



УКРАЇНА

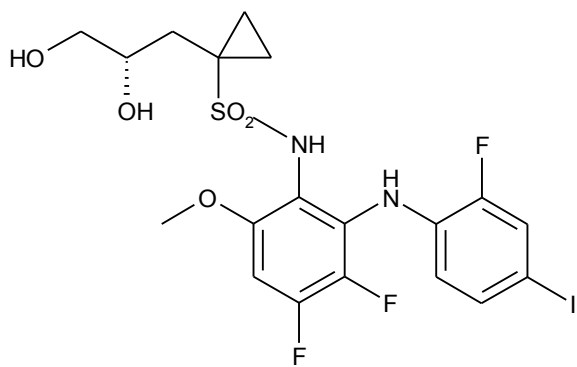
(19) **UA**
(51) МПК(11) **113850**(13) **C2****C07C 303/38** (2006.01)**C07C 303/40** (2006.01)**C07C 309/82** (2006.01)**C07C 311/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2013 15089	(72) Винахідник(и):	Фей Петер (DE), Майєр Агате Крістіне (DE)
(22) Дата подання заявки:	24.05.2012	(73) Власник(и):	БАЙЄР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.03.2017	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11167806.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/009541 A1 (ANDREA BIOSCIENCES INC [US]; MADERNA ANDREAS [US]; VERNIER JEAN-MICHEL), 27.01.2011 US 2008/058340 A1 (MADERNA ANDREAS [US] ET AL.), 06.03.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	27.05.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2014, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.03.2017, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/059717, 24.05.2012		

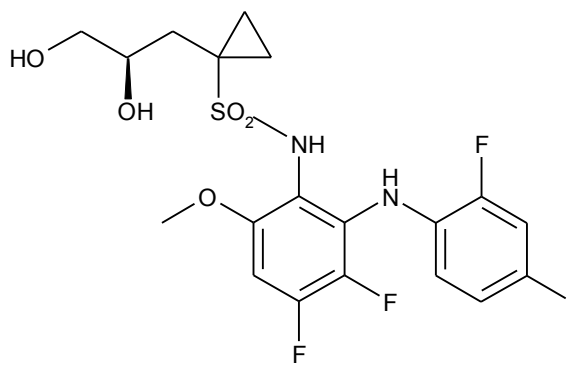
(54) ХІРАЛЬНИЙ СИНТЕЗ N-{3,4-ДИФТОР-2-[(2-ФТОР-4-ЙОДФЕНІЛ)АМІНО]-6-МЕТОКСИФЕНІЛ}-1-[2,3-ДИГІДРОКСИПРОПІЛ]ЦИКЛОПРОПАНСУЛЬФОНАМІДІВ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нового енантіоселективного способу одержання (S)- і (R)-енантіомерів N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонамідів, нових проміжних сполук і застосування зазначених нових проміжних сполук для одержання зазначених (S)- і (R)-енантіомерів N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонамідів:

UA 113850 C2



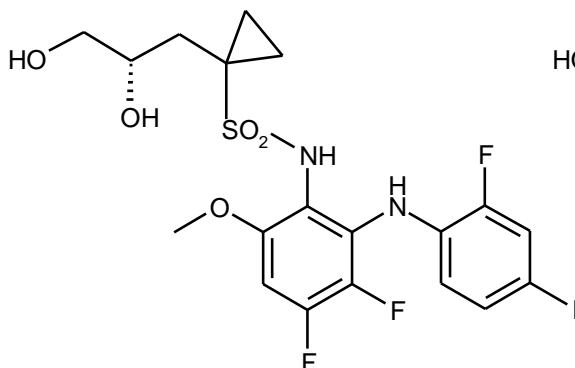
(S)-14
BAY 86-9766
RDEA-119



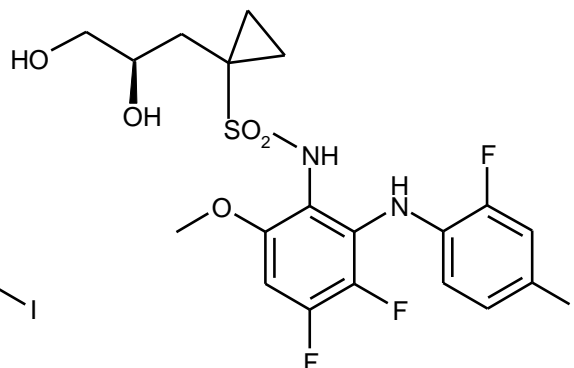
(R)-14

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нового енантіоселективного способу одержання (S)- і (R)-енантіомерів N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід, до нових проміжних сполук і до застосування зазначених нових проміжних сполук для одержання зазначених (S)- і (R)-енантіомерів N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід:



