



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81365 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СІЛЬ АНТАГОНІСТА CCR-2, СПОСІБ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ РЕЦЕПТОРА ХЕМОКІНУ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**

1

2

(21) а200605772

(22) 25.10.2004

(24) 25.12.2007

(86) PCT/US2004/035069, 25.10.2004

(31) 60/514,735

(32) 27.10.2003

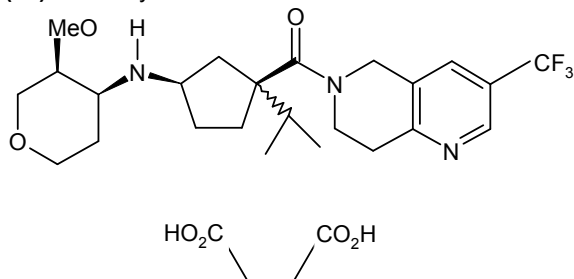
(33) US

(72) ДЖЕНСЕН МАРК, ЛАРСЕН РОБЕРТ, СІДЛЕР
ДЕНІЕЛ РІЧАРД

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК.

(56) WO A1 03093266 13.11.2003

(57) 1. Сполука



2. Спосіб модуляції активності рецептора хемокіну у ссавців, що включає введення ефективної кількості сполуки за п. 1.

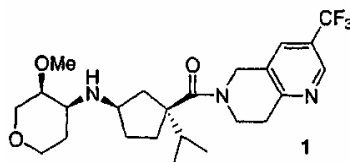
3. Спосіб лікування запального та імунорегуляторного розладу або захворювання або поліпшення стану при запальному та імунорегуляторному розладі або захворюванні, або зниження ризику запального та імунорегуляторного розладу або захворювання, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за п. 1.

4. Спосіб лікування ревматоїдного артриту або поліпшення стану при ревматоїдному артриті або зниження ризику ревматоїдного артриту, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за п. 1.

5. Фармацевтична композиція, що містить введений носій і сполуку за п. 1.

[У Міжнародних патентних заявках US03/12929, поданій 25 квітня 2003р. і US03/13042, поданій 25 квітня 2003р.], описані сполуки тетрагідропіранілциклопентил-тетрагідропіридопіридину. Дані сполуки придатні для лікування захворювань або станів людей або інших видів, які можуть піддаватися лікуванню інгібіторами, модуляторами або промоторами функції хемокінового рецептора. Подібні захворювання або стани включають захворювання або стани, перераховані у згаданих заявках.

((1R,3S)-3-Ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил][(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]амін, 1:



є сильним інгібітором CCR-2. Лабораторне одержання сполуки 1, включаючи лабораторне одержання деяких проміжних сполук і попередників, що використовуються у синтезі сполуки 1, [описане у Міжнародних патентних заявках US03/12929 і US03/13042].

Відомі способи синтезу сполуки 1 неефективні, вимагають багато часу і, таким чином, є дорогими з точки зору виробництва. Наприклад, синтез нафтиридинового структурного блоку включає дев'ять окремих стадій і потребує використання

(13) C2

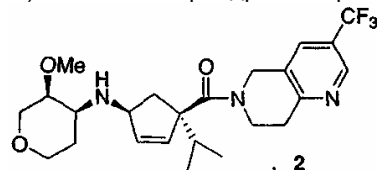
(11) 81365

(19) UA

декількох дорогих реагентів, що знижує загальну ефективність процесу синтезу. Подібним чином синтез циклопентенового структурного блоку приводить до високого рівня вмісту небажаних стереоізомерів. Інші аспекти синтезу також є неефективними, дорогими і/або невідповідними для промислового виробництва. Більше того, синтезовані раніше гідрохлориди сполуки 1 виявляють далеко не ідеальні властивості при їх розчиненні, обробці (наприклад, гіроскопічність) і т.п. Таким чином, зберігається потреба у розробці вдосконаленого синтетичного способу одержання сполуки 1, придатного для великомасштабного виробництва, зберігання і розповсюдження. Також зберігається потреба у розробці вдосконалених сольових форм сполуки 1.

Даний винахід стосується ефективного синтезу для одержання ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)((3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміну і його сукцинату. Даний винахід також стосується ефективного синтезу для одержання проміжних сполук (3II)-3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону; (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонової кислоти і 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину; а також для одержання попередника (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-іл)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну. Крім того, даний винахід базується на чудових властивостях сукцинату ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)((3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміну.

Відповідно до одного з аспектів, даний винахід стосується способу одержання (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-іл)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну, 2:



що включає наступні стадії:

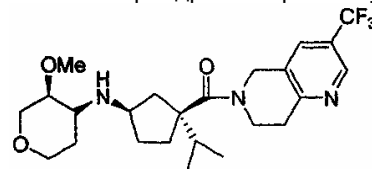
(1) взаємодія (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонової кислоти з 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридином для одержання 6-[[3-(1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-іл]карбоніл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирину;

(2) обробка 6-[[3-(1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-іл]карбоніл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирину гідроксиламіном для одержання (1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-аміну; і

(3) поєднання (1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-

6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-аміну з (3R)-3-метокситетрагідро-4H-піран-4-оном шляхом відновного амінування.

Відповідно до наступного аспекту, даний винахід стосується способу одержання ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)((3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміну, 1:



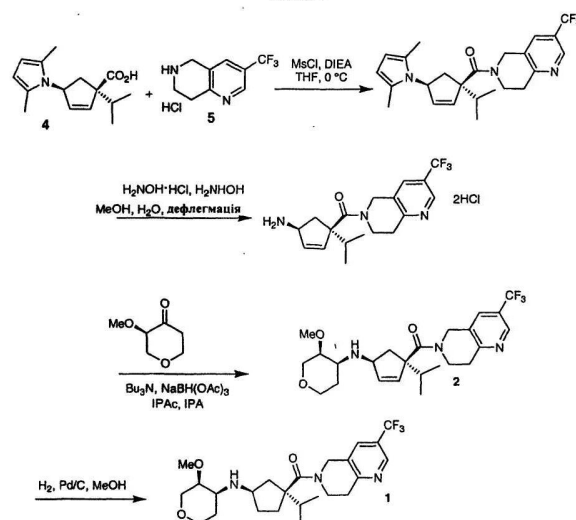
що включає наступні стадії:

(4) гідрогенізація (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-іл)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, що більш детально описується нижче, стадію гідрогенізації здійснюють перед одержанням сполуки 2.

