)



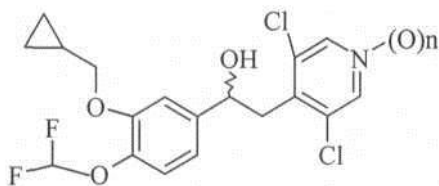
, (V)

в якій $n = 0$ або 1 , та уведенні її в реакцію з метансульфонілгалогенідом, з одержанням сполуки формули (I), в якій n має вказані вище значення;

та де сполуку формули (II) в операції а) одержано за будь-якою із альтернативних операцій с1) або с2):

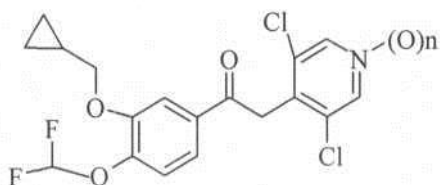
5

с1) окиснення сполуки формули (VI)



, (VI)

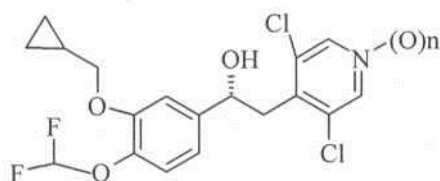
в якій $n = 0$ або 1 , з одержанням сполуки формули (VII)



, (VII)

10 в якій $n = 0$ або 1 , а потім стереоселективне відновлення її, з одержанням сполуки формули (II), в якій n має вказані вище значення; або

с2) хроматографічне відокремлення сполуки формули (VI), в якій $n = 0$ або 1 , з одержанням сполуки формули (II) та сполуки формули (VIII)

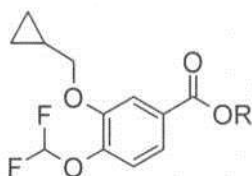


, (VIII)

15 де n має вказані вище значення;

та необов'язково окиснення сполуки формули (VIII), одержаної в операції с2), до відповідної сполуки формули (VII), яку потім відновлюють до сполуки формули (VI), в якій $n = 0$ або 1 , та обробляють хроматографічним відокремленням;

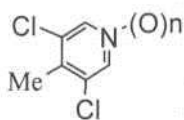
с3) реакція інтермедіату формули B''



20

Інтермедіат B''

з інтермедіатом формули D



Інтермедіат D

де R являє собою лінійний або розгалужений (C_1 - C_6)алкіл або арилалкіл та n має вищезгадані значення, з одержанням безпосередньо сполуки формули (VII), і в подальшому стереоселективно відновлюють її з одержанням сполуки формули (II), де n має вищезгадані значення;

та де всі сполуки формул (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII) або (VIII), в яких n - 1, з можливістю одержання окисненням відповідних сполук, в яких n - 0.

2. Спосіб за п. 1, який полягає в введенні в операції а) сполуки формули (II) у реакцію зі сполукою формули (III), в якій X є $-NHSO_2Me$.

3. Спосіб за п. 1, який полягає в введенні в операції а) сполуки формули (II) у реакцію зі сполукою формули (III), в якій X є $-NO_2$, з одержанням сполуки формули (IV), та в операції b) відновленні (IV) до відповідного амінопохідного формули (V), який потім вступає в реакцію з метансульфонілгалогенідом, з одержанням сполуки формули (I).

4. Спосіб за п. 1, який полягає в введенні в реакцію сполуки формули (II), одержаної в операції c1), окисненням сполуки формули (VI) до сполуки формули (VII) та стереоселективним відновленням цієї останньої сполуки до сполуки формули (II).

5. Спосіб за п. 1, який полягає в введенні в реакцію сполуки формули (II), одержаної в операції c2), хроматографічним відокремленням сполуки формули (VI), з одержанням сполуки формули (II) та сполуки формули (VIII).