(S)-14
BAY 86-9766
RDEA 119



(R)-14

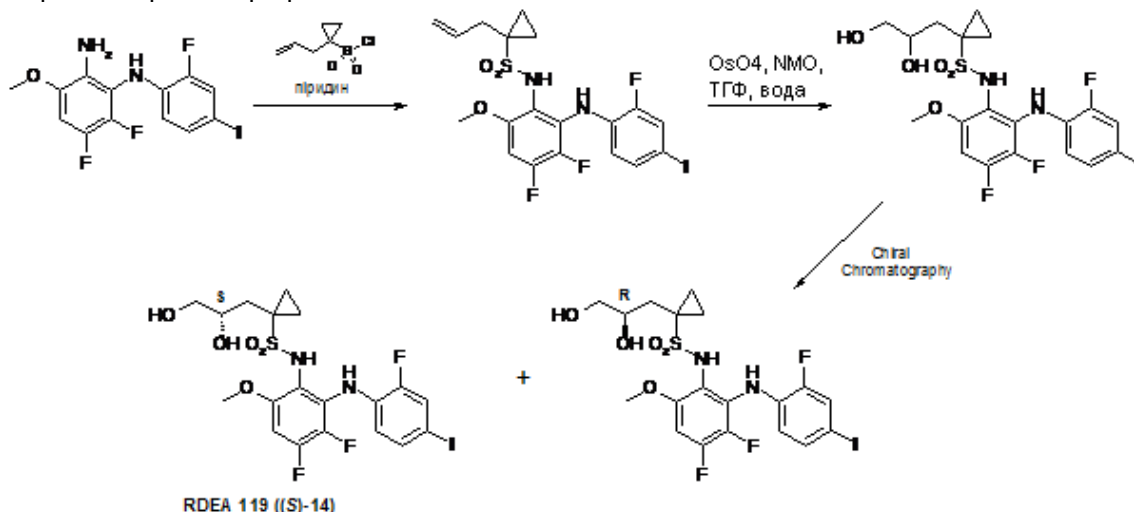
Передумови для створення винаходу

N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід (надалі зазначається як "(S)-14", "BAY 86-9766" або "RDEA 119") представляє собою високоактивний і селективний MEK1/2 інгібітор, що наразі знаходиться в розробці в клінічних дослідженнях для лікування пізньої стадії раку у пацієнтів несприйнятливих або які не переносять інше протипухлинне лікування [див. 1].

Вихідний синтез (S)-14, показаний на схемі А, нижче, опублікований у US 2008/0058340 [див. 2] включає каталізоване осмієм дигідроксидування алілсульфонамід-заміщеного ядра за яким іде хроматографічне розділення енантіомерів з використанням хіральної нерухомої фази: вихідний синтез (S)-14 забезпечує цільову сполуку у вигляді рацемічної суміші, яку необхідно розділити хіральною хроматографією [див. 2].

Схема А: Рацемічний синтез (S)-14 відповідно до US 2008/0058340:

NMO: 4-метилморфолін 4-оксид моногідрат
хіральна хроматографія



NMO: 4-methylmorpholine 4-oxide monohydrate

На схемі А, вище, одержують рацемічну суміш (S)- і (R)-енантіомерів N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід, яка, як видно, повинна бути розділена хіральною хроматографією, щоб забезпечити окремі енантіомери. Суттєвий недолік цього розділення енантіомерів хіральною хроматографією після

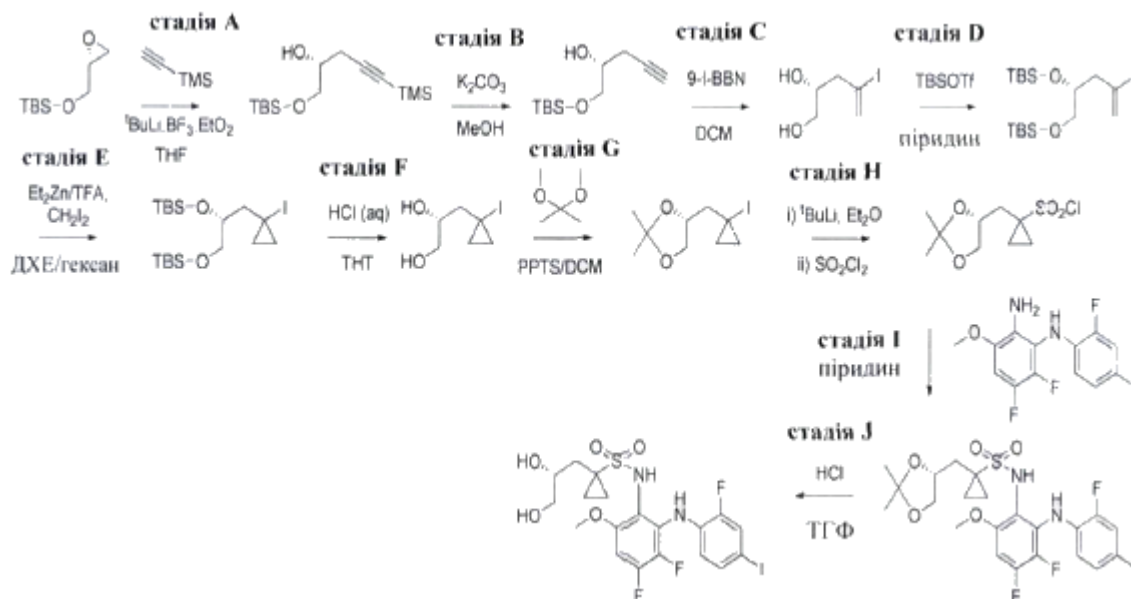
останньої стадії синтезу полягає в тому, що на додаток до стадії хірального розділення, повинні бути вироблені більше ніж у два рази більші кількості всіх проміжних продуктів, щоб отримати ту ж саму кількість (S)-14 (RDEA 119).