Синтези (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-іл)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну, 2, і ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)((3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміну, 1, представлені на схемі 1:

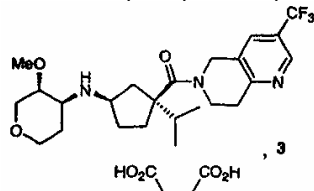
Схема 1



N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)-N-[(цис-3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну, 1, синтезують, послідовно поєднуючи три сполуки-структурних блоки, 4, 5 і 6 (наведені нижче схеми 3, 4 і 5). Реакцію амідування між 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридином, 5, і (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-

карбоною кислотою, 4, здійснюють у присутності метансульфонілхлориду, одержуючи 6-[[[(1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-іл]карбоніл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин. Зняття захисту з групи піролу здійснюють на даній стадії, використовуючи гідроксиламін як прямий процес для одержання солі аміну. Сіль аміну і (3R)-3-метокситетрагідро-4H-піран-4-он, 6, поєднують шляхом відновного амінування у присутності трибутиламінового буфера, і з NaBH(OAc)₃, одержуючи (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-іл)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін, 2. Циклопентеновий фрагмент сполуки 2 потім гідрогенізують, одержуючи сполуку 1 у вигляді вільної основи.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб одержання сукцинату ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)[(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну, 3:

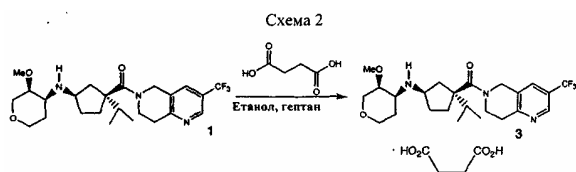


що включає додаткову стадію:

(5) контактування ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)[(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну, 1, з бурштиною кислотою.

Перед стадією (5) сполука 1 може бути, необов'язково, очищена за допомогою кристалізації або у вигляді сукцинату, або іншої солі, такої як бензолсульфонат, з подальшим руйнуванням солі. Очищення таким способом описане у наступних прикладах.

Синтез сполуки 3, сукцинату, представлений на схемі 2:



Інший аспект даного винаходу стосується способу одержання проміжної (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонової кислоти, 4, що включає наступні стадії:

(1) взаємодія (1R,4S)-4-аміноциклопентен-2-ен-1-карбонової кислоти з MeOH у присутності тіонілхлориду для одержання метил (1R,4S)-4-аміноциклопент-2-ен-1-карбоксилату;

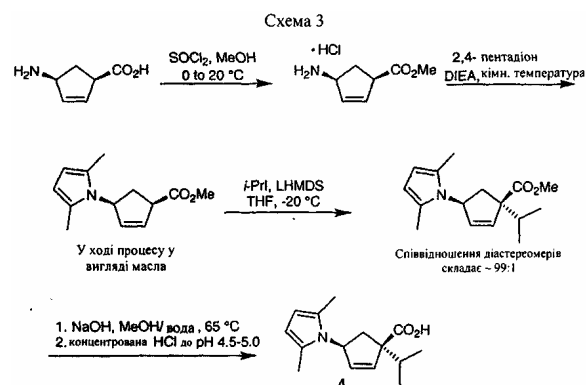
(2) взаємодія згаданого метил (1R,4S)-4-аміноциклопент-2-ен-1-карбоксилату з ацетилацетоном для одержання метил (1R,4S)-4-

(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)циклопент-2-ен-1-карбоксилату;

(3) взаємодія згаданого метил (1R,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)циклопент-2-ен-1-карбоксилату з 2-йодпропаном для одержання метил (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбоксилату; і

(4) взаємодія згаданого метил-(1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбоксилату з NaOH і MeOH для одержання (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонової кислоти.

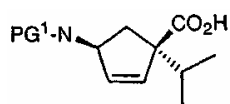
Синтез (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонової кислоти, 4, представлений на схемі 3:



Відповідно до даного синтезу, (1R,4S)-4-аміноциклопентен-2-ен-1-карбонову кислоту перетворюють у відповідний складний метиловий ефір шляхом обробки тіонілхлоридом у метанолі. Метил (1R,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)циклопент-2-ен-1-карбоксилат потім синтезують взаємодією метил-(1R,4S)-4-аміноциклопент-2-ен-1-карбоксилату з 2,4-пентандіоном у присутності DIEA. Подальше алкілювання метил-(1R,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)циклопент-2-ен-1-карбоксилату йодпропаном здійснюють, використовуючи біс-(триметилсиліл)амід літію як основу. Одержаний алкілований продукт потім гідролізують для одержання (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонової кислоти 4.

Незважаючи на те, що наведений вище опис передбачає гідрогенізацію циклопентенового фрагмента на останній стадії для одержання циклопентану, фактично, багато сполук, представлених на схемах 1 і 3, можуть бути гідрогенізовані на проміжній стадії з одержанням аналога циклопентану. (Завдяки тому, що піролозахисна група, при її наявності, також відновлюється до піролідину під час такого процесу, може бути використана інша захисна група).

Більш того, відповідно до іншої відмітної ознаки цього аспекту даного винаходу, можуть бути синтезовані проміжні сполуки, що мають захисні групи, відмінні від 2,5-диметил-1H-пірол-1-ілу. Таким чином, досвідчені хіміки прагнуть одержати проміжні сполуки загальної формули:



де захисна група "PG¹" включає, але не обмежується ними, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, алкілоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, бензоїл, форміл, ацетил, трифторацетил, 2-нітробензолсульфоніл, 4-нітробензолсульфоніл, 2,4-динітробензолсульфоніл, бензил, трифенілметил, іміни (такі як дифенілметилен) та інші захисні групи, відомі у даній галузі і проілюстровані [Greene, T.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1999].

Інший аспект даного винаходу стосується способу одержання проміжного 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину, 5, що включає наступні стадії:

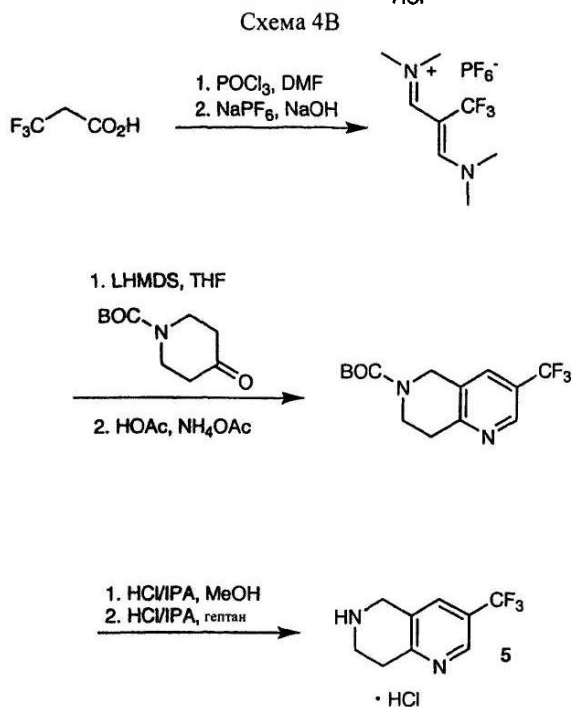
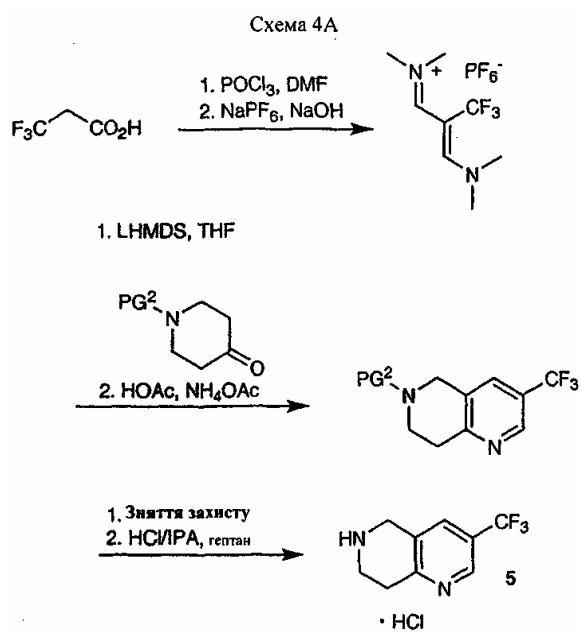
(1) взаємодія 3,3,3-трифторпропанової кислоти з POCl₃, DMF, NaPF₆ і основою для одержання гексафторфосфату N-[3-(диметиламіно)-2-(трифторметил)проп-2-еніліден]-N-метилметанамію (CF₃DT);

(2) взаємодія CF₃DT із захищеним піперидоном для одержання N-(захисна група)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину (наприклад, взаємодія CF₃DT з BOC-піперидоном для одержання N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину); і

(3) взаємодія згаданого N-(захисна група)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину (наприклад, N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину) у присутності HCl і метанолу для одержання 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину.

Синтез 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину, 5,

представлений нижче на схемах 4A і 4B:



Оксихлорид фосфору (POCl₃) додають до охолодженого DMF з такою швидкістю, щоб температура залишалася нижче 10°C (приблизно протягом години). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, а потім додають 3,3,3-трифторпропанову кислоту (екзотермія приблизно до 45°C). Реакційну суміш нагрівають до 50°C і витримують при даній температурі протягом приблизно 4 годин. Після завершення утворення вінамідінію реакційній суміші дають можливість охолонути до кімнатної температури. Потім реакційну суміш одночасно з 5N NaOH додають до розчину NaPF₆ у воді, охолодженого до 0°C. Швидкості додавання двох розчинів контролюють таким чином, що температура водної суспензії залишається нижче 10°C, а pH складає від 3 до 4

(додавання здійснюють протягом приблизно 2 годин). Завершивши додавання, одержану жовту суспензію піддають старінню протягом години при 0°C, а потім фільтрують, відділяючи тверді речовини. Фільтрувальний осад промивають льодяною водою (2 рази) і сушать азотом у вакуумі. Типовий вихід становить 85%.

Розчин захищеного піперидону, наприклад, захищеного БОС піперидону, у ТГФ потім додають до охолодженого (-20°C) розчину гексаметилдисиліламіду літію ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$) у ТГФ, підтримуючи температуру нижче 10°C для утворення еноляту літію (приблизно 45 хвилин). Після нагрівання до кімнатної температури розчин еноляту переносять в охолоджену (-20°C) суспензію CF_3DT у ТГФ з такою швидкістю, що внутрішня температура залишається на рівні нижче -10°C (протягом приблизно 45 хвилин). Одержану суміш піддають старінню протягом 2 годин при температурі -20°C, потім додають оцтову кислоту і суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім додають ацетат амонію і суміш нагрівають до 65°C. Після двох часів витримування при температурі 65°C реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Потім додають воду і гептани і шари розділяють. Органічний шар промивають 2М водною лимонною кислотою, а потім аналізують на БОС нафтиридин. Типовий вихід становить 65%.

Після цього органічний шар зі стадії утворення нафтиридину концентрують, а розчинник замінюють метанолом. Потім додають HCl в IPA і суміш нагрівають при 60°C до завершення зняття захисту (близько години). Після охолодження до кімнатної температури додають воду, а рН доводять приблизно до 10,5. Додають IPA і шари розділяють. Водний шар знову додатково двічі екстрагують ізопропілацетатом (IPA). Об'єднані органічні шари концентрують, а розчинник замінюють IPA. Одержаний розчин IPA фільтрують, видаляючи неорганічні солі, осад на фільтрі промивають IPA, а об'єднаний фільтрат і промивні води знову концентрують до загального об'єму близько 5мл/г. Після цього розчин вільної основи/IPA додають протягом 30 хвилин до 60°C HCl в IPA. Тверді речовини стають помітними після додавання приблизно 50% розчину. Закінчивши додавання HCl /IPA, додають гептан для завершення кристалізації і суспензію охолоджують до кімнатної температури. Тверді речовини виділяють фільтрацією і промивають IPA/гептаном (3 рази по 1мл/г), а потім сушать. Типовий вихід з БОС нафтиридину становить 75%.

Як вказано вище, можуть бути використані піперидони, що містять захисні групи ("PG²ⁿ"), відмінні від трет-бутоксикарбонілу. Інші захисні групи, які можуть бути корисні у синтезі нафтиридину, включають, але не обмежуються ними, бензилоксикарбоніл, алкілоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, бензоїл, ацетил, форміл, трифторацетил, 2-нітробензолсульфоніл, 4-нітробензолсульфоніл, 2,4-динітробензолсульфоніл, N-бензил, трифенілметил та інші захисні групи, відомі у даній

галузі і проілюстровані [Greene, T.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1999].

Інший аспект даного винаходу стосується способу одержання проміжного (3R)-3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону, 6, що включає наступні стадії:

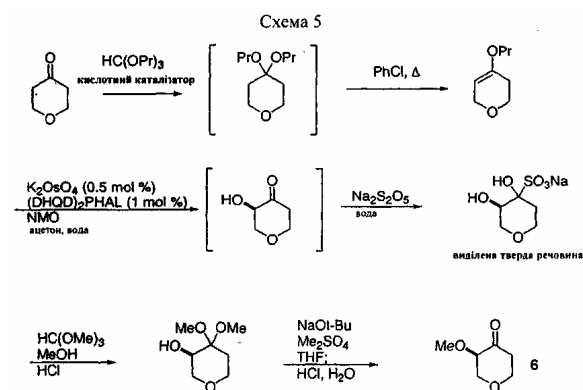
(1) взаємодія тетрагідро-4H-піран-4-ону з трипропілортоформіатом і хлорбензолом для одержання 4-пропокситетрагідро-2H-піранетену;

(2) взаємодія вказаного 4-пропокситетрагідро-2H-піранетену у присутності ацетону, води, простого діефіру гідрохінідин-1,4-фталазіндіїлу (DHQD_2PHAL), дегідрату осмату калію і моногідрату 4-метилморфолін-N-оксиду (NMO) для одержання натрієвої солі 3,4-дигідрокситетрагідро-2H-піран-4-сульфонової кислоти;

(3) взаємодія вказаної натрієвої солі 3,4-дигідрокситетрагідро-2H-піран-4-сульфонової кислоти з метанолом і триметилортоформіатом у присутності кислоти для одержання 4,4-диметокситетрагідро-2H-піран-3-олу; і

(4) взаємодія вказаного 4,4-диметокситетрагідро-2H-піран-3-олу у присутності ТГФ, NaOt-Bu , Me_2SO_4 і кислоти для одержання (3R)-3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону.

