

Дана заявка заявляє пріоритет згідно з 35 U.S.C § 119 (є) до попередньої заявки США 62/804391, поданої 12 лютого 2019 року. Розкриття вказаної попередньої заявки вважається частиною розкриття цієї заявки і цим включено шляхом посилання у повному обсязі.

ОБЛАСТЬ ДАНОГО ВИНАХОДУ

Описано корисні процеси одержання та проміжні продукти, корисні для одержання Сполуки 1, селективного модулятора/деструктора рецептора естрогену альфа (ERA) (SERM/SERD), що застосовується для лікування видів раку ER+, у тому числі раку молочної залози.

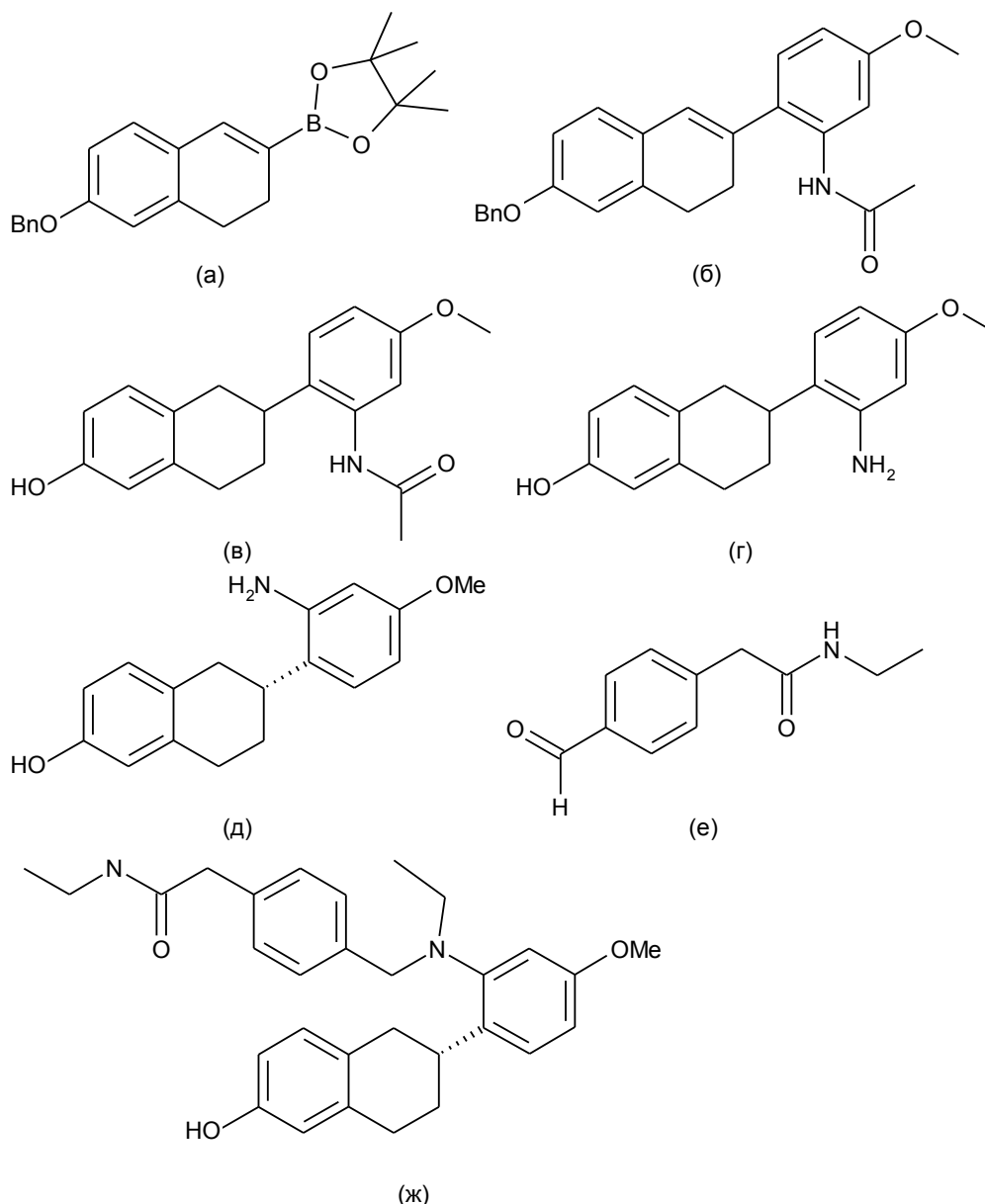
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рак молочної залози є другою провідною причиною смертності жінок від раку: за оцінками, лише в США у 2016 році зафіксовано 246660 нових випадків захворювання та 40450 випадків смерті. Рак молочної залози - це гетерогенне захворювання, що класифікують на три підтипи на основі експресії трьох рецепторів: рецептора естрогену (ER), рецептора прогестерону (PR) та рецептора-2 епідермального фактора росту людини (Her2). Надмірна експресія HP виявляється у багатьох пацієнтів, що мають рак молочної залози. ER-позитивний (ER+) рак молочної залози складає дві третини всіх випадків раку молочної залози. Крім раку молочної залози, естрогени та ER асоціюються, наприклад, з раком яєчників, раком товстої кишки, раком простати та ендометрію.

Сполука 1 продемонструвала багатообіцяючу активність широко спектру дії як селективний модулятор/деструктор (ERA) рецептора естрогену альфа (SERM/SERD) проти ER+ раку молочної залози, що діє як SERM у низьких дозах та SERD у високих дозах. У відповідь на зростаючий попит на Сполуку 1 необхідні більш ефективні види синтезу для забезпечення збільшеної кількості Сполуки 1 для використання у додаткових клінічних дослідженнях та потенційному комерційному використанні в майбутньому.

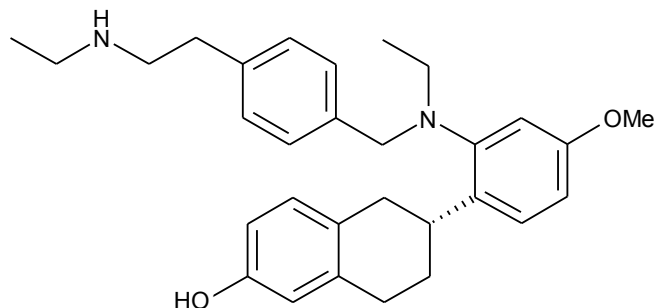
КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У деяких варіантах здійснення сполуки (а)-(ж) корисні для одержання селективного модулятора/деструктора рецептора естрогену, розкритого у даному документі.



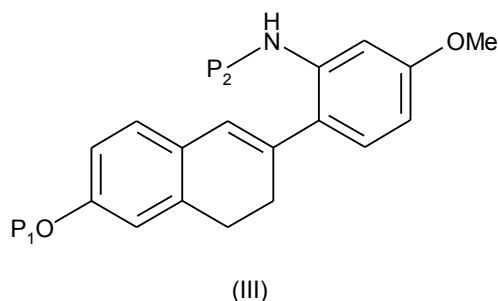
У деяких аспектах сполуки формул (д) та (ж) присутні з енантімерним надлишком >50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %. В деяких варіантах здійснення сполука формули (д) або (ж) присутня в енантімерному надлишку >50 %.

У кількох варіантах здійснення пропонуються процеси, корисні для одержання проміжних продуктів та для одержання сполуки 1.

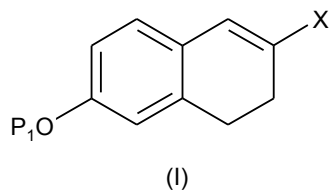


Сполука 1

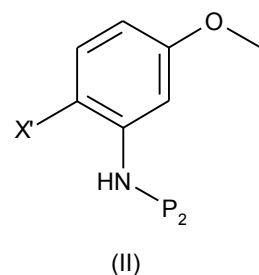
В одному варіанті здійснення передбачається процес одержання сполуки формули (III):



що включає реакцію сполуки формули (I):



зі сполукою формули (II):



у присутності основи та каталізатора на основі перехідного металу;

де P₁ являє собою H або фенольну захисну групу, P₂ являє собою H, Et або амінозахисну групу, X являє собою галоген, перехідний метал або сполуку, що містить бор, а X' являє собою галоген, функцію, що містить перехідний метал, або функцію, що містить бор, де X і X' придатні для перехресного з'єднання сполуки (I) зі сполукою (II).