Як зазначено вище, іншим недоліком синтезу з рівня техніки схеми А є застосування дуже токсичного тетраоксиду осмію, яке потребує додаткових зусиль, щоб видалити вміст осмію до прийнятних рівнів.

Інший синтез (S)-14, показаний на схемі В, нижче, опублікований в патентній заявці РСТ під WO 2011/009541 A1 [див. 7], описує хіральне одержання (R)- і (S)-N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамідів і його захищених похідних.

Схема В, нижче, демонструє синтез (R)-N-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6-метоксифеніл)-1-(2,3-дигідроксипропіл)циклопропан-1-сульфонамідів відповідно до WO 2011/009541 A1 [див. 7]:

СХЕМА В



Синтез як писано в WO 2011/009541 A1 починають з комерційно доступного гліцидного спирту, який перетворюють за допомогою захисту спирту і сполучення (стадія А) з захищеним ацетиленом з наступним зняттям захисту (стадія В) і йодуванням з 9-І-ВВН (стадія С), щоб забезпечити 4-йодпент-4-ен-1,2-діол, обидві НО групи якого захищені (стадія D). Групу циклопропілу вводять через алкеновий фрагмент діол-захищеного 4-йодпент-4-ен-1,2-діолу (стадія Е), щоб утворити захищене похідне 3-(1-йодциклопропіл)пропан-1,2-діолу, з якого потім знімають захист (стадія F) і захищають знову (стадія G), до того як група йоду якого перетвориться в групу сульфонілхлориду на стадії H.

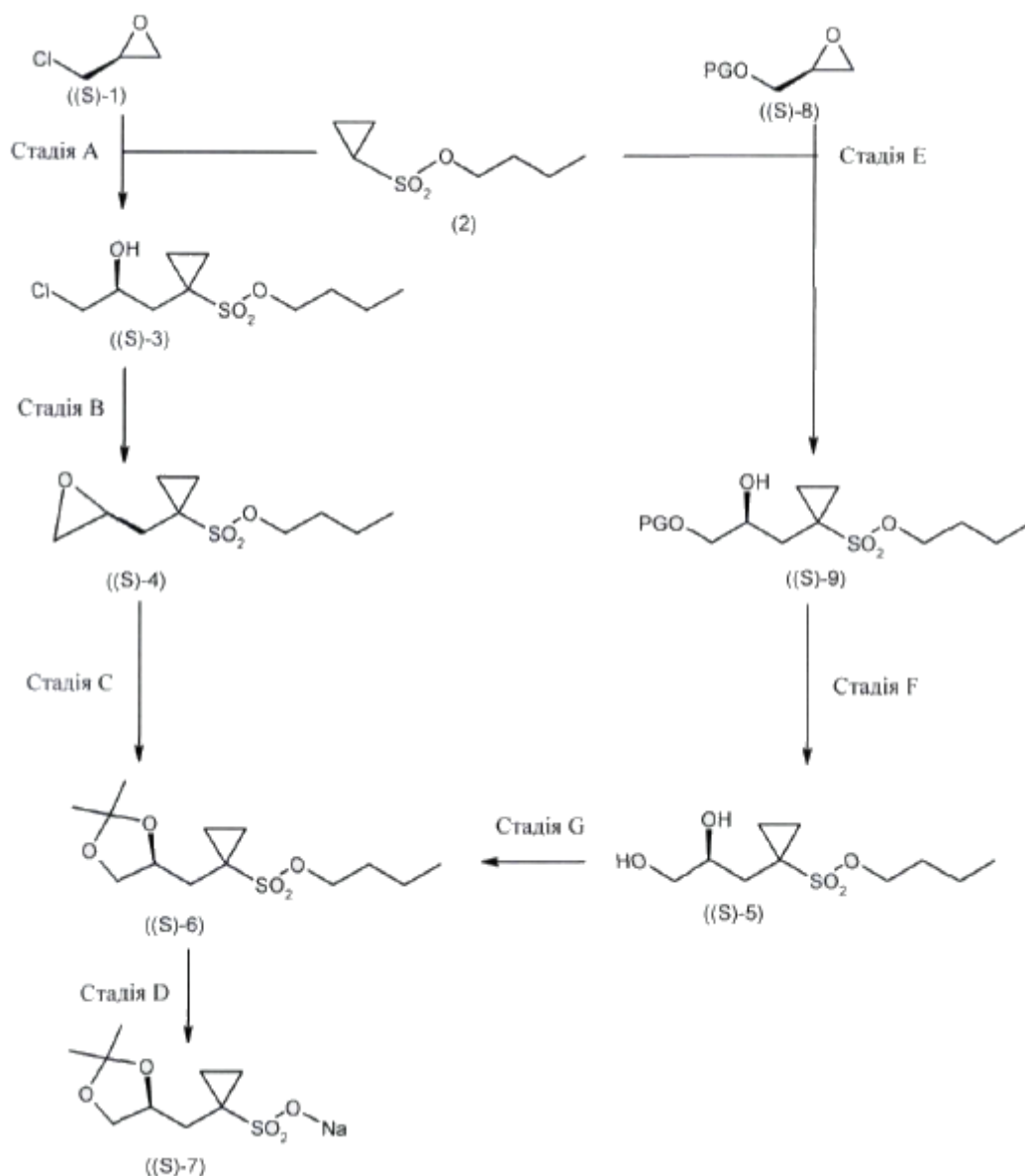
Було винайдено, і це забезпечує основу даного винаходу, що (S)-14 може бути синтезований за допомогою хірального синтезу 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонату натрію (надалі також згадується як сполука "(S)-7"), виходячи з (S)-епіхлоргідрину (надалі також зазначається як сполука "(S)-1") і альтернативно з енантіомерно чистих похідних гліцидного спирту, як показано на схемах 1 і 2, нижче.