6. Спосіб за п. 1, який полягає в окисненні сполуки формули (I), в якій n - 0.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3 для одержання сполуки формули (I) або формули (IV), який полягає в введенні сполуки формули (II) в реакцію зі сполукою формули (III), в якій Z є $-OH$, у присутності сполучувального реагенту, вибраного з DCC, CDI, HATU, HBTU, TBTU, DMTMM, COMU, EDCI, з або без HOBt, з або без органічної основи, подібної TEA, DIPEA, NMM, DBU, DBO, піридину та DMAP, у розчиннику, вибраному з групи, яка складається з диметилсульфоксиду, сульфолану, диметилформаміду, диметилацетаміду, N-метилпіролідону, толуолу, бензолу, ксилолу, ацетону, ізопропілкетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, ТГФ, діоксану, 2-метоксіетилетеру, діетилетеру, ізопропілетеру, т-бутилметилетеру, етилацетату, ізопропілацетату, ацетонітрилу, дихлорометану, хлороформу, хлорбензолу та їх сумішей.

8. Спосіб за п. 1 або 2, який застосовують з CDI та DBU в етилацетаті.

9. Спосіб за п. 1 або 3, який застосовують з EDCI та DMAP у ДМФ.

10. Спосіб за п. 1 або 3, в якому відновлення сполуки (IV) в операції b) здійснюють агентом відновлення, вибраним з групи, яка складається з гідрогену, циклогексادیєну, амонійформіату, мурашиної кислоти, феруму, станумдихлориду, стануму, нікельхлориду, нікелю, літійалюмінійгідриду, натрійалюмінійгідриду, літійборгідриду, натрійборгідриду, калійборгідриду та натрійгідрогенсульфіту.

11. Спосіб за п. 10, в якому агент відновлення вибрано з гідрогену, циклогексادیєну, амонійформіату та мурашиної кислоти, здійснюють в присутності каталізатора, вибраного з каталізатора на основі паладію, платини або нікелю або вибраного з групи, яка складається з паладію на карбоні, паладію сульфیدованого на карбоні, паладію на барійсульфаті, паладію на кальційкарбонаті, платини на карбоні.

12. Спосіб за п. 10, в якому агент відновлення - мурашину кислоту, застосовували в присутності аміаку або аміну, переважно триетиламіну, в розчиннику, вибраному з групи, яка складається з води, метанолу, етанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, т-бутанолу, диметилформаміду, диметилацетаміду, N-метилпіролідону, толуолу, бензолу, ксилолу, ТГФ, діоксану, 2-метоксіетилетеру, діетилетеру, ізопропілетеру, т-бутилметилетеру, етилацетату, ізопропілацетату, ацетонітрилу та їх сумішей.

13. Спосіб за п. 10, який здійснюють з гідрогеном, з паладієм 5 % на порошку активованого карбону, типу A103038, сульфидованому в етилацетаті.

14. Спосіб за п. 1 або 3, в якому реакцію сполуки (V) з метансульфонілгалогенідом здійснюють в присутності одного або більше розчинників, вибраних з толуолу, бензолу, ксилолу, тетрагідрофурану, діоксану, 2-метоксіетилетеру, діетилетеру, ізопропілетеру, т-бутилметилетеру, етилацетату, ізопропілацетату, ацетонітрилу, дихлорометану, хлороформу, хлорбензолу та їх сумішей, та основу переважно вибрано з групи, яка складається з натрійгідроксиду, натрійкарбонату, натрійгідрогенкарбонату, натрійгідриду, калійгідроксиду,

калійкарбонату, калійгідрогенкарбонату, літійгідроксиду, літійкарбонату, цезійгідроксиду, цезійкарбонату, цезійгідрогенкарбонату, TEA, DIPEA, NMM, DBO, піридину та DMAP, та де у випадку піридину, застосованого з надлишком, можна уникати інших розчинників.

15. Спосіб за п. 1 або 4, в якому окиснення сполуки (VI), одержуючи сполуку (VII), здійснюють в присутності засобу окиснення, вибраного з оксиду металу, як-то MnO_2 , гіпервалентного йоду, як-то 2-йодоксибензойна кислота (IBX) або періодинан Десса-Мартіна, оксидантів, базованих на диметилсульфоксиді (Swern), як-то комплекс сульфур-триоксид-піридин, у розчиннику, вибраному з групи, яка складається з води, диметилформаміду, диметилацетаміду, N-метилпіролідону, диметилсульфоксиду, сульфолану, толуолу, бензолу, ксилолу, ацетону, ізопропілкетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, етилацетату, ізопропілацетату, ацетонітрилу, дихлорометану, ТГФ, діоксану та їх сумішей.