В деяких варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (III) P₁ являє собою H, (C=O)-C₁-C₈алкіл, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅алкіл)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅алкіл) або CH₂-арил; P₂ являє собою H, Et або амінозахисну групу, вибрану з (C=O)-C₁-C₈алкілу, (C=O)-арилу, (C=O)-гетероарилу, (C=O)-O-C₁-C₈алкілу, (C=O)-O-арилу, (C=O)-O-гетероарилу, (C=O)-O-C₁-C₈алкіларилу та (C=O)-(CH₂)_n-C=O-; X являє собою B(OR)₂, B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), Cl, Br, I, OSO₂CF₃ або OSO₂(арил); X' являє собою B(OR)₂, B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), Cl, Br, I, OSO₂CF₃ або OSO₂(арил); кожен R незалежно являє собою H, C₁-залкіл або арил; кожен R_a незалежно являє собою C₁-залкіл

або арил; і кожен n незалежно являє собою ціле число 2 або 3, де у випадку, коли X являє собою $B(OR)_2$ або $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$, X' являє собою Cl, Br, I, OSO_2CF_3 або OSO_2 (арил).

У відповідних варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (III), P_1 являє собою H, $(C=O)-C_1-C_8$ алкіл, $(C=O)$ -арил або CH_2 -арил; P_2 являє собою H, Et або амінозахисну групу, вибрану з $(C=O)-C_1-C_8$ алкілу, $(C=O)$ -арилу або $(C=O)-O-C_1-C_8$ алкіларилу; X являє собою $B(OR)_2$ і $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$; X' являє собою Cl, Br, I або OSO_2CF_3 ; R незалежно являє собою H, C_1 -алкіл або арил; кожен R_a незалежно являє собою C_1 -алкіл або арил; a n являє собою ціле число 2 або 3.

В деяких варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (III), P_1 являє собою H, $(C=O)-C_1-C_8$ алкіл або CH_2 -арил; P_2 являє собою H, Et або амінозахисну групу, вибрану з $(C=O)-O-C_1-C_8$ алкілу, $(C=O)$ -арилу і $(C=O)-O-C_1-C_8$ алкілу; X являє собою $B(OR)_2$ або $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$; X' являє собою Cl, Br, I або OSO_2CF_3 ; R являє собою H, R_a являє собою CH_3 , a $n=2$.

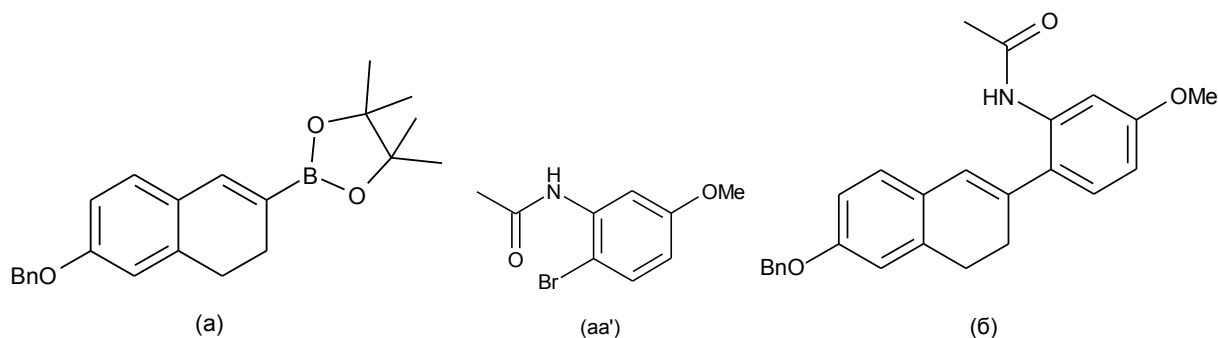
У деяких варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (III), процес проводять у присутності каталізатора на основі перехідного металу, причому каталізатор на основі перехідного металу містить Pd (II), Cu (0) або Pd (0) або будь-які їх комбінації.

У відповідних варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (III) зазначений каталізатор на основі перехідного металу вибраний з групи, що складається з $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(Oba)_3$, Cu(0) та $Pd(PCy_3)_2$ і будь-якої їх комбінації.

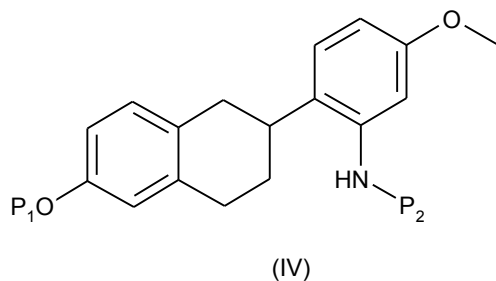
В деяких варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (III) зазначений процес проводять у присутності неорганічної або органічної основи або будь-яких їх комбінацій.

В деяких варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (III) зазначений процес проводять у присутності неорганічної основи. У деяких додаткових варіантах здійснення неорганічна основа вибрана з NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaHCO_3$, $KHCO_3$ і $CsHCO_3$. В додатковому варіанті здійснення неорганічною основою є $KHCO_3$.

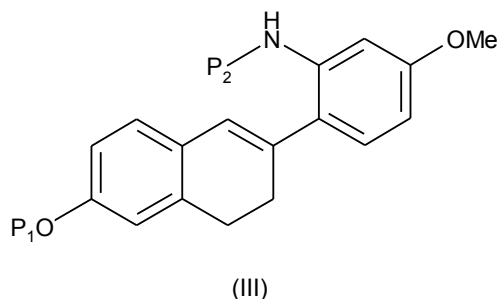
В деяких варіантах здійснення сполуки формул (I), (II) та (III) мають структуру (a), (aa') та (б).



У деяких аспектах описаний процес одержання сполуки формули (IV):



включає відновлення сполуки формули (III):



у присутності відновлювача, де:

P_1 являє собою H або фенольну захисну групу, а P_2 являє собою H, Et або амінозахисну групу.

В деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (IV), де відновлювачем є III у

присутності каталізатора на основі перехідного металу.

У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (IV), де каталізатор на основі перехідного металу містить Pd(II).

В деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (IV), де каталізатором на основі перехідного металу є Pd(OH)₂.

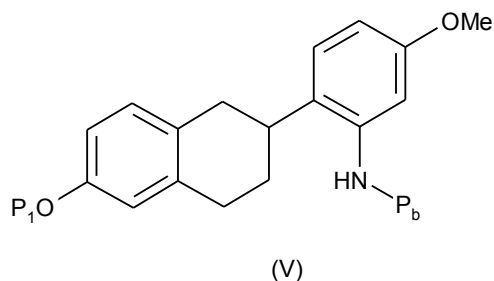
В деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (IV), де P₁ являє собою H, (C=O)-C₁-C₈алкіл, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₈алкіл)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅алкіл) або CH₂арил і P₂ являє собою H, Et або амінозахисну групу, вибрану з (C=O)-C₁-C₈алкілу, (C=O)-арилу, (C=O)-гетероарилу, (C=O)-O-C₁-C₈алкілу, (C=O)-O-арилу, (C=O)-O-гетероарилу, (C=O)-O-C₁-C₈алкіларилу і -(C=O)-(CH₂)_n-C=O).

В деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (IV), де P₁ являє собою H, (C=O)-C₁-C₈алкіл або CH₂арил; P₂ являє собою Et або амінозахисну групу, вибрану з (C=O)-C₁-C₈алкілу, (C=O)-арилу і (C=O)-O-C₁-C₈алкілу.

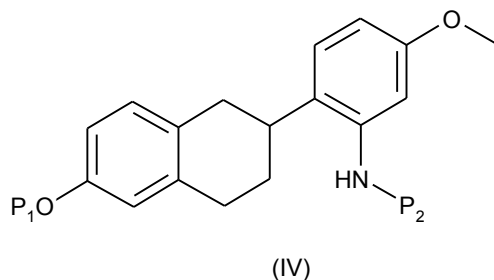
У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (IV), де P являє собою CH₂Ph, а P₂ являє собою (C=O)-CH₃.

У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (IV), де P₁ являє собою H, а P₂ являє собою (C=O)-CH₃.

У деяких аспектах передбачається процес одержання сполуки формули (V):



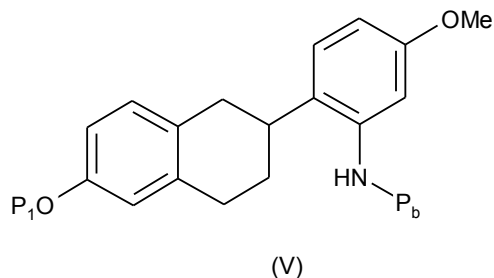
що включає реакцію сполуки формули (IV):



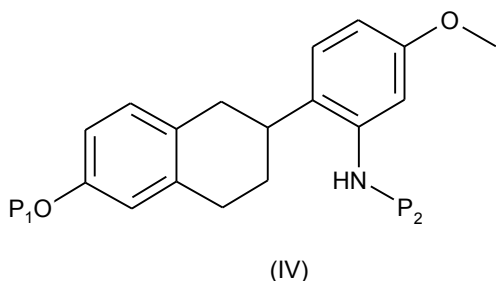
з кислотою, основою, нуклеофілом або відновлювачем, де: P₁ являє собою H або фенольну захисну групу, P₂ являє собою амінозахисну групу, а R_b являє собою H або Et.