R-Енантіомери були одержані таким самим чином.

Схема 1, нижче, представляє загальну ілюстрацію стадій, застосованих в хіральному синтезі 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонату натрію ((S)-7) відповідно до даного винаходу:

СХЕМА 1

СХЕМА 1

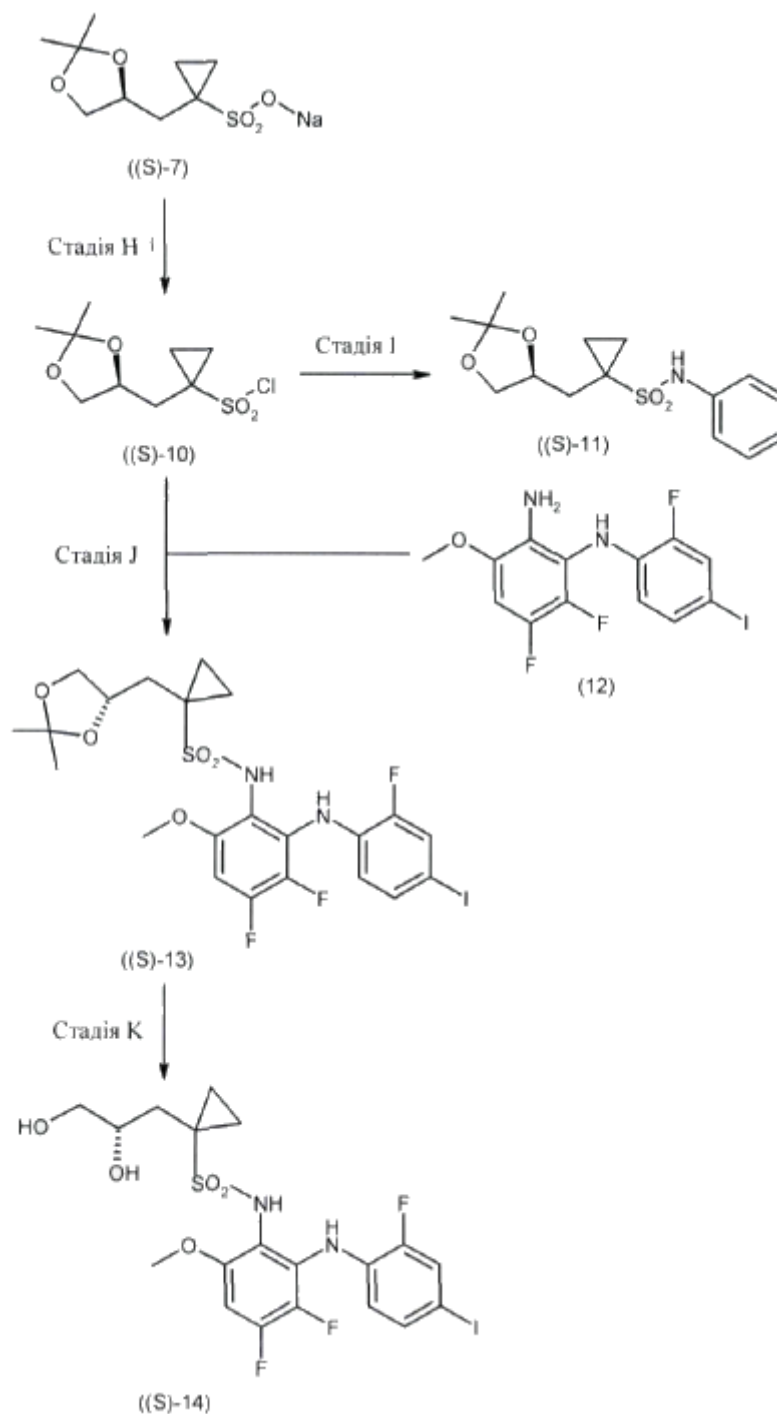


Видно, що стадії на схемі 1 відносяться до енантіоселективного синтезу (S)-7, з використанням (S)-енантіомерів всіх проміжних продуктів, залучених у зазначений синтез: як очевидно спеціалісту в даній галузі техніки, енантіоселективний синтез (R)-7 ідентичний синтезу (S)-7 як показано на схемі 1, вище, за винятком того, що в ньому використовують (R)-енантіомери всіх проміжних продуктів замість (S)-енантіомерів.