Синтез (3R)-3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону, 6, наведений на схемі 5:



Вихідний піранон перетворюють в його дипропілкеталь шляхом обробки трипропілортоформіатом у присутності кислотного каталізатора. Потім необроблений кеталь нагрівають у присутності хлорбензолу. У таких умовах видалення пропанолу приводить до одержання простого пропіленольного ефіру. Реакцію направляють, видаляючи пропанол шляхом дистиляції у ході реакції. Потім необроблений простий енольний ефір окиснюють у модифікованих умовах асиметричного дигідроксилювання Sharpless. У даній реакції як стехіометричний окисник використовують оксид N-метилморфоліну. Звичайно реакція приводить до одержання такого продукту, як α -гідроксикетон у кількості приблизно від 60 до 85% енантіомерного надлишку (ee). α -Гідроксикетон не виділяють безпосередньо, а додають водний розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ для одержання бісульфітного аддукту кетону. З суміші ацетону і води кристалізується рацемічний бісульфітний аддукт. Рацемат видаляють

фільтрацією, при цьому одержуваний маточний розчин звичайно складає від 95 до 99% енантіомерного надлишку (ee). Ацетон видаляють у вакуумі і додають ізопропанол, одержуючи аддукт кристалічного бісульфіту з великим енантіомерним надлишком. Його обробляють HCl і метанолом з триметилортоформіатом як акцептор води для одержання диметилкеталю. Потім гідроксильну групу метилюють, використовуючи NaOt-Bu і Me₂SO₄. Додаючи воду і HCl до реакційної суміші, одержують цільовий α-метоксипіранон з енантіомерним надлишком, що складає близько 96%.

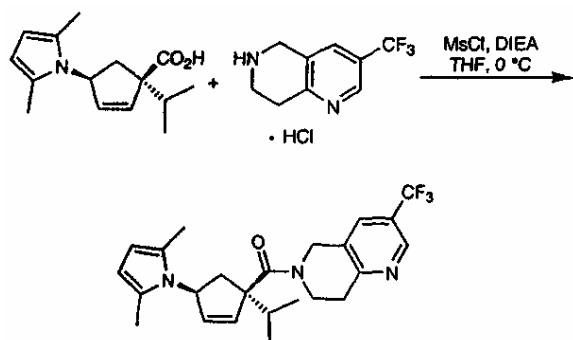
Нижче наведені значення деяких аббревіатур, акронімів та інших скорочень. Незважаючи на те, що наведені терміни відомі фахівцям у даній галузі, нижче представлена таблиця, підсумовуюча такі терміни:

| | |
|-----------|---------------------------|
| MSCl | метансульфонілхлорид |
| DIEA | діізопропілетиламін |
| IPAc | ізопропілацетат |
| IPA | ізопропанол |
| i-PrI | 2-йодпропан |
| LHMDS | літію гексаметилдисилазид |
| THF (ТГФ) | тетрагідрофуран |
| DMF | диметилформамід |
| P.G. | захисна група |
| BOC | трет-бутилоксикарбоніл |
| NMO | оксид N-метилморфоліну |
| TFPA | трифторпропіонова кислота |

Приклад 1

((1R,3S)-Ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)[(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]амін

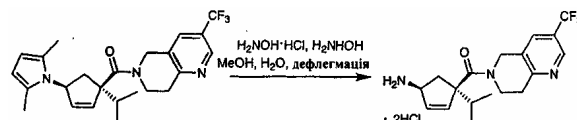
Стадія 1 - 6-[[[(1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-іл]карбоніл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин



Піролциклопентенову кислоту (730г, 90,4% мас, 2,67ммоль) і діізопропілетиламін (0,93л, 5,34ммоль) змішують у ТГФ (6,6л). Одержаний темний розчин (KF=195мг/мл) охолоджують до 0°C, потім протягом 1 хвилини додають метансульфонілхлорид (228мл, 2,94ммоль), після чого внутрішня температура протягом декількох

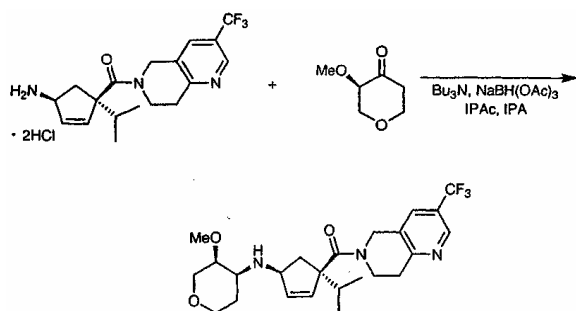
хвилин підвищується до 13°C. Охолоджувальну ванну видаляють, а суміш витримують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційний розчин охолоджують до ~15°C і додають HCl сіль тетрагідронафтиридину (670г, 73,2% мас. у вигляді еквівалента вільної основи, 2,42ммоль). Температуру підвищують до 23°C і додають іншу порцію діізопропілетиламіну (0,93л, 5,34ммоль) з охолодженням при ~25°C протягом 15 хвилин. Суміш витримують протягом >1 години, а потім розбавляють 5% NaHCO₃ (16л). Продукт екстрагують етилацетатом (EtOAc) (16л). Органічну фазу промивають водою (10л) і концентрують у вакуумі, заміщаючи EtOAc метанолом до об'єму 10л. Вихід аміду, що підтверджується аналізом, є кількісним (1,055кг, 2,45ммоль).