У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (V), де P₂ являє собою (C=O)-CH₃ і R_b являє собою Et, і де сполуку формули (IV) обробляють відновлювачем, що містить гідрид. В деяких варіантах здійснення, відновлювач являє собою неорганічний відновлювач. В деяких варіантах здійснення відновлювач являє собою неорганічний відновлювач, що містить гідрид. У деяких додаткових варіантах здійснення відновлювач містить бор або алюміній. У інших додаткових варіантах здійснення відновлювачем є гідрид бору або алюмінію, що містить натрій, літій або калій. В деяких варіантах здійснення відновлювач являє собою AlH₃, AlH₂Cl, AlHCl₂, NaBH₄, LiAlH₄, LiBH₄, LiEt₃BH, BH₃, BH₃.TGF, CH₃CH₂C(O)OBH₃Na, Zn(OAc)₂/(EtO)₃SiH, Mg/TiCl₄, (HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолініл)фенілборатMgMe або їх комбінацію.

У деяких аспектах передбачається процес одержання сполуки формули (V):



що включає реакцію сполуки формули (IV):



з кислотою, основою, нуклеофілом або відновлювачем, де:

P₁ являє собою H або фенольну захисну групу, P₂ являє собою (C=O)-CH₃ і R_b являє собою H або Et.

У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (V), де P₂ являє собою (C=O)-CH₃ і R_b являє собою Et, і де сполуку формули (IV) обробляють відновлювачем, що містить гідрид. В деяких варіантах здійснення, відновлювач являє собою неорганічний відновлювач. В деяких варіантах здійснення відновлювач являє собою неорганічний відновлювач, що містить гідрид. У деяких додаткових варіантах здійснення відновлювач містить бор або алюміній. У інших додаткових варіантах здійснення відновлювачем є гідрид бору або алюмінію, що містить натрій, літій або калій. В деяких варіантах здійснення відновлювач являє собою AlH₃, AlH₂Cl, AlHCl₂, NaBH₄, LiAlH₄, LiBH₄, LiEt₃BH, BH₃, BH₃·ТГФ, CH₃CH₂C(O)OBH₃Na, Zn(OAc)₂/(EtO)₃SiH, Mg/TiCl₄, (HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолініл)фенілборатMgMe або їх комбінацію.

У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (V), де P₂ являє собою (C=O)-CH₃ і R_b являє собою H, і де сполуку формули (IV) обробляють кислотою, причому в деяких варіантах здійснення кислота являє собою соляну кислоту або іншу протонну кислоту.

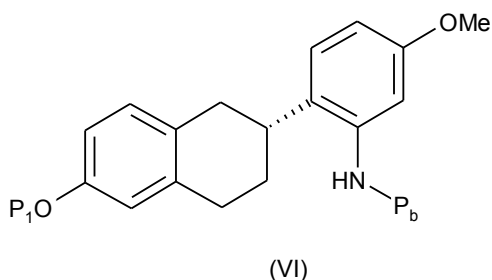
У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (V), де сполуку формули (IV) обробляють кислотою, основою або нуклеофілом, і R_b являє собою H.

У деяких аспектах описано процес одержання сполуки формули (V), де сполуку за п. (IV) обробляють кислотою або основою, причому в деяких варіантах здійснення зазначена кислота або основа перебуває у водному розчині.

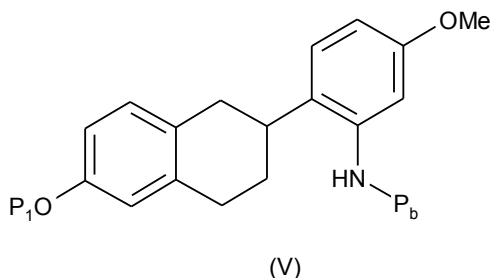
У деяких варіантах здійснення P₂ являє собою (C=O)-C₁-C₈алкіл, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈алкіл, (C=O)-O-арил, (C=O)-O-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈алкіларил або (C=O)-(CH₂)_n-C=O). У деяких варіантах здійснення P₂ являє собою (C=O)-CH₃.

У деяких варіантах здійснення P₁ являє собою H, (C=O)-C₁-C₈ алкіл, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅алкіл)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅алкіл) або CH₂арил. У деяких варіантах здійснення P₁ являє собою H або -CH₂-C₆H₅.

Ще в інших аспектах описано процес збільшення енантіомерного надлишку сполуки формули (VI):

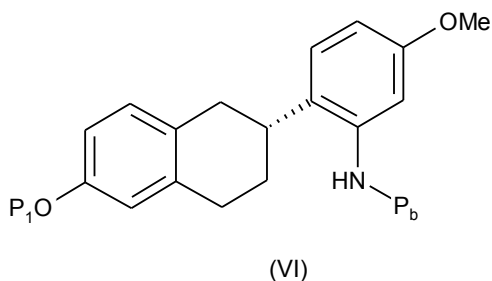


що включає утворення діастереомерної кислотної добавки суміші (V):

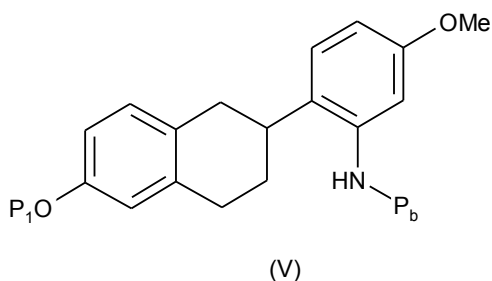


і селективну кристалізацію діастереомерної солі, посиленої енантіомером формули (VI), і згодом звільнення основи, де P₁ являє собою H або фенольну захисну групу, а R_b являє собою H або Et. У деяких варіантах здійснення енантіомерний надлишок становить >10 %, >50 %, >75 %, >90 %, >95 %, >98 % або >99 %.

В іншому аспекті описано процес збільшення енантіомерного надлишку сполуки формули (VI):



що включає приведення в контакт сполуки формули (V) з хіральною кислотою з утворенням енантіомерно збагаченої солі,

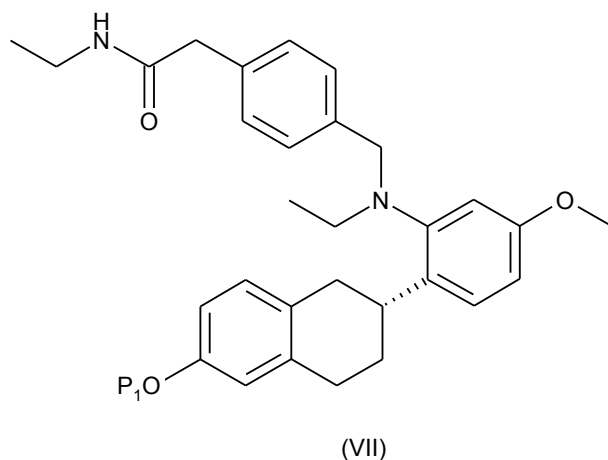


кристалізацію енантіомерно збагаченої солі та звільнення сполуки формули (VI), де P_1 являє собою H або фенольну захисну групу; і P_b являє собою H або Et.

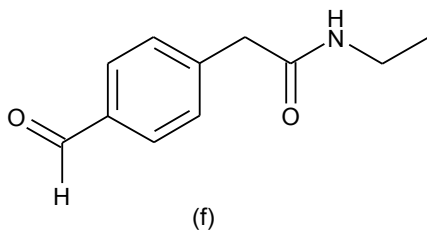
У деяких аспектах процес посилення енантіомерного надлишку сполуки формули (VI) використовує (+) або (-) хіральну кислоту, вибрану з аспарагінової кислоти, О-ацетил-манделінової кислоти, цис-2-бензамідоциклогексанкарбонової кислоти, 1,1'-бінаптил-2,2'-диіл гідрофосфату, камфornoї кислоти, 10-камфорсульфонової кислоти, транс-1,2-циклогександікарбонової кислоти, дибензоїл-винної кислоти, діацетил-винної кислоти, ди-р-толуїл-винної кислоти, N-(3,5-дінітробензоїл)- α -фенілгліцину, діацетил-винного ангідриду, діацетил-винної кислоти, глутамінової кислоти, яблучної кислоти, манделевої кислоти, N-(α -метилбензил)фталамової кислоти, 2-(6-метокси)-2-нафтилгіропіонової кислоти, піроглутамінової кислоти, хінової кислоти та винної кислоти або їх комбінації. В деяких варіантах здійснення кислота являє собою (+)-2,3-дибензоїл-D-винну кислоту.