Виходячи з недорогих хіральних похідних епоксипропану, одержували хіральний 1-[[4(S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат натрію ((S)-7) (Схема 1, вище), який перетворювали в хіральний 1-[[4(S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонілхлорид (S)-10, який, у свою чергу, перетворювали в кінцевий продукт, N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід (S)-14), відповідно до схеми 2, нижче.

Схема 2, нижче, представляє загальну ілюстрацію стадій, застосованих в хіральному синтезі N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід ((S)-14) з 1-[[4(S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонату натрію ((S)-7) відповідно до даного винаходу:

СХЕМА 2



Видно, що стадії на схемі 2 відносяться до енантіоселективного синтезу (S)-14, з використанням (S)-енантіомерів всіх проміжних продуктів, залучених у зазначений синтез: як очевидно спеціалісту в даній галузі техніки, енантіоселективний синтез (R)-14 є ідентичним синтезу (S)-14, за винятком того, що в ньому використовують (R)-енантіомери всіх проміжних продуктів замість (S)-енантіомерів.

Синтез RDEA 119, як зображено на схемах 1 і 2 даного винаходу надає сполуку 14, що містить 79-85 % цільового енантіомера (S)-14 (за допомогою стадій A, B, C), тому, тільки 15-21 % небажаного ізомеру потребує видалення за допомогою хроматографії. Кількості проміжних продуктів і відходів, а також витрати на одержання (S)-14 таким чином суттєво знижуються з використанням синтезу, що пропонується в даному винаході. Крім того, уникають застосування токсичного тетраоксиду осмію.

Крім того, синтез RDEA 119, як зображено на схемах 1 і 2 даного винаходу надає сполуку 14 у вигляді цільового енантіомера (S)-14 (за допомогою стадій E, F, G), полегшуючи технічні

задачі розділення енантімерів хіральною хроматографією, і застосування токсичного тетраоксиду осмію. Таким чином, кількості проміжних продуктів і відходів, а також витрати на одержання (S)-14 суттєво знижуються з використанням синтезу, що пропонується в даному винаході.

5 Синтез сульфонілхлориду (S-10), зображений на схемах 1 і 2 відповідно до даного винаходу включає в себе 5 стадій (стадії A, B, C, D і H, або стадії E, F, G, D і H), включаючи одну стадію захисту (стадія C, виходячи з (S)-1, або стадія G, виходячи з (S)-8).

Крім того, синтез сульфонілхлориду (S-10), зображений на схемах 1 і 2 відповідно до даного винаходу протікає з загальним виходом в >60 % з (S)-8 (стадії, E, F, G, D, H).

10 Всі реагенти, що використовують в синтезі сульфонілхлориду (S-10), зображеному на схемах 1 і 2 відповідно до даного винаходу (фосфорилхлорид, диметоксипропан, метилат натрію) є недорогими і доступні великими партіями.

Синтез сульфонілхлориду (S-10), зображений на схемах 1 і 2 відповідно до даного винаходу забезпечує хіральний 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат натрію (S)-7, у вигляді твердого проміжного продукту, який можна очистити кристалізацією.

15 Як видно в Експериментальній частині, Приклад 9b, було винайдено, що реакція 1-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропан-сульфонілхлориду (сполука (R)-10) з 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діаміном (сполука 12), у присутності 4-диметиламінопіридину в піридині, при описаних умовах, забезпечувала тільки процентний вихід у 38,9 % N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонамід (сполука (R)-13). Тим не менш, несподівано, активований бромідом спосіб даного винаходу, як показано на схемі 2, стадії J і K) забезпечує чистий (S)-14 продукт з дуже гарним виходом: як видно, особливо в Експериментальній частині, Приклад 9a, несподівано було винайдено, що реакція 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонілхлориду (сполука (S)-10) з 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діаміном (сполука 12), у присутності бромиду тетрабутиламонію в піридині й сульфолані, забезпечувала, при описаних умовах, процентний вихід у 92,2 % N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонамід (сполука (S)-13), тим самим надаючи збільшення процентного виходу продукту у більше 50 % при безпосередньому порівнянні способу в Прикладі 9a зі способом в Прикладі 9b. Безсумнівно, це є вигідним з хімічної експериментальної точки зору, приймаючи до уваги продуктивність способу і зниження кількості домішок.

Крім того, набагато є більш важливим, як видно в Експериментальній частині, Приклад 10a, несподівано було винайдено, що:

35 - реакція 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонілхлориду (сполука (S)-10) з 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діамін (сполука 12), у присутності бромиду тетрабутиламонію в піридині й сульфолані, потім, після повного перетворення в N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонамід (сполука (S)-13),

40 - за якою йде перемішування одержаної реакційної суміші з соляною кислотою, забезпечувала, при описаних умовах, процентний вихід у 91,6 % N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід (сполука (S)-14): цей "однореакторний" спосіб Прикладу 10a безумовно є вигідним з хімічної експериментальної точки зору, в перерахунку на ефективність процесу.

45 Крім того, несподівано було винайдено, що одержання (S)-13 з (S)-10-Br і однореакторне перетворення в R-14 протікає набагато чистіше і при температурі в 23 °C, у порівнянні з одержанням (S)-13 з (S)-10 і однореакторним перетворенням в R-14, яке протікає при температурі в 70 °C.