Стадія 2 - (1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-амін



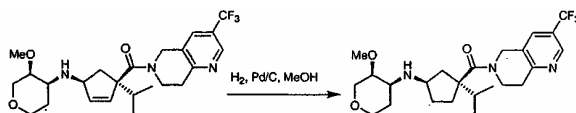
Амід (1,055кг, 2,45ммоль) у метанолі (10л) додають до гідроксиламіну-HCl (1кг, 14,4ммоль), 50% гідроксиламіну у воді (1л, 16,3ммоль) і воді (5л). Одержану суспензію нагрівають до дефлегмації (71°C) і підтримують при даній температурі протягом 6 годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, а pH доводять до 11,0 за допомогою 10N NaOH. Реакційний розчин розбавляють водою (12л) і продукт тричі екстрагують хлорбензолом (14л, 13л і 13л). Кожний органічний шар один раз промивають цією ж водою (10л). Органічні шари, що містять продукт (відповідно до аналізу: 0,79кг, 2,24ммоль, вихід 92%), об'єднують і концентрують. Розчинник замінюють ізопропанолом (8л). Додають безводну HCl в IPA (4,3Н, 1,4л, 6,0ммоль). Суміш концентрують до ~2л. Одержану суспензію нагрівають до 70°C і повільно додають н-гептан (8л). Суспензію охолоджують і витримують при кімнатній температурі протягом ночі (16 годин). Тверді речовини відфільтровують, промивають сумішшю 20% IPA/гептан (1,5л) і сушать в атмосфері азоту, одержуючи 1,12кг солі HCl (0,76кг еквіваленту вільної основи), при цьому загальний вихід становить 91%.

Стадія 3 - (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-іл)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін



Аміндігідрохлорид (777г, 552г у вигляді вільної основи, 1,56моль) суспендують в ІРАс (3л). Суміш охолоджують на льодяній бані і додають n -Bu₃N (860мл, 3,61моль) з подальшим додаванням ізопропанолу (260мл, 3,40моль). При 5°C додають триацетоксиборгідрид натрію (724г, 3,42моль). Через годину до суміші при 1°C додають розчин метоксипіранону в ІРАс (1,76л, 160г/л розчину, 2,17моль). Через 6 годин суміш розподіляють між насиченим водним NaHCO₃ (3л), водою (8л) і EtOAc (10л). Водну фазу додатково екстрагують EtOAc (15л). Об'єднані органічні фази екстрагують насиченим NaHCO₃ (4л), сушать над MgSO₄ (600г), а потім концентрують. Одержане масло розчиняють в CH₃CN (15л) і екстрагують гептаном (3×4л). Ацетонітрильна фаза містить 654г (1,4моль, 90%) (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-ізопропіл-4-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопент-2-ен-1-іл)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи масло, яке використовують на кінцевій стадії гідрогенізації.

Стадія 4 - ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил][(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]амін



Необроблений зв'язаний циклопентен зі стадії 3 (640г) розбавляють метанолом (3,2л) і розчин концентрують до масла. Розбавлення метанолом (3,2л) і концентрування додатково повторюють двічі. Після остаточного концентрування масло розбавляють метанолом (6,4л) і завантажують в автоклав. Каталізатор, 5% Pd/C (256г), завантажують в автоклав у вигляді суспензії у метанолі (1,4л). Гідрогенізацію (40 фунтів на кв. дюйм) здійснюють протягом ночі (18 годин) при 25°C. Партію фільтрують через solka floe (глибина -1,5) у 8-л лійці із загартованого скла. Автоклав промивають метанолом (5,0л) і цю ж рідину для промивання використовують для промивання осаду на фільтрі. Осад знову промивають метанолом (1,3л). Послідовне промивання додатково повторюють чотири рази. Аналіз за допомогою РХ показує, що об'єднаний фільтрат і промивні води (загальна маса =17,1кг) містять 633г (вихід 98,5%) вільної основи. Фільтрат і промивні води концентрують до масла

(підтверджено аналізом 770г, 1,634моль). Масло розчиняють в ІРА (3,1л) і розчин концентрують до коричневого масла. Розбавлення ІРА (3,1л) і концентрування додатково повторюють двічі.

Приклад 2

Сукцинат((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил][(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну

Синтез 1:

Очищення від бензолсульфонату: Одержане масло з прикладу 1 розчиняють в ІРА (1,54л) і переносять у колбу для кристалізації. До партії додають промивальний ІРА (2×385мл). Розчин нагрівають до 56°C, і у цей момент додають бензолсульфонову кислоту (283г, 1,79моль), що приводить до підвищення температури до 71°C. Розчин охолоджують до 60°C і додають затравку бензолсульфонату (1г). Розбавлену суспензію витримують протягом 30 хвилин, одержуючи густий шар затравки, після чого протягом 50 хвилин додають гептан (4,62л). Після витримання при температурі від 55 до 65°C протягом 2 годин, суспензію охолоджують протягом ночі до температури навколишнього середовища. Суспензію фільтрують і вологий осад промивають сумішшю 2:1 гептан/ІРА (2×2,3л). Не зовсім білу тверду речовину сушать в атмосфері N₂/вакуум, одержуючи бензолсульфонат (875г, 98,3% мас.) у вигляді жовтуватого-коричневої твердої речовини (точно встановлений вихід становить 84%). Воду (11,1л), ІРАс (32л) і бензолсульфонат ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил][(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну (1,645кг) додають до розчину K₂CO₃ (6,58г) у воді (18,3л). Суміш витримують протягом 15 хвилин. Шари розділяють і органічний шар промивають водою (16л). Розчин в ІРАс вільної основи ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-

іл]карбоніл]циклопентил][(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну (60,5кг, що містить 1,16кг вільної основи) концентрують до масла. Одержане масло розбавляють етанолом (3,785л) і знову концентрують до масла. Розбавлення і концентрування повторюють ще тричі.

Синтез солі бурштинової кислоти: Після остаточного концентрування масло розбавляють етанолом (4,055л). Потім розчин етанолу нагрівають до 65°C. Однією порцією додають бурштинову кислоту (294г, 2,48моль) з подальшим додаванням гептану (530мл) протягом 10 хвилин. Потім розчин затравлюють сукцинатом ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил][(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну (5,8г) у вигляді суспензії у гептані (50мл). Одержану суспензію витримують протягом години при 65°C, протягом якої вона помітно густіє. У кінці витримання затравкового шару протягом 1,5 години додають гептан (7,54л). Суспензію

витримують протягом 2 годин при 65°C, а потім їй дають можливість охолонути до кімнатної температури протягом ночі (~9 годин). Тверді речовини відфільтровують, промивають 2:1 гептаном/етанолом (2×2,3л, 2мл/г вільної основи) і сушать у вакуумі потоком N₂ протягом 2 годин. Осад на фільтрі розбивають і додатково сушать в N₂/вакуумі протягом -48 годин, одержуючи 1,328кг сукцинату (91,6%). Висушену партію сукцинату ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[3-(трифторметил)-7,8-дигідро-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]карбоніл]циклопентил)[(3S,4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміну (1,328г) пропускають через Comil, використовуючи сито розміром 460мкм, одержуючи 1,313г.