16. Спосіб за п. 1 або 4, в якому стереоселективне відновлення сполуки (VII) до сполуки (II) здійснюють з агентом відновлення, вибраним з гідрогену, у присутності хірального комплексу важкого металу, створеного заздалегідь або одержаного в процесі, де утворення в процесі може відбуватися уведенням Ru-, Rh- або Ir-комплексу, як-то $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $[\text{Ru}(\text{п-цимен})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{RhCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ або $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$, в реакцію із хіральним лігандом, як-то SL-N004-1 ((R)-4-трет-бутил-2-[(R)-2-(бис(1-феніл)фосфіно)фероцен-1-іл]оксазолін), SL-N003-1 ((R)-4-ізопропіл-2-[(R)-2-(дифенілфосфіно)-фероцен-1-іл]оксазолін), (S,S)-Ts-DPEN ((1S,2S)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенілетилендіамін), (S,S)-Ms-DPEN ((1S,2S)-(-)-N-мезил-1,2-дифенілетилендіамін), (R)-DAIPEN ((2R)-(-)-1,1-бис(4-метоксифеніл)-3-метил-1,2-бутандіамін), (1R, 2S)-1-аміно-2-інданол.

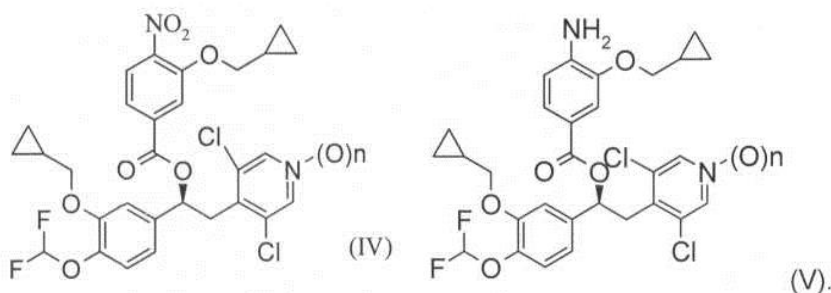
17. Спосіб за п. 16, в якому стереоселективне відновлення здійснюють в присутності основи, вибраної з групи, яка складається з натрійгідроксиду, натрійкарбонату, натрій- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголятів, натрійгідрогенкарбонату, натрійгідриду, калійгідроксиду, калійкарбонату, калій- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголятів, калійгідрогенкарбонату, літійгідроксиду, літійкарбонату, літій- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоголятів, цезійгідроксиду, цезійкарбонату, цезійгідрогенкарбонату, триетиламіну, піридину та 4-диметиламінопіридину.

18. Спосіб за п. 1 або 4, в якому стереоселективне відновлення здійснюють в присутності засобу відновлення, вибраного з хірального комплексу борану, як-то діізопінокамфеїлборан (наприклад, алілдіізопінокамфеїлборан, хлородіізопінокамфеїлборан, діізопінокамфеїлметоксилборан) або оксазаборолідини (наприклад, 2-метил-CBS-оксазаборолідин, 2-бутил-CBS-оксазаборолідин, о-толіл-CBS-оксазаборолідин, де CBS означає каталізатор оксазаборолідину Corey-Bakshi-Shibata).

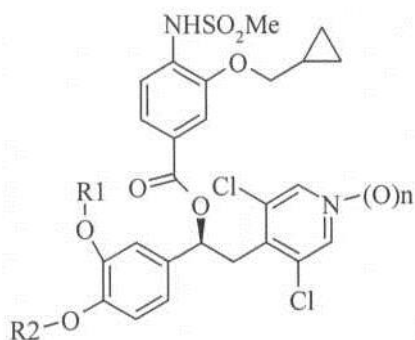
19. Спосіб за п. 16, в якому стереоселективне відновлення здійснюють у розчиннику, вибраному з групи, яка складається з води, метанолу, етанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, т-бутанолу, диметилформаміду, диметилацетаміду, N-метилпіролідону, толуолу, бензолу, ксилолу, ТГФ, діоксану, 2-метоксіетилетеру, діетилетеру, ізопропілетеру, т-бутилметилетеру, етилацетату, ізопропілацетату, ацетонітрилу та їх сумішей.