Таким чином, спосіб одержання (S)-14 з (S)-10, що пропонується в даному винаході, зокрема однореакторний спосіб одержання (S)-14 з (S)-10, як описано і визначено в даному описі, несподівано є безумовно вигідним в технічному відношенні.

Наведений нижче опис надає додаткові загальні подробиці кожної стадії, показаної на схемах 1 і 2, вище, разом з їх технічними перевагами.

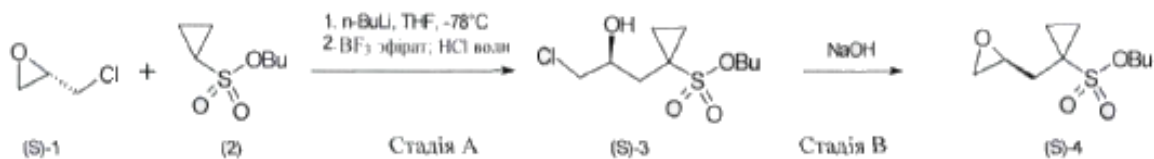
I. Стосовно схеми 1, стадії A, B, C, E, F, G, і D, вище:

55 Синтез бутил 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонатів 6

Депротонування бутил циклопропансульфонату 2 з н-бутиллітієм і реакція з (S)-епіхлоргідрином (S)-1 забезпечили хлороспирт 3 з гарним виходом (див. схему 1, стадію A, вище, і схему 3, нижче). Хлороспирт 3 перетворювали кількісно в епоксид 4 з водним гідроксидом натрію в тетрагідрофурані (див. схему 1, стадія B, і схему 3, нижче).

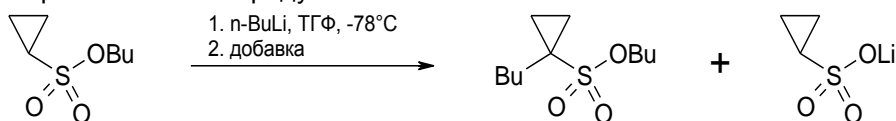
60 Схема 3: стереоселективний синтез епоксидів 4, виходячи з (S)-епіхлоргідрину (S)-1:

BF₃ ефірат; HCl водн



Здійснення першої стадії послідовності без добавок привело до 65 % утворення побічних продуктів, викликаного конкуруючим самоалкілюванням (див. схему 4, нижче). Деякі добавки, такі як TMEDA (N, N,N',N'-тетраметилетилендіамін), DMI (1,3-диметил-2-імідазолідинон), DMPU (1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон), CuI, LiI були профільтовані, але не показали будь-якого суттєвого покращення: несподівано було виявлено, що 1 еквівалент ефірату трифториду бору викликав суттєве зменшення утворення побічних продуктів:

Схема 4: утворення побічних продуктів

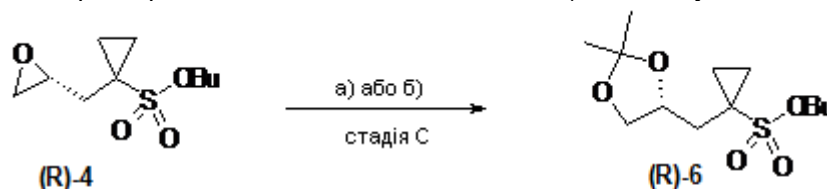


З реакцій, здійснених з бромідом магнію, 1-бром-3-хлорпропан-2-ол виділяли у вигляді єдиного продукту, не спостерігали перетворення, коли як добавку використовували тріетилбор.

З усіх випробуваних добавок ефірат трифториду бору був визначений як найбільш перспективний. Гарні результати були одержані з 1.0 еквівалентом ефірату трифториду бору, у той час як більша кількість еквівалентів призвела до утворення полімерів.

Реакція ізопропіл циклопропансульфонату з (S)-2-(бензилоксиметил)оксирану у присутності 0.83 еквівалента гексаметилфосфортріаміду (HMPT) була опублікована в міжнародній патентній заявці WO 2010/145197 A1 [див. 3]. Тому що HMPT проявляє канцерогенні й мутагенні властивості, то перевагу було надано застосуванню ефірату трифториду бору замість HMPT як добавки для промислового одержання (див. схему 5, нижче).

Схема 5: Пряме перетворення епоксидів 4 в діоксолани 6 (див. схему 1, стадія С, вище):