Синтез 2

Утворення сукцинату: Вільну основу (3034,2г) завантажують через 1-мкм вбудований фільтр у 72-л колбу, обладнану термопарою, підвісною мішалкою, впускним отвором для N₂/вакууму і концентратором періодичної дії, при цьому роблять відмітку на колбі на рівні 11,2л. Об'єднані концентрати додатково концентрують до ~1л, замінюючи розчинник на EtOH при постійному об'ємі, використовуючи 17л EtOH. Розчин розбавляють за допомогою EtOH до 11,2-л відмітки на колбі. Вакуум випускають, а концентратор періодичної дії замінюють наливною лійкою. Додають 839г бурштинової кислоти і партію нагрівають до 65°C. Протягом 7 хвилин додають гептан (1,4л). 5г затравки розчиняють у 100мл гептану і додають до партії. Розбавлену суспензію витримують протягом 60 хвилин, одержуючи густий шар затравки, після чого протягом 120 хвилин додають 34,9л гептану. Після витримання при температурі 65°C протягом 2 годин суспензію охолоджують протягом ночі до температури навколишнього середовища. Аналіз маточних розчинів за допомогою РХ показує втрату 6,5мг/мл. Суспензію фільтрують і вологий осад промивають 2×8 л 3/1 гептану/EtOH з подальшою заміною рідини для промивання 4л 3/1 гептану/EtOH. Не зовсім білу тверду речовину сушать в атмосфері N₂/вакуум на фільтрувальній ємності, одержуючи 3404г жовтувато-коричневої твердої речовини, 96,7% мас, при цьому точно встановлений вихід становить 86% з підтвердженою аналізом 10,3% втратою.

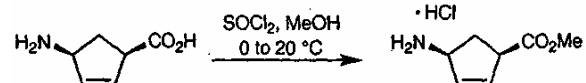
Перекристалізація сукцинату (необов'язкова): 12,1л EtOH завантажують у візуально чисту 50-л колбу, обладнану впускним отвором для N₂/вакууму, механічною мішалкою, термопарою і впускним адаптером. Додають сукцинат і промивають 4,7л EtOH. Суспензію нагрівають до 65°C, після чого розчин переносять в 72-л колбу в умовах статичного вакууму через вбудований 1-мкм фільтр. Завершивши перенесення, 50-л колбу промивають 1л EtOH, а рідину для промивання переносять через вбудований фільтр до партії у 72-л колбі. Фільтрований розчин EtOH концентрують при температурі 38-44°C і тиску 5 дюймів Hg до <12л, при цьому під час концентрування сукцинат кристалізується. Суспензію розбавляють до 12,1л, а потім нагрівають до 65°C. Додають 1л гептану, а потім

14г затравки, суспендованої у 300мл гептану. Суспензію витримують протягом 1 години і 10 хвилин при 65°C, після чого протягом 2 годин додають 17,5л гептану. Суспензію витримують протягом 2 годин при температурі 65°C, а потім охолоджують до температури навколишнього середовища протягом ночі, -13 годин. Суспензію фільтрують, відділяючи тверді речовини, а осад на фільтрі промивають 5,4л рідини для промивання суспензії з 2:1 гептану:етанолу з подальшим промиванням 5,4л замінника і 5,4л рідини для промивання суспензії. Осад на фільтрі сушать, пропускаючи через нього N₂ у вакуумі протягом 3 годин, після чого фільтрувальний осад розбивають і додатково сушать N₂ у вакуумі протягом приблизно 48 годин. Після закінчення сушіння лікарський засіб у масі зберігають у подвійному поліетиленовому пакеті у картонному барабані до подрібнення. Загалом одержують 3,018кг сукцинату (вихід 93,9%).

Приклад 3

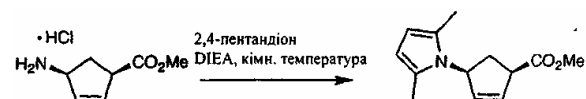
(1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонова кислота

Стадія 1 - Метил-(1R,4S)-4-аміноциклопент-2-ен-1-карбоксилат



Тверду (1R,4S)-4-аміноциклопентен-2-ен-1-карбонову кислоту (1,0кг, 7,72моль) розчиняють у MeOH (3,0л). Суспензію охолоджують до 0-5°C. По краплях протягом 2 годин додають тіонілхлорид (0,576л, 7,92моль), підтримуючи температуру <20°C. Після закінченні додавання тіонілхлориду охолоджувальну баню видаляють, а реакційну суміш витримують при температурі 20°C протягом 1-2 годин. Потім суміш продукту по краплях додають до IPAc (22,5л) протягом 1-2 годин, після чого продукт кристалізується безпосередньо з розчину у вигляді солі HCl. Партію фільтрують і сушать у вакуумі протягом ночі, одержуючи HCl-сіль складного аміноциклопентенового метилового ефіру (1081г, вихід 77%).

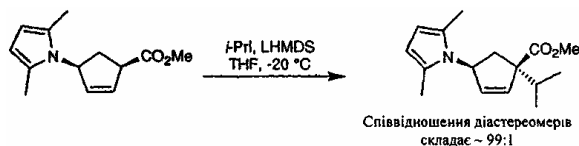
Стадія 2 - Метил (1R,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)циклопент-2-ен-1-кабоксилат



Тверду сіль складного аміноциклопентенового метилового ефіру (1,076кг, 6,059моль) розчиняють в MeOH (3л, 2M) при температурі 20°C в атмосфері азоту. Додають діізопропілетиламін (DIEA, 0,78кг, 6,059моль) з подальшим додаванням ацетонілацетону (0,711кг, 6,241моль). Суміш є екзотермічною, підвищуючи температуру до 32-35°C. Потім реакційну суміш витримують при температурі 25°C протягом 16 годин. Партію розбавляють IPAc (9-10л) і промивають 10% NH₄Cl (2×3л) і 5% насиченим сольовим розчином (2×3л). Партію IPAc сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують до масла. Для промивання використовують ТГФ (3л) і партію знову концентрують до масла. Чутливий до

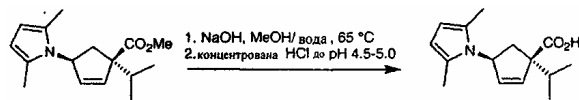
повітря, пірол-захищений аміноциклопентенкарбоксилат (1189г, вихід 92%) зберігають при температурі 5-7°C в атмосфері азоту до здійснення стадії алкілювання.

Стадія 3 - Метил-(1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропіл-циклопент-2-ен-1-кабоксилат



Складний піролметиловий ефір (1189г), розчинений у ТГФ (1,2л), додають по краплях протягом 40 хвилин до 1М гексаметилдисилазиду літію (LHMDS) у ТГФ (8,65л, 8,650моль) при 20°C. Партію витримують протягом 30 хвилин і протягом години додають 2-йодпропан. Партію витримують протягом години, потім дають їй можливість нагрітися до 20°C протягом 1-2 годин до завершення згідно до даних ВЕРХ (<0,5% вихідного матеріалу). Партію гасять 6% розчином NH_4Cl (10л). Завантажують ІРАС (20л) і шари розділяють. Органічний шар промивають 6% водним NH_4Cl (10л), 5% насиченим сольовим розчином (2×10л) і концентрують до масла. Чутливий до повітря алкілований складний піролметиловий ефір (1419г, вихід 98%) зберігають при температурі 5-7°C в атмосфері азоту до омилення.