20. Спосіб за п. 1 або 4, в якому стереоселективне відновлення здійснюють з комплексом, утвореним в процесі уведення в реакцію $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ та хірального ліганду SL-N004-1, у толуолі та в присутності водного натрійгідроксиду.

21. Інтермедіат сполуки формули (IV) та (V), в якій n - 0 або 1,



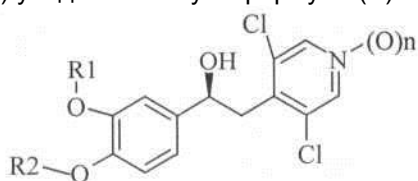
22. Спосіб одержання сполуки формули (XI)



, (XI)

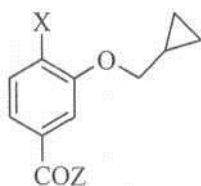
5 в якій $n = 0$ або 1 , та R_1 і R_2 незалежно вибрано з групи, яка складається з H , лінійного або розгалуженого (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_5-C_7) циклоалкенілу, (C_5-C_7) циклоалкенілу, лінійного або розгалуженого (C_2-C_6) алкенілу, арил (C_2-C_6) алкенілу та лінійного або розгалуженого (C_2-C_6) алкінілу, який полягає в:

а) уведенні сполуки формули (X)



, (X)

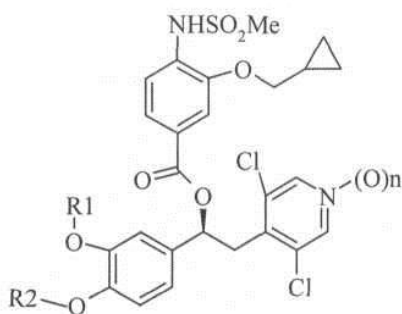
в якій $n = 0$ або 1 , в реакцію зі сполукою формули (III)



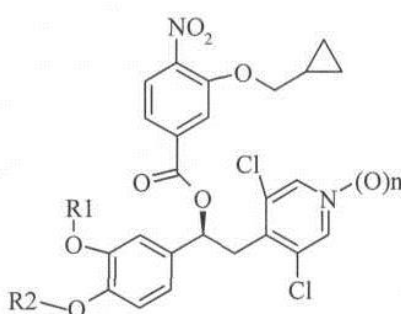
, (III)

10

в якій X вибрано з $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ та $-\text{NO}_2$, та Z вибрано з $-\text{OH}$, хлору, бром, лінійного або розгалуженого $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксилу, арилалкоксилу, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілкарбонілоксилу, арилкарбонілоксилу та арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілкарбонілоксилу, з одержанням сполуки формули (XI), в якій n - 0 або 1, або сполуки формули (XII)



, (XI)

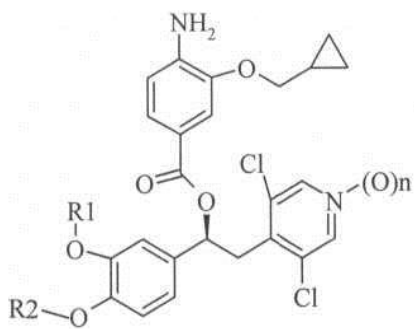


, (XII)

15

в якій R_1 , R_2 та n мають вказані вище значення; та, якщо сполуку формули (XII) одержано в операції (а):

b) відновленні її до відповідної сполуки формули (XIII)

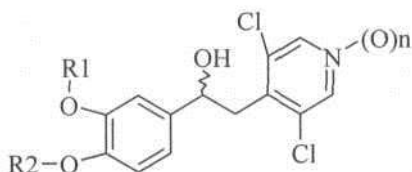


, (XIII)

в якій R1, R2 та n мають вказані вище значення, та уведенні її в реакцію з метансульфонілгалогенідом, з одержанням сполуки формули (XI), в якій n має вказані вище значення;