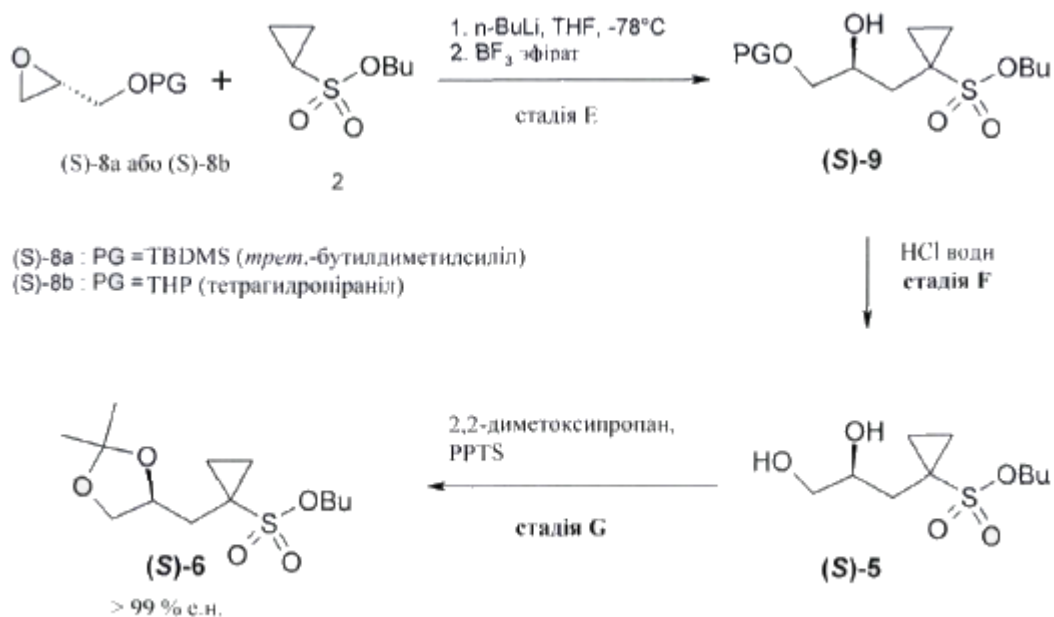
а) BF₃ ефірат, ацетон: 58,2 % з.и.

б) гідрат фосфорномолібденової кислоти, ацетон: 69,8 % е.н.

Як показано з (R)-4 пряме перетворення епоксиду 4 з ацетоном, каталізованим ефіратом трифториду бору або гідратом фосфорномолібденової кислоти на виході дало діоксолан 6 у вигляді суміші енантіомерів з 58.2 і 69.8 % е.н. відповідно (схема 5).

Альтернативно, одержували хіральний діол 5, без рацемізації, з TBDMS- і THP-захищених гліцидних спиртів (9a і 9b, відповідно) і бутилциклопропансульфонат (2) при таких самих умовах, оптимізованих для одержання хлорспирту 3 з гарним виходом (див. схему 1, стадію Е, вище). На щастя, TBDMS- і THP-захищені групи можуть бути легко видалені за допомогою кислотної обробки захищених проміжних продуктів 9a і 9b, надаючи енантімерно чистий діол 5 (див. схему 1, стадію F, вище, і схему 6, нижче).

Схема 6: хіральний синтез, виходячи з захищених гліцидних спиртів

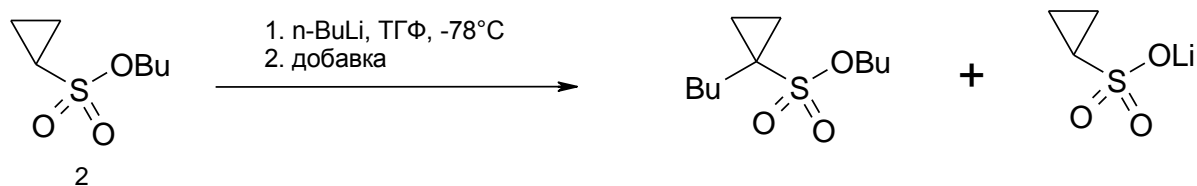


PPTS = *p*-толуолсульфонат піридинію

Реакції, проведені без добавок в результаті дали до 65 % утворення побічних продуктів, викликаного конкуруючим самоалкілюванням (див. схему 7, нижче). Внаслідок цього деякі добавки, такі як TMEDA, DMI, DMPU, CuI, LiI були профільтовані, але не показали суттєвого покращення (див. схему 7, нижче).

5

Схема 7: утворення побічних продуктів



З реакцій, здійснених з бромідом магнію, виділяли 1-бром-3-хлор-пропан-2-ол у вигляді єдиного продукту, перетворення не спостерігали, коли як добавку застосовували тріетилбор. З усіх випробуваних добавок ефірат трифториду бору був визначений як найбільш перспективний. Гарні результати були одержані з 1.0 еквівалентом ефірату трифториду бору, тоді як більша кількість еквівалентів привела до утворення полімерів.

10

Реакція ізопропіл циклопропансульфонату з (S)-2-(бензилоксиметил)оксираном у присутності 0.83 еквівалентів гексаметилфосфортріаміду (HMPT) була опублікована [див. 3]. Тому що HMPT проявляє канцерогенні й мутагенні властивості, перевага була віддана застосуванню ефірату трифториду бору замість HMPT як добавки для промислового одержання.

15

Хіральний діол 5 одержували без рацемізації з TBDMS-, а також THP-захищених гліцидних спиртів (8a і 8b, відповідно) і бутил циклопропансульфонату 2.

20

На щастя TBDMS- і THP-захищені групи можуть бути легко видалені за допомогою кислотної обробки, що надає енантімерно чистий діол 5 (див. схему 1, стадію F, вище).

Хіральний діол 5 потім перетворювали у цільовий діоксолан 6 з 2,2-диметоксипропаном, каталізованим *p*-толуолсульфонатом піридинію з гарним виходом (див. схему 1, стадія G, вище).