Стадія 4 - (1S,4S)-4-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-кабонова кислота

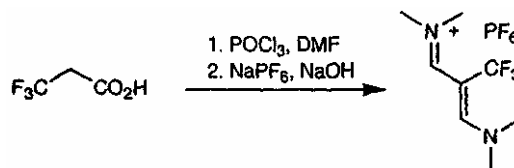


Алкілований складний піролметиловий ефір (1,38кг, 5,197моль) розчиняють в MeOH (7,7л). Додають деіонізовану воду (2,5л) з подальшим додаванням 10N NaOH (2,08л, 20,786моль). Потім партію нагрівають до 65°C протягом 16 годин. Партію охолоджують до 10°C. Продукт кристалізують, доводячи pH до 4,5 концентрованою HCl. Суспензію витримують протягом години і до партії додають деіонізовану воду (15л). Суспензію витримують протягом 18 годин при температурі 20-25°C. Тверді речовини відфільтровують, промивають сумішшю 10% MeOH/деіонізована вода і сушать у вакуумній печі (40-50°C, 25-26" Hg), одержуючи алкіловану піролциклопентенову кислоту (1223г, вихід 95%).

Приклад 4

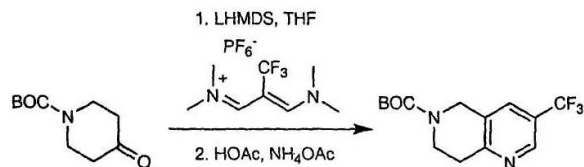
3-(Трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

Стадія 1 - Гексафторфосфат N-[3-(диметиламіно)-2-(трифторметил)проп-2-еніліден]-N-метилметанамію (CF_3DT)



Оксихлорид фосфору (1,1л, 11,8моль) додають до диметилформаміду (2,6л) при температурі 4°C протягом години, і реакційній суміші дають можливість нагрітися до 20°C. Протягом 6 хвилин додають 3,3,3-трифторпропіонову кислоту (TFPA) (771г, 6,02моль). Потім реакційну суміш витримують при температурі від 50 до 60°C протягом 4 годин, а потім дають їй можливість охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш TFPA/ POCl_3 /DMF завантажують в 5-л наливну ліжку. Реакційну колбу промивають DMF, 3×75мл, і промивну рідину також переносять в 5-л наливну ліжку. Гексафторфосфорну кислоту (980мл, 60% водний розчин) додають до води (7,1л) при охолодженні до температури 4°C. Повільно додають гідроксид натрію (5Н, 2,0л), підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче 15°C. Потім розчин охолоджують до 0°C. Гідроксид натрію (5Н) завантажують в 2-л наливну ліжку і одночасно додають реакційну суміш TFPA/ POCl_3 /DMF з такою швидкістю, щоб внутрішня температура залишалася на рівні нижче 5°C, а pH варіювався від 3,05 до 3,6 (приблизно 3,2 протягом найбільшого періоду додавання). Потім одержану жовту суспензію витримують протягом 60 хвилин при температурі ~0°C. Тверді речовини відфільтровують, промивають льодяною водою (2×4,0л), а потім сушать потоком N_2 у вакуумі. Загалом одержують 1,785кг (87%) CF_3DT (сіль вінамідінію).

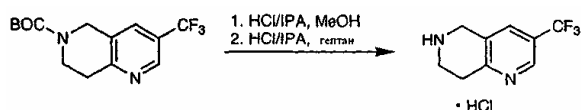
Стадія 2 - N-(трет-бутоксжарбоніл)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин



N-BOC-4-піперидон (672г) у ТГФ (2,72л) завантажують у розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (LHMDS) (3,55л, 1,0М розчин у ТГФ) у ТГФ (3,7л) при температурі -12°C протягом 45 хвилин. Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури. Суміш додають протягом 30 хвилин до суспензії CF_3DT (1,17кг) у ТГФ (5,45л), охолоджену до -24°C. Потім реакційну суміш витримують протягом 2 годин при температурі ~-20°C. Додають оцтову кислоту (295мл) протягом 3 хвилин. Реакційну суміш нагрівають до 20°C протягом 1 год. 15хв. і однією порцією додають ацетат амонію (741г). Реакційну суміш нагрівають до 64°C і витримують при даній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, а потім розбавляють водою (15,4л) і метилциклогексаном (15,4л). Суміш перемішують, перемішування

припиняють і шарам дають можливість осісти. Нижній водний шар видаляють, а органічний шар промивають 2М водною лимонною кислотою (6,2л). Після перемішування і розділення шарів аналіз за допомогою РХ показує, що з органічного шару (загальна маса =19,8кг) одержують 617г (64%) ВОС нафтиридину.

Стадія 3 - 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин



Органічний шар зі стадії одержання нафтиридину, що містить N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин (загальна маса 34,2кг, містить 989г ВОС нафтиридину), концентрують до масла. Залишок розбавляють метанолом (6л) і розчин концентрують до масла. До залишку додають метанол (6л) і одержаний розчин концентрують до 2,3л. Розчин розбавляють метанолом до об'єму 7,3л і додають 4,58М НСІ в ІРА (3,6л). Розчин нагрівають до 55°C і витримують протягом години. Після охолодження до кімнатної температури додають воду (5л). Потім обережно додають розчин K_2CO_3 (2,28кг) у воді (5л) (рН=10). Суміш екстрагують ІРАс (3×10л). Органічні продукти екстрагування містять 601г (91%) позбавленого захисту нафтиридину. Об'єднані органічні шари концентрують, залишок розбавляють ІРА (6л) і знову концентрують. Одержане масло розбавляють ІРА (6л) і розчин концентрують до загального об'єму ~2л. Розчин фільтрують через лійку із загартованого скла, а фільтрат промивають ІРА (3×1л). Об'єднаний фільтрат і промивну рідину концентрують до ~0,5л, а потім розбавляють ІРА (1,95л). Розчин нагрівають до 60°C і протягом 40 хвилин додають НСІ в ІРА (790мл, 4,33М шляхом титрування). Під час додавання утворення твердих речовин стає очевидним. Протягом 30 хвилин додають гептан (2,75л), після чого нагрівання припиняють і суспензії дають можливість охолонути до кімнатної температури протягом ночі. Додають додаткову кількість НСІ/ІРА (80мл) і гептану (2×1,38л). Тверді речовини відфільтровують, промивають сумішшю 2:1 гептан/ІРА (3×550мл) і сушать у вакуумі потоком азоту, одержуючи 678,8г 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину з виходом 75% у розрахунку на ВОС нафтиридин (479г, 73,2% мас. у вигляді вільної основи).