У деяких аспектах процесу посилення енантіомерного надлишку сполуки формули (VI), P_1 являє собою H, (C=O)- C_1 - C_8 алкіл, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, $Si(C_1-C_5\text{алкіл})_3$, $Si(\text{арил})_2(C_1-C_5\text{алкіл})$ або $CH_2\text{арил}$. В деяких варіантах здійснення P_1 являє собою H, (C=O)- C_1 - C_8 алкіл або $CH_2\text{арил}$. В деяких варіантах здійснення P_1 являє собою $-CH_2Ph$ або H. У деяких інших варіантах здійснення P_1 являє собою H. У деяких варіантах здійснення P_1 являє собою H, а P_2 являє собою H.

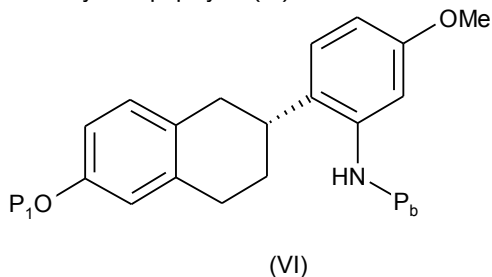
У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (VII):



де P_1 являє собою H або фенольну захисну групу; що включає реакцію сполуки формули (e):



зі сполукою формули (VI):



у присутності відновлювача, де P_1 являє собою H або фенольну захисну групу, а R_b являє собою H або Et. У деяких варіантах здійснення P_1 являє собою H, а R_b являє собою H.

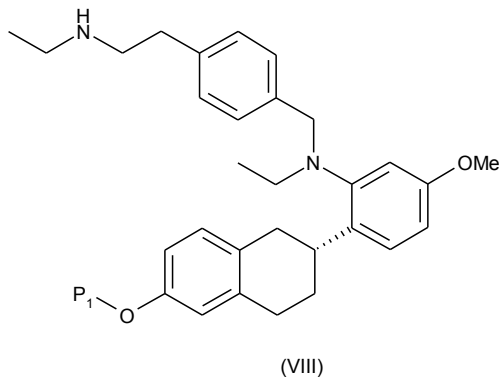
В деяких варіантах здійснення, де R_b являє собою H, зазначений відновлювач являє собою $NaBH_n(OAc)_n$; де n -ціле число від 1 до 3, n' -ціле число від 1 до 3 і $n+n'=4$. В деяких варіантах здійснення $NaBH_n(OAc)_n$ являє собою $NaBH(OAc)_3$.

У певних варіантах здійснення R_b являє собою Et і зазначений відновлювач являє собою неорганічний відновлювач, ідо містить гідрид. У певних варіантах здійснення зазначений неорганічний відновлювач, що містить гідрид, містить бор або алюміній. В інших варіантах здійснення зазначений відновлювач є гідридом бору або алюмінію, що містить натрій, літій або калій. В деяких варіантах здійснення зазначений відновлювач являє собою AlH_3 , AlH_2Cl , $AlHCl_2$, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $LiEt_3BH$, BH_3 , $BH_3 \cdot TGF$, $CH_3CH_2C(O)OBH_3Na$, $Zn(OAc)_2/(EtO)_3SiH$, $Mg/TiCl_4$, $(HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолініл)фенілборат$ $MgMe$ або їх комбінації.

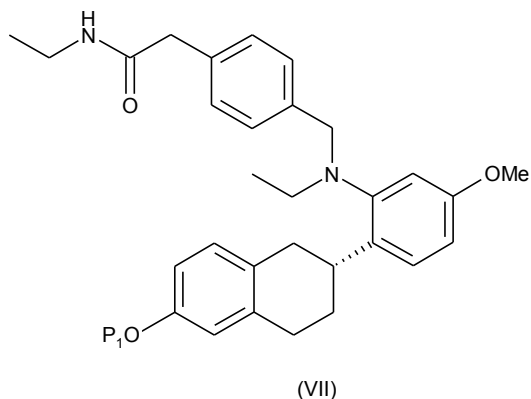
В деяких варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (VII), P_1 являє собою H.

В деяких варіантах здійснення формули (VIII), P_1 являє собою H, а сполука формули (VIII) є сполукою 1.

У деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (VIII):



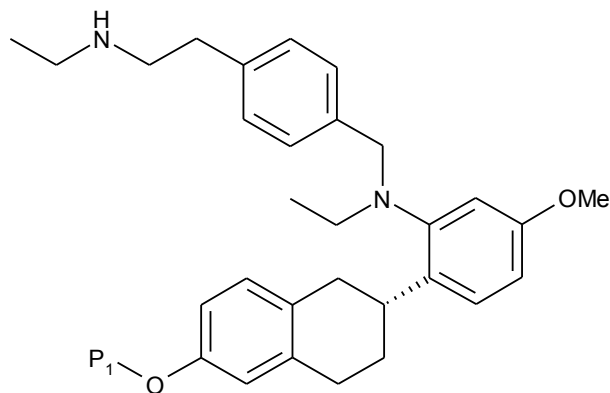
включає відновлення сполуки формули (VII):



де P_1 являє собою H або фенольну захисну групу.

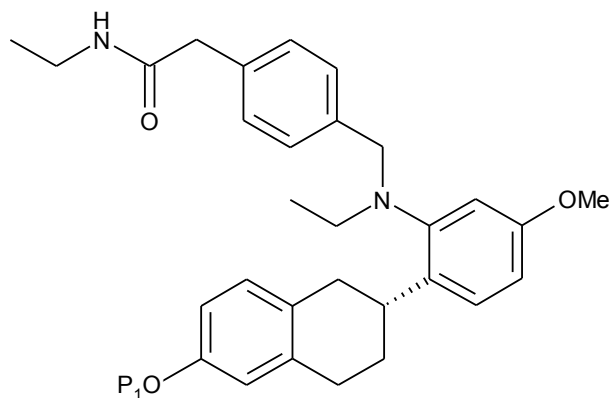
У певних варіантах здійснення процесу відновлення здійснюється в присутності AlH_3 , AlH_2Cl , $AlHCl_2$, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $LiEt_3BH$, BH_3 , $BH_3 \cdot TGF$, $CH_3CH_2C(O)OBH_3Na$, $Zn(OAc)_2/(EtO)_3SiH$, $Mg/TiCl_4$, $(HBpin)/$ трис(4,4-диметил-2-оксазолініл)фенілборат $MgMe$ або їх комбінацій, і в деяких варіантах здійснення процес проводиться у присутності отриманого *in situ* BH_3 , а в деяких варіантах реакція проводиться у присутності $NaBH_4/I_2$.

В деяких варіантах здійснення описано процес одержання сполуки формули (VIII):



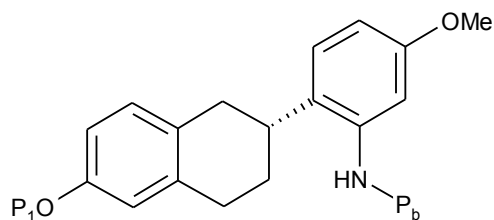
(VIII)

що включає відновлення сполуки формули (VII);



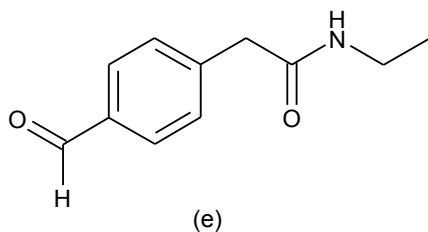
(VII)

де P_1 являє собою H, або фенольну захисну групу; і де зазначену сполуку формули (VII) одержують відновлювальним амінуванням сполуки формули (VI);

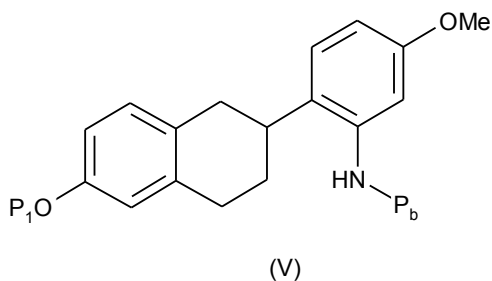


(VI)

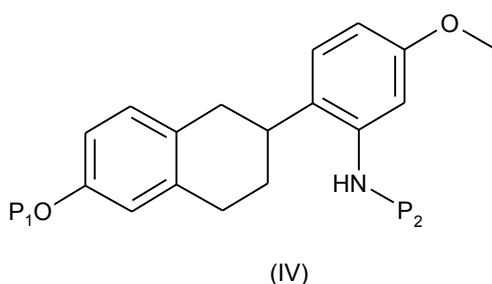
де R_b являє собою Et або H, а P_1 являє собою водень або фенольну захисну групу; у присутності сполуки формули (e);