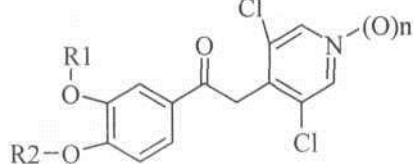
5 та де сполуку формули (X) в операції а) одержано за будь-якою з альтернативних операцій (с1) або (с2):

с1) окиснення сполуки формули (XIV)



, (XIV)

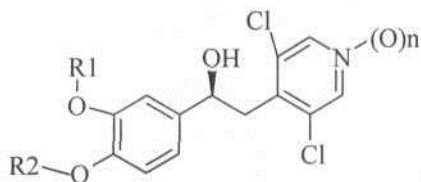
в якій n - 0 або 1, з одержанням сполуки формули (XV)



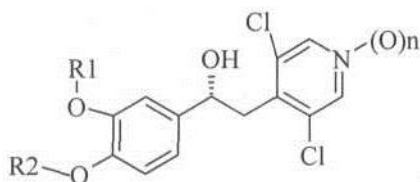
, (XV)

в якій n - 0 або 1, та потім стереоселективне відновлення її, з одержанням сполуки формули (X), в якій n має вказані вище значення; або

с2) хроматографічне відокремлення сполуки формули (XIV), в якій n - 0 або 1, з одержанням сполуки формули (X) та сполуки формули (XVI)



, (X)



, (XVI)

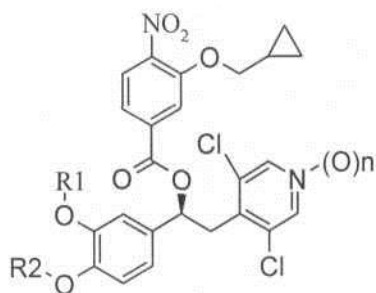
в якій n має вказані вище значення;

та необов'язково окиснення сполуки формули (XVI), одержаної в операції (с2), до відповідної сполуки формули (XV), яку потім відновлюють до сполуки формули (XIV), в якій n - 0 або 1, та повторно потім обробляють хроматографічним відокремленням;

20 та де всі сполуки формул (XI), (X), (XII), (XIII), (XIV), (XV) або (XVI), в яких n - 1, з можливістю одержання окисненням відповідних сполук, в яких n - 0.

23. Спосіб за п. 22, в якому будь-яку з операцій а), б), с1) та с2) здійснюють за будь-яким з попередніх пунктів.

24. Інтермедіат сполуки формули (XII) та (XIII)



(XII)



(XIII)

в якій $n = 0$ або 1 , та R_1 та R_2 незалежно вибрано з групи, яка складається з H , лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_5 - C_7)циклоалкенілу, (C_5 - C_7)циклоалкенілу, лінійного або розгалуженого (C_2 - C_6)алкенілу, арил(C_2 - C_6)алкенілу та лінійного або розгалуженого (C_2 - C_6)алкінілу.

25. Спосіб за п. 1, який полягає в кристалізації або подрібненні сполуки формули (I) з одного або більше розчинників, вибраних з групи, яка складається з води, метанолу, етанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, т-бутанолу, толуолу, бензолу, ксилолу, ацетону, ізопропілкетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, ТГФ, діоксану, 2-метоксіетилетеру, діетилетеру, ізопропілетеру, т-бутилметилетеру, етилацетату, ізопропілацетату, дихлорометану, аліфатичного або ароматичного гідрокарбонату, переважно вибраного з групи, яка складається пентану, гексану, гептану, циклогексану та метилциклогексану або їх сумішей.

26. Спосіб за п. 25, який здійснюють в етилацетаті з н-гептаном для одержання кристалічної форми А сполуки формули (I), в якій $n = 1$, що має наступні характеристичні піки XRPD: 7,48; 7,93; 10,15; 10,32; 12,72; 13,51; 16,18; 16,46; 18,08; 18,53; 18,94; 8,55; 17,79; 19,89; 19,1; 20,2; 21,37; 22,96; 23,63; 24,87; 26,51; 28,09; 28,61 та $25,82 \pm 0,2$ градуси/2-тета ($CuK\alpha 2$).

27. Фармацевтична композиція для інгаляцій, що містить кристалічну форму А, одержану способом за п. 26, в поєднанні з відповідними носіями або зв'язувальними речовинами.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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