Приклад 5

(3R)-3-Метокситетрагідро-4Н-піран-4-он

Стадія 1 - тетрагідро-4Н-піран-4-он: У 22-л круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою, термopарою і впускним отвором для азоту, завантажують тетрагідро-4Н-піран-4-он (3,00кг, 30,0моль) і трипропілортоформіат (5,70кг, 30,0моль). Насос, що використовується для перекачування, промивають хлорбензолом

(300мл) і промивну рідину додають до партії. Одержаний розчин охолоджують на льодяній бані до 5°C. Однією порцією додають Amberlyst-15 (60г), заздалегідь промитий деіонізованою водою, а потім пропаноном і висушений. Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. У результаті одержують розчин сполуки 2 (ГХ). Суміш концентрують у вакуумі (75мм Hg). Тверді речовини видаляють фільтрацією через шар з solka floc, і фільтрувальний шар промивають MTBE (2л). Фільтрат розбавляють MTBE (26л) і екстрагують насиченим водним $NaHCO_3$ (24л), а потім водою (2×16л). Органічну фазу концентрують у вакуумі (500мм Hg) для видалення MTBE. Після того як внутрішня температура досягне 44°C, додають хлорбензол (3л). Дистиляцію продовжують з використанням насадної колони зі швидкістю, що підтримує температуру пари на рівні приблизно від 85 до 90°C. Періодично додають хлорбензол з метою підтримки постійного об'єму. Загалом використовують 15л. Під час дистиляції температуру партії підтримують на рівні від 122 до 125°C. Через 16 годин аналіз за допомогою ГХ підтверджує конверсію >9:1. Вакуум посилюють до 50мм Hg і реакційну суміш піддають дистиляції, одержуючи розчин 53% мас. сполуки 3 (3,13кг, вихід 73%) і хлорбензол.

Стадія 2 - 3,4-дигідрокситетрагідро-2Н-піран-4-сульфонова кислота, натрієва сіль: У 50-л круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою, впускним отвором для азоту і термopарою, завантажують ацетон (12,7л) і воду (1,28л). Простий діефір гідрохінідин-1,4-фталазиндіїлу (DHQD₂PHAL, 54,8г, 0,070моль), дигідрат осмату калію (12,95г, 0,035моль) і моногідрат N-оксиду 4-метилморфоліну (NMO, 1,078кг, 7,74моль) додають послідовно до розчинника і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Протягом 7 годин додають простий пропіленольний ефір (1,85кг 54% мас. розчину, 7,03моль), підтримуючи реакційну температуру на рівні приблизно 0°C. Додають свіжоприготований розчин $Na_2S_2O_5$ (802г, 4,22моль) і воду (5,63л) з подальшим додаванням льодяної оцтової кислоти (1,2л). Після витримування протягом 16 годин при кімнатній температурі тверді речовини видаляють фільтрацією, а фільтрат концентрують у вакуумі для видалення ацетону. Протягом 3,5 годин додають ізопропанол (28л), одержуючи безбарвну суспензію. Тверді речовини збирають на фриті, промивають ізопропанолом (6л) і сушать у вакуумній печі, одержуючи 958г 92% мас. (вихід виділення становить 57%) продукту, з 97,2% енантіомерним надлишком.

Стадія 3 - 4,4-диметокситетрагідро-2Н-піран-3-ол: У 22-л круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою, 5-л краплинною лійкою, впускним отвором для азоту і термopарою, завантажують бісульфітний аддукт (893г 92% мас. твердої речовини, 4,06моль), MeOH (8,1л) і триметилортоформіат (948г, 8,93моль). Одержану суспензію нагрівають до 50°C і через краплинну лійку протягом 40 хвилин додають 1,89М розчин

HCl у MeOH (2,48л, 4,69моль). Суспензію охолоджують до 7°C і у вигляді повільного струменя додають 50% мас. NaOH (340мл). Тверді речовини збирають на фриті, а розчинник замінюють толуолом, використовуючи в цілому 12л толуолу. Партію концентрують приблизно до 3л, після чого тверді речовини видаляють фільтрацією, а осад промивають ТГФ (2л). Одержують розчин, що містить 577г продукту (3,56моль у 5,33л, вихід 88%, енантіомерний надлишок 97,5%).

Стадія 4 - (3R)-метокситетрагідро-4Н-піран-4-он: У 22-л круглодонну колбу, обладнану термopарою, впускним отвором для азоту і краплинною лійкою, завантажують розчин сполуки 6 (3,56моль у 5,33л) і ТГФ (5,8л). КФ розчину показує присутність 1,11моль води. Однією порцією додають NaOt-Bu (494г, 5,14моль), одержуючи прозорий жовтий розчин. Колбу занурюють у льодяну баню і протягом 20 хвилин додають Me₂SO₄ (7737г, 5,84моль), підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче 36°C. Охолоджувальну баню видаляють і реакційну суміш витримують протягом 4 годин, одержуючи необроблений розчин. Додають воду (1,5л) з подальшим додаванням 2Н HCl (840мл). Уявний рН двофазової суміші становить 0,6. Через 20 годин при кімнатній температурі додають NaHCO₃ (497г) і суміш екстрагують IPAс (4×5л). Об'єднані органічні фази концентрують, а залишкові тверді речовини видаляють фритою, одержуючи розчин продукту (429г у 2,653кг розчину, d=0,914, 149г/л, вихід 93%, енантіомерний надлишок 97,2%).

Незважаючи на те, що даний винахід був описаний і проілюстрований з посиланням на деякі конкретні варіанти його здійснення, фахівцям у даній галузі зрозуміло, що допустимі різні адаптації, зміни, модифікації, заміни, видалення або додавання методик і протоколів без порушення суті і об'єму даного винаходу. Наприклад, можуть бути використані ефективні дозування, відмінні від конкретного згаданого вище дозування, внаслідок різної реактивності ссавців, які піддаються лікуванню описаними вище сполуками згідно з даним винаходом за будь-яким з показань. Подібним чином, конкретні фармакологічні відповіді, що спостерігаються, можуть варіюватися відповідно до і в залежності від конкретних вибраних активних сполук, або від того, чи присутні у них фармакологічні носії, а також від використовуваного виду композиції і способу введення, при цьому мається на увазі, що такі очікувані варіанти або відмінності у результатах відповідають цілям і варіантам здійснення даного винаходу. Тому передбачається, що даний винахід визначається об'ємом доданої формули винаходу і що така формула винаходу буде інтерпретуватися настільки широко, наскільки це доцільно.