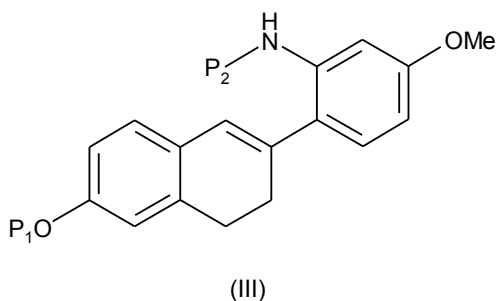
де зазначену сполуку формули (VI) одержують кристалізацією солі приєднання діастереомерної кислоти суміші формули (V), де R_b являє собою Et або H, а P_1 являє собою водень або захисну фенольну групу;



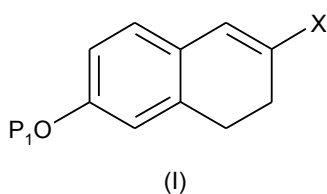
де зазначену сполуку формули (V) одержують шляхом обробки сполуки формули (IV) кислотою, основою або нуклеофілом, причому P_2 являє собою (C=O)-C₁-C₈алкіл, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈алкіл, (C=O)-O-арил, (C=O)-O-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈алкіларил або -(C=O-(CH₂)_n-C=O), або необов'язково відновлювачем, причому P_2 являє собою (C=O)-CH₃, і де P_1 являє собою водень або фенольну захисну групу;



де зазначену сполуку формули (V) одержують шляхом відновлення сполуки формули (III), де P_1 являє собою H або фенольну захисну групу і P_2 являє собою H, Et або амінозахисну групу, вибрану з (C=O)-C₁-C₈алкілу, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈алкілу, (C=O)-O-арила, (C=O)-O-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈алкіларилу і (C=O-(CH₂)_n-C=O);

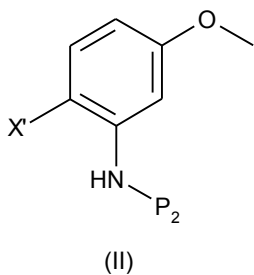


де зазначену сполуку формули (III) одержують шляхом з'єднання сполуки формули (I), де P_1 являє собою H або фенольну захисну групу, а X являє собою галоген, перехідний метал або сполуку, що містить бор;

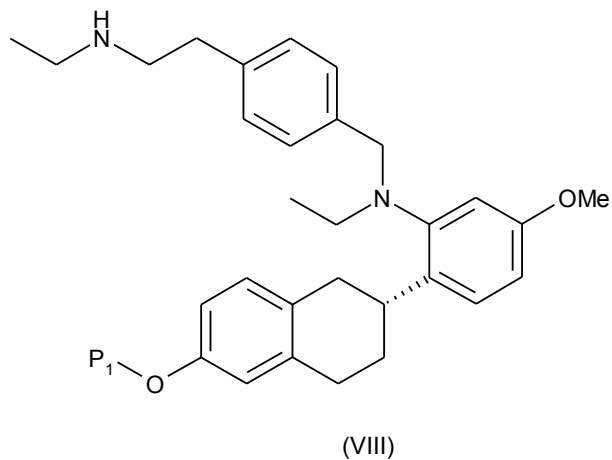


із сполукою формули (II), де X' являє собою галоген, функцію, що містить перехідний метал, або функцію, що

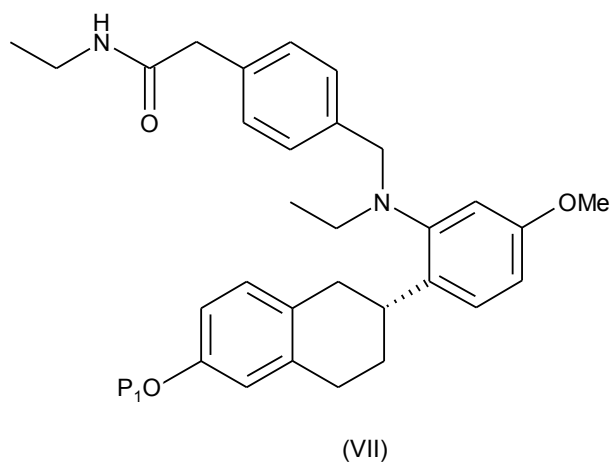
містить бор, а P_2 являє собою H, Et або амінозахисну групу:



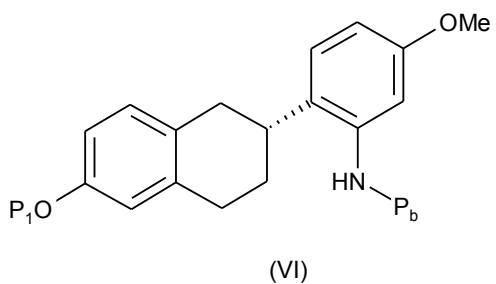
і де зазначені X і X' придатні для перехресного з'єднання сполуки (I) із сполукою (II).
В одному аспекті описано процес одержання сполуки формули (VIII),



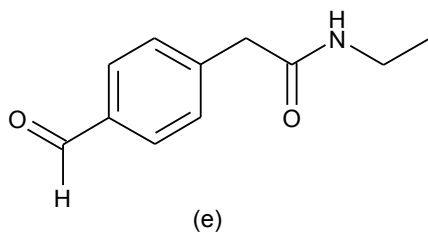
що включає відновлення сполуки формули (VII),



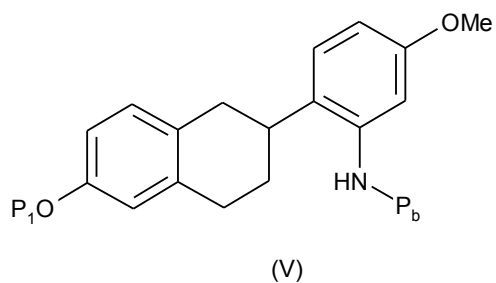
де зазначену сполуку формули (VII) одержують відновлювальним амінуванням сполуки формули (VI)



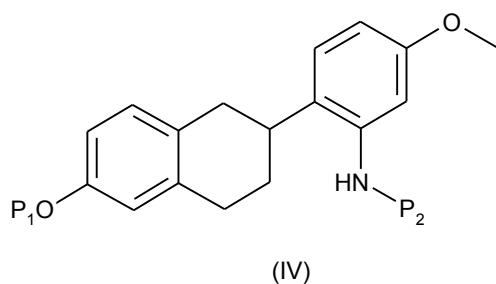
у присутності сполуки формули (e)



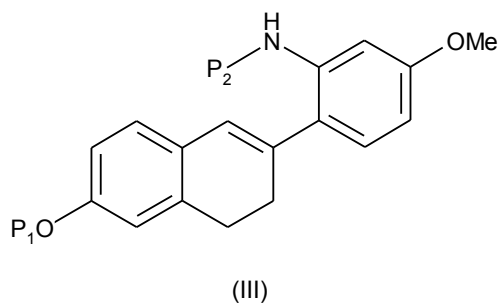
де зазначену сполуку формули (VI) одержують шляхом приведення в контакт сполуки формули (V)



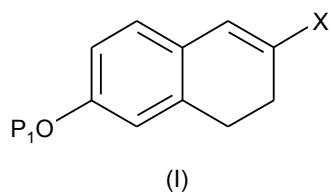
з хіральною кислотою з утворенням енантіомерно збагаченої солі, кристалізацією енантіомерно збагаченої солі та звільненням сполуки формули (VI),
де зазначену сполуку формули (V) одержують обробкою сполуки формули (IV) відновлювачем;



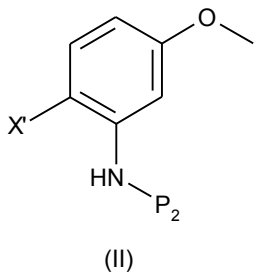
де зазначену сполуку формули (IV) одержують відновленням сполуки формули (III),



де зазначену сполуку формули (III) одержують шляхом з'єднання сполуки формули (I)



зі сполукою формули (II),

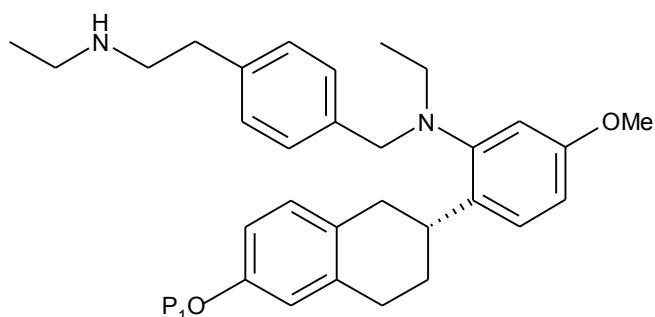


і де P_1 являє собою H або захисну фенольну групу; R_b являє собою H або Et; P_2 є $(C=O)-CH_3$; X являє собою галоген, перехідний метал або сполуку, що містить бор; і X' являє собою галоген, функцію, що містить перехідний метал, або сполуку, що містить бор; і де зазначені X і X' придатні для перехресного з'єднання сполуки (I) із сполукою (II).

В деяких варіантах здійснення процесу одержання сполуки формули (VII) P_1 являє собою H. У деяких варіантах здійснення формули (VIII) P_1 являє собою H, а сполука формули (VIII) є сполукою 1.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Сполука 1 продемонструвала багатообіцяючу активність широкого спектру дії як селективний модулятор/деконструктор рецептора естрогену альфа ($ER\alpha$) (SERM/SERD) проти раку молочної залози, що діє як SERM у низьких дозах та SERD у високих дозах.



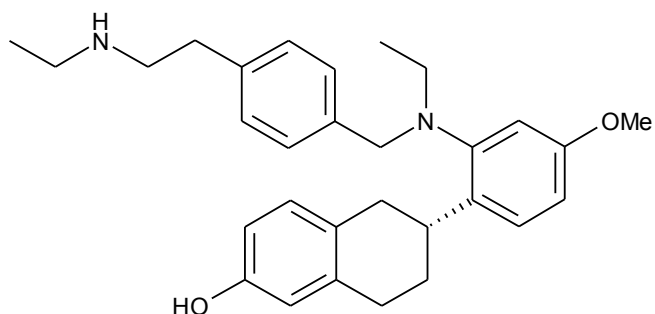
Сполука 1

Через зацікавленість у подальшій розробці Сполуки 1, необхідні більші кількості, отримані в результаті інноваційного та ефективного синтезу, як для доклінічних, так і для клінічних досліджень з можливістю сподівання, що сполука буде схвалена для комерційного застосування, завдяки чому виникне потреба в продукуванні ще більших кількостей даного продукту. Відповідно, необхідні нові та більш ефективні види синтезу. У даному розкритті забезпечують нові та неочікувано покращені види синтезу порівняно з документами з рівня техніки (див., наприклад, Патент США № 7612114).

У даному розкритті представлені як загальні процедури, так і конкретні приклади, що демонструють ефективність описаних процедур.

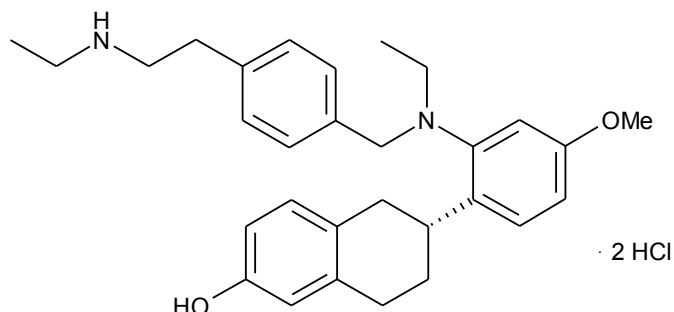
Використовувані у даному документі нижче терміни мають такі визначення, якщо не зазначено інше.

“Сполука 1” або “RAD1901” має таку структуру:



Сполука 1

у тому числі її солі, сольвати (наприклад, гідрат) та її пропрепарати. В деяких варіантах здійснення, фармацевтично прийнятна сіль Сполуки 1 являє собою “дигідрохлорид сполуки 1” або “біс гідрохлоридну сіль сполуки 1 ($\cdot 2HCl$)”, що має таку структуру:



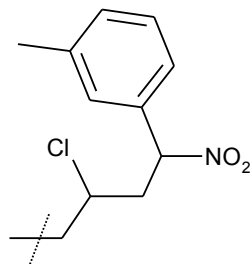
Дигідрохлорид сполуки 1

Атом "галогену" - це фтор, хлор, бром або йод.

"Алкільна" група являє собою лінійний або розгалужений ланцюг, одновалентний насичений вуглеводневий радикал, необов'язково заміщений до п'ятима незалежно вибраними атомами галогену, гідроксильними групами (-OH), метиловими, етиловими або пропіловими етерними групами (-OMe, -OEt, -OPr або -OiPr), ціаногрупами (-CN) або -NO₂ групами. Наприклад, C₁₋₅ алкільна група включає -метил, -етил, -ізопропіл, -2-хлор-3-гідроксилбутил, -2-фтор-4-нітропентил та ін.

"Арильна" група являє собою одновалентний ароматичний вуглеводневий радикал з 6-20 атомами вуглецю (C₆-C₂₀). Арил включає такі структури, як феніл, біфеніл, нафтил тощо. Арили можуть бути необов'язково заміщені за допомогою до п'яти замісників, незалежно вибраних з -галогену, -C₁₋₆алкілових етерів, -гідроксилу, -CN, C₁₋₆алкілу та -NO₂.

"Гетероарильна" група являє собою циклічну ароматичну групу, що містить від 4 до 9 атомів вуглецю і містить від 1 до 3 гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка. Зазначена гетероарильна група може бути моноциклічною або біциклічною. В якості необмежувального прикладу зазначений гетероарил включає без обмеження оксазол, піридин, хінолін, піран, пірол тощо. Крім того, зазначений гетероарил може бути заміщений за допомогою до п'яти замісників, вибраних з -галогену, -C₁₋₆алкілових етерів, -CN, -C₁₋₆алкілу та -NO₂. Якщо терміни з'єднані, як, наприклад, у -C₁-C₈алкіларилі, визначення окремих функцій (наприклад, "C₁-алкіл" та "арил") визначаються окремо, включаючи, наприклад, заміни та розгалуження. Таким чином, C₁-алкіларил може включати алкільний радикал 1-(3-хлор-нітробутил)-3-метилбензолу, де радикальна точка приєднання знаходиться на кінці бутилового фрагмента, як показано нижче:

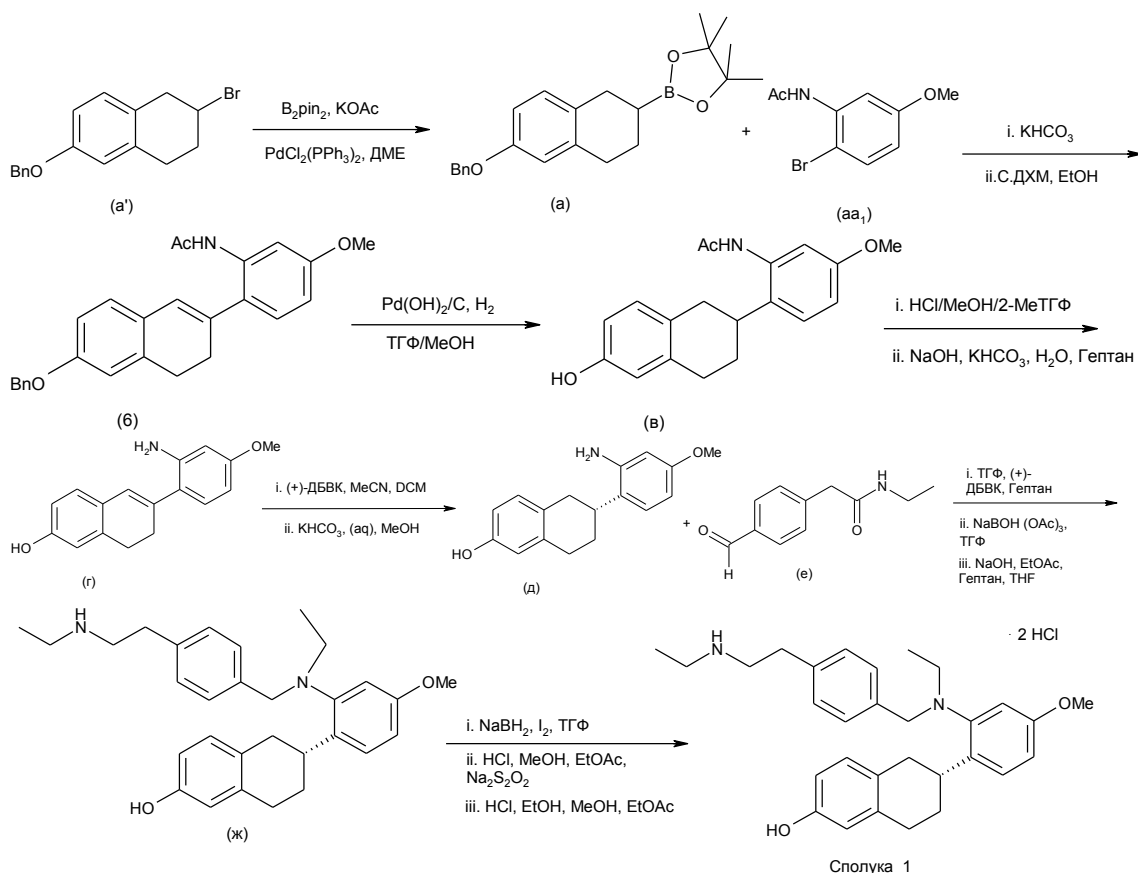


У процесах, передбачених у даному документі, йдеться про захисні групи, наприклад "фенольна захисна група" або "захисна аміногрупа". При відповідному описі спеціаліст у даній галузі техніки оцінить, що конкретна захисна група може бути вибрана із захисних груп, відомих фахівцям у даній галузі техніки, а також захисних груп, що відрізняються від тих, що відомі фахівцям, але розуміються як логічні розширення цих груп і зрозуміло або передбачувано, що вони працюватимуть за тим самим механізмом і мають подібні властивості до тих, що найбільш тісно пов'язані з тими, що відомі в даній галузі техніки. Без прив'язки до прикладу, захисні групи, застосовні для описаних у даному документі процесів, можна знайти в різних посібниках і цим включити у вигляді посилання. Наприклад, див. Protective Groups in Organic Synthesis (Green (Wuts), Wiley Publishing), Protecting Groups in Organic Synthesis: (Postgraduate Chemistry Series) (Hanson, Wiley Publishing), Protecting Groups (Kocienski, Thieme Publishing).

Приклад описаних у даному документі процесів показаний на схемі 1 і коротко описаний нижче. Вінілбромід, зазначений у прикладі сполуки (а'), може бути перетворений у його боронову похідну (а) (2-(6-(бензилокси)-3,4-дигідроафтален-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану), а потім поєднаний з (аа') (N-(2-бром-5-метоксифеніл)ацетамідом) у присутності основи з отриманням поєднаної сполуки (б) (N-(2-(6-(бензилокси)-3,4-дигідронафтален-2-іл)-5-метоксифеніл)ацетамід із загальним виходом >70 %. Потім сполуку (б) відновлювали за допомогою Pd(OH)₂/H₂, яка одночасно зменшувала подвійний зв'язок і дебензилювала фенол з утворенням (в), яку згодом деацетильовали з утворенням сполуки (г) з виходом на обох стадіях (від б до г) >90 %. Сполука (г) зазвичай являє собою рацемічну суміш 50:50, і необхідна сполука має (R)-стереохімію в положенні 6. У зв'язку з цим було виявлено, що утворення солі приєднання кислоти з відповідними хіральними кислотами (як описано в даному документі) з подальшою кристалізацією продукту може ефективно підвищити енантіомерну чистоту сполуки (д) та споріднених похідних. У цьому прикладі рацемічну суміш обробляли (+)-2,3-добензоіл-D-винною кислотою [(+)-ДБВК, 0,5 екв.] та необхідну сіль кристалізували у > 90 % е.н. та >90 % від теоретичного виходу необхідного енантіомеру. Наступним кроком є відновлювальне амінування сполуки (д) з бензальдегідом (е), де основа Шиффа утворюється спочатку між альдегідом (е) та аніліном (д), після чого відбувається відновлення за

допомогою $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ та вихід неочищеного продукту $>90\%$. Реакція забезпечує відновлення основи Шиффа, утвореної між аміном (д) та бензальдегідом (е), і, як не дивно, також забезпечує етилювання аніліну, з отриманням необхідного третинного аніліну. Не обмежуючись теорією, вважається, що відбувається перенесення та відновлення ацетилю з реагенту $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Продукт (ж) відновлювали за допомогою NaBH_4/I_2 , що, як вважають, дає в результаті BH_3 in situ, після чого проводили відновлювальну роботу з $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, а продукт очищали та обробляли HCl (MeOH, EtOH та/або EtOAc) та вихід біс HCl солі сполуки 1 становив $>50\%$

Схема 1 - Одержання сполуки 1 2HCl



Крок 1-Одержання N-(2-(6-(бензилокси)-3,4-дигідронафтален-2-іл)-5-метоксифеніл)ацетаміду (б).

Розчин (а', 1 екв.) та біс(пінаколато)диборону (1,3 екв.) розчиняли у 7 об'ємах 1,2-диметоксиетану (ДМЕ), обробляли KOAc (3,1 екв.) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 мол. %) і нагрівали при 85°C . Потім реакцію контролювали до завершення за допомогою ВЕРХ. Розчин охолоджували до 20°C і обробляли 25 мас. % K_2CO_3 (водний, 3 об'єми) та 2-бром-5-метоксиацетанілідом (aa', 1 екв.), потім нагрівали до 85°C і контролювали до завершення за допомогою ВЕРХ. Потім реакційну суміш охолоджували до 55°C і суміш фільтрували, а тверді речовини промивали за допомогою ДМЕ. Водний шар відокремлювали, а залишок органічного шару охолоджували до 20°C і розбавляли 6,9 об'ємами води. Потім суміш перемішували протягом ≥ 1 години, а утворені тверді речовини фільтрували і промивали 3,1 об'ємами води, а осад сушили при $\leq 55^\circ\text{C}$. Об'єднані тверді речовини обробляли 10 об'ємами дихлорметану (ДХМ) та вуглецю (0,25 вагових еквівалентів), а отриману суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником (приблизно 40°C) протягом ≥ 6 годин. Потім суміш охолоджували до 20°C , тверду речовину фільтрували і промивали 3 об'ємами ДХМ. Отриманий розчин фільтрату концентрували до 3 об'ємів у вакуумі при $\leq 45^\circ\text{C}$ і обробляли 6 об'ємами етанолу (EtOH) та концентрували у вакуумі при $\leq 45^\circ\text{C}$ до 4,9 об'ємів. Додавали ще 6 об'ємів EtOH і об'єм знову концентрували у вакуумі при $\leq 45^\circ\text{C}$ до 4,9 об'ємів та додавали 1 об'єм EtOH і охолоджували до 20°C , і продукт збирали фільтруванням та промивали 1 об'ємом EtOH та сушили під N_2 при $\leq 50^\circ\text{C}$, забезпечуючи вихід (б) $>70\%$.

Крок 2 -Одержання (+/-) N-(2-(6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іл)-5-метоксифеніл)ацетаміду (в)

Розчин (б) (1 екв.), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,1 вагових еквівалентів), ТГФ (7 об'ємів) та MeOH (7 об'ємів) продували N_2 , а потім H_2 при 20°C . Реакційну суміш перемішували при 100 фунтів/кв.дюйм H_2 протягом ≥ 12 годин при 20°C , і реакцію контролювали до її завершення. Після продування реакції за допомогою N_2 при 20°C реакційну суміш нагрівали при 40°C протягом ≥ 1 години, фільтрували і промивали 1,5 об'ємами ТГФ і 1,5 об'ємами MeOH. Розчин концентрували до 2,4 об'ємів у вакуумі при $\leq 45^\circ\text{C}$ та обробляли 12 об'ємами EtOAc, концентрували до 2,4 об'ємів у вакуумі при $\leq 45^\circ\text{C}$, знову обробляли 12 об'ємами EtOAc та концентрували до 2,4 об'ємів у вакуумі при $\leq 45^\circ\text{C}$ і обробляли 3,3 об'ємами EtOAc і температуру доводили до 20°C і перемішували при 20°C ≥ 1 години, продукт збирали фільтруванням і промивали 1,4 об'ємами EtOAc. Тверду речовину при бажанні можна перекристалізувати в MeOH/EtOAc, а продукт (в) висушити при температурі $\leq 50^\circ\text{C}$.

Крок 3 - Одержання (+/-) 6-(2-аміно-4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу (г)

Розчин ((в), 1 екв.) у 9 об'ємах MeOH та концентрованої HCl (1,5 вагових еквівалентів) нагрівали та перемішували зі зворотним холодильником ≥ 16 годин (приблизно 65 °C) та контролювали до завершення. Реакцію охолоджували до ≤ 35 °C та концентрували у вакуумі при ≤ 45 °C до 3,8 об'ємів, завантажували 3 об'ємами 2-МеТГФ та концентрували у вакуумі при ≤ 45 °C до 3,8 об'ємів, завантажували 3 об'ємами 2-МеТГФ і концентрували у вакуумі при ≤ 45 °C до 3,8 об'ємів, завантажували 12 об'ємами 2-МеТГФ, потім 10 об'ємами 1 M NaOH з наступним 1,5 ваговим еквівалентом 25 % KHCO_3 при підтримці внутрішніх температур ≤ 35 °C. Внутрішню температуру доводили до 20 °C і перемішували протягом ≥ 15 хвилин. pH регулювали/підтримували між 8-10 за допомогою 1 M HCl або 1 M NaOH. Перемішування припиняли, а водний шар відокремлювали після відстоювання і додавали 1 об'єм H_2O , розчин перемішували ≥ 15 хвилин, а водний шар видаляли після відстоювання, додавали ще один об'єм H_2O , а водний шар відокремлювали після відстоювання. Органічний шар концентрували у вакуумі до 3 об'ємів при ≤ 45 °C, і розчин обробляли 3 об'ємами гептану і перемішували протягом 12 годин при 20 °C. Тверді речовини збирали фільтруванням, а осад з фільтра промивали 2 об'ємами гептану. Розчинники випарювали при ≤ 50 °C, отримуючи в заголовку сполуку (г) з виходом >90 %.

Крок 4 - Одержання сполуки (R)-6-(2-амін-4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу (д)

Один еквівалент (г) у 14,2 об'ємах MeCN та 4,8 об'ємах ДХМ нагрівали до 40 °C. До отриманого додавали (+)-2,3-дibenзоіл-D-винну кислоту [(+)-ДБВК, 0,5 екв.] і нагрівали зі зворотним холодильником (приблизно 65 °C). Реактор охолоджували до 50 °C протягом приблизно 1 години, охолоджували до 40 °C протягом приблизно 1 години і охолоджували до 25 °C протягом приблизно 1 години. Суспензію фільтрували і осад на фільтрі промивали 2-ма об'ємами ДХМ. Вологий відфільтрований осад кип'ятили зі зворотним холодильником (приблизно 44 °C) у 8 об'ємах ДХМ протягом ≥ 1 години. Розчин охолоджували до 25 °C зі швидкістю 15 °C/годину і перемішували при 25 °C протягом ≥ 1 години. Суспензію фільтрували і промивали 2-ма об'ємами ДХМ, та осад знову суспендували 8-ма об'ємами ДХМ протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім фільтрували і промивали 2-ма об'ємами ДХМ і сушили. (На цьому етапі аналізували хіральну чистоту, забезпечуючи енантімерний надлишок >90 %).

Розчин, що містить сіль (+)-ДБВК, 15 об'ємів води та 3 об'єми метанолу, обробляли 4,6 об'ємами 25 % водного розчину KHCO_3 і перемішували при 25 °C протягом ≥ 1 години. Тверді речовини збирали фільтруванням і промивали 4 об'ємами води. Водний шар доводили до pH ≥ 8 , використовуючи 25 % KHCO_3 у разі потреби, і отримані тверді речовини збирали фільтруванням. Відфільтрований осад промивали 4-ма об'ємами води. Об'єднані тверді речовини додавали до 4 об'ємів води, отриману суспензію перемішували протягом ≥ 1 години, а потім тверді речовини збирали фільтруванням. Відфільтрований осад промивали 4 об'ємами води і 4 об'ємами гептану і сушили при ≤ 50 °C з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (R)-6-(2-аміно-4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу (д). Вихід був визначений >90 %, а е.н. - >90 %.

Крок 5 - Одержання (R)-N-етил-3-(4-((етил(2-(6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іл)-5-метоксифеніл)аміно)метил)пропанаміду (ж)

Суміш, що містить 1 еквівалент сполуки (д) разом з 1 ваговим еквівалентом активованих молекулярних сит та безводним ТГФ, перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ≥ 2 годин. Суміш фільтрували через ущільнений ТГФ целіт і промивали 10 об'ємами ТГФ. Розчин завантажували N-етил-2-(4-формилфеніл)ацетамідом (е) (1,2 екв.) та 7,5 об'ємами гептану та ДБВК (0,1 %) та нагрівали до кипіння із зворотним холодильником (приблизно 65 °C). Суміш піддавали атмосферній дистиляції до 10 об'ємів зі зворотним холодильником. Реакцію відстежували за допомогою ТШХ. Додавали 2,9 об'ємів гептану та 7,1 об'ємів ТГФ і реакційну суміш піддавали атмосферній дистиляції до 10 об'ємів зі зворотним холодильником і стежили за завершенням реакції за допомогою ТШХ. Розчин охолоджували до 20 °C і перемішували протягом ≥ 5 годин, щоб перекопатися, що відбулася кристалізація. Твердий продукт збирали фільтруванням, промивали 2 об'ємами гептану і розчиняли у 40 об'ємах безводного ТГФ і обробляли 4,5 еквівалентами $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Суміш нагрівали до 50 °C протягом ≥ 16 годин і контролювали за допомогою ТШХ. Додавали ще 4,5 еквівалента $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (до цього моменту можна було б додати додатковий N-етил-2-(4-формилфеніл) ацетамід (е), якщо реакція не завершилася). Реакцію охолоджували до 20 °C і гасили 15 об'ємами 3 M NaOH. Розчин/суміш перемішували протягом ≥ 30 хвилин і при необхідності доводили pH до 8-9 за допомогою 9 % водного розчину NaHCO_3 (приблизно 14 об'ємів). Водний шар відокремлювали і органічний шар концентрували до 5 об'ємів у вакуумі при ≤ 45 °C. Отриманий розчин розбавляли 10 об'ємами EtOAc і концентрували до 5 об'ємів у вакуумі при ≤ 45 °C. Розчин обробляли 10 об'ємами EtOAc і 5 об'ємами 5,6 % розчину NaCl, перемішували, а потім давали відстоятися і водний шар видаляли. Суміш висушували Na_2SO_4 (4 мас), фільтрували та концентрували до 5 об'ємів у вакуумі при ≤ 45 °C, обробляли 10 об'ємами гептану та концентрували до 5 об'ємів у вакуумі при ≤ 45 °C, обробляли 10 об'ємами гептану і концентрували до 5 об'ємів у вакуумі при ≤ 45 °C та обробляли 10 об'ємами гептану та концентрували до 5 об'ємів у вакуумі при ≤ 45 °C. Потім розчин обробляли 10 об'ємами ТГФ і сушили у вакуумі при ≤ 45 °C, знову обробляли 10 об'ємами ТГФ і сушили до 5 об'ємів у вакуумі при ≤ 45 °C і обробляли 5 об'ємами ТГФ та залишковим гептаном, що оцінювали шляхом ГХ (<4 %) і розчин ТГФ переносили до наступної реакції. Вихід кінцевого продукту визначався як >90 %.

Крок 6 - Одержання (R)-6-(2-(етиламіно)етил)бензил)аміно-4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу (сполука 1)

У реактор завантажували 7 об'ємів ТГФ і 2,5 еквівалента NaBH_4 і охолоджували від -10 °C до 0 °C. Розчин завантажували розчином ТГФ, перенесеним зі стадії 6 (1 еквівалент проміжного продукту (ж)), підтримуючи температуру реактора на ≤ 5 °C. Розчин перемішували в внутрішню температуру, встановлену до -25 °C. До розчину додавали 1 еквівалент I_2 в 1 об'ємі ТГФ, підтримуючи температуру ≤ 10 °C. Суміш перемішували протягом ≥ 30 хвилин при ≤ 10 °C, потім нагрівали до конденсації зі зворотним холодильником і перемішували при зворотному холодильнику (приблизно 66 °C) протягом 4 годин і контролювали до завершення за допомогою ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували до ≤ 5 °C і гасили 0,5 об'ємом концентрованої HCl, підтримуючи

температуру реакційної суміші $\leq -10\text{ }^{\circ}\text{C}$, а потім обробляли 15 об'ємами води. pH перевіряли і при необхідності доводили до рівня менше 1,5. Потім розчин нагрівали зі зворотним холодильником і піддавали атмосферній дистиляції, поки внутрішня температура не досягала $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш охолоджували до $15-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, перемішували протягом 6 годин і тверду речовину виділяли фільтруванням. Тверду речовину знову завантажували в реактор разом з 10 об'ємами EtOAc і 5 об'ємами 1 M NaOH та суміш перемішували протягом 30 хвилин при $10-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. pH перевіряли і при необхідності доводили до 8-9. Органічному та водному шарам забезпечували можливість відокремитися і водний шар видаляли і промивали 10 об'ємами EtOAc. Водний шар видаляли і об'єднані органічні шари промивали 2×5 об'ємами 5 % розчину тіосульфату натрію. Органічний шар промивали 4×10 об'ємами 1 % розчину NaCl. Водний шар видаляли, а органічний шар концентрували до 3 об'ємів при зовнішній температурі до $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Тричі залишок розчиняли у 10 об'ємах EtOH і концентрували до 3 об'ємів при $\leq 45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Розчин висушували за допомогою Na_2SO_4 і фільтрували, а фільтрат завантажували у реактор, де його обробляли 1 об'ємом EtOAc і перемішували і завантажували 3,3 M HCl в EtOH (1,4 об'єму), і суміш перемішували при $15-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом ≥ 2 годин і потім концентрували до 4,6 об'ємів при $\leq 45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Розчин обробляли 12,4 об'ємами EtAc і перемішували при $15-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом ≥ 2 годин, щоб переконатися, що відбулася кристалізація. Тверді речовини збирали фільтруванням і промивали 3,1 об'ємами EtOAc. Осадок на фільтрі висушували при $< 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Матеріал можна аналізувати на чистоту і при бажанні перекристалізувати з MeOH/EtOAc. Вихід кінцевого продукту становив $>50\%$, а чистота $>90\%$. При бажанні продукт можна перекристалізувати з EtOH/EtOAc для отримання поліморфної форми, що має хорошу стабільність.