25

II. Стосовно схеми 2, стадії H, J (і I), і K, вище:

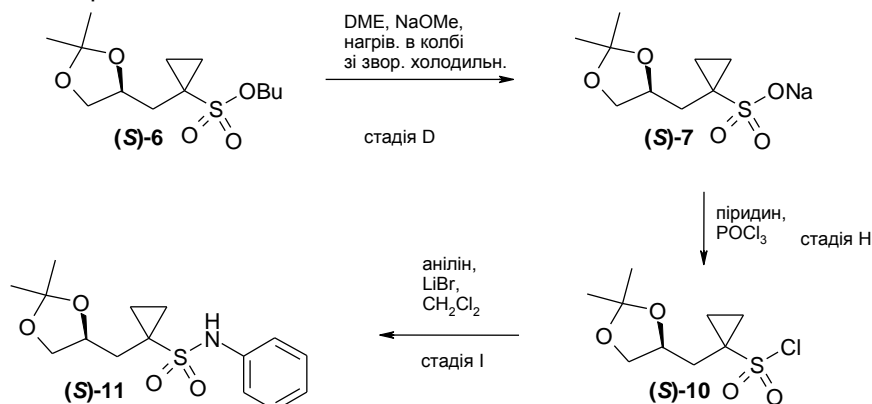
Синтез (S)-14 за допомогою сульфонілхлориду (S)-10

Як видно вище, утворення сульфонату натрію 7 було досягнуто з використанням метилату натрію замість суттєво більш дорогого тіоціанату калію [див. 1,2] (див. схему 1, стадію D, вище, і схему 8, нижче). Одержували чистий сульфат натрію 7 з кристалізації з етанолом або ізопропанолом. Реакція 7 в піридині з фосфорилхлоридом [див. 4] виявилася більш економічним шляхом до сульфонілхлориду 10 у порівнянні з ціанурхлоридом [див. 5] як реагенту хлорування (див. схему 2, стадія H, вище, і схему 8, нижче). Після водної обробки,

30

5 одержували 10 з гарним виходом без ушкодження захисної групи діоксолану. Реакції з оксалілхлоридом або трифенілфосфіном/сульфурилхлоридом [див. 6] були менш ефективними. Енантімерна чистота 10 була оцінена за допомогою хіральної ВЕРХ відповідних анілідів 11 (див. схему 2, стадія І, вище, і схему 8, нижче). Реакцію сульфонілхлориду 10 з аніліном прискорювали додаванням броміду літію.

Схема 8: Синтез хіральних амідів

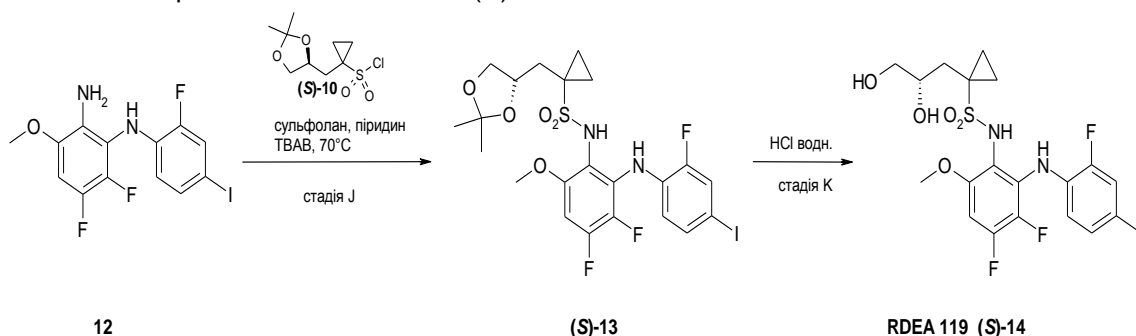


10 Виходячи з сульфонілхлориду (S)-10 енантімерно чистий (S)-14 готували з бромідом тетрабутиламонію як добавку при 70 °C в сульфоан/піридині 2:1 з наступним кислотним зняттям захисту (S)-13 під час водної обробки (див. схему 2, стадія К, вище, і схему 9, нижче). Амідне утворення прискорювали додаванням бромід тетрабутиламонію (див. схему 9, нижче).

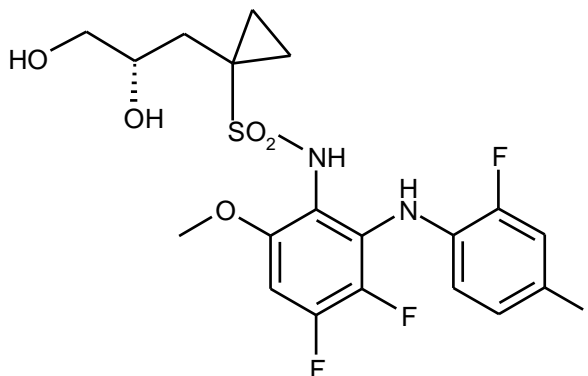
Сульфонілхлорид (R)-10 утворив енантімер (R)-14 відповідно (див. схему 9, нижче).

Енантімерна чистота 14 була визначена за допомогою хіральної ВЕРХ.

Схема 9: стереоселективний синтез (S)-14



15 12 Тому, в першому аспекті, даний винахід відноситься до способу одержання N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід формули (S)-14:



20 (S)-14, за допомогою наступних стадій, показаних на схемах 1 і 2, нижче:
СХЕМА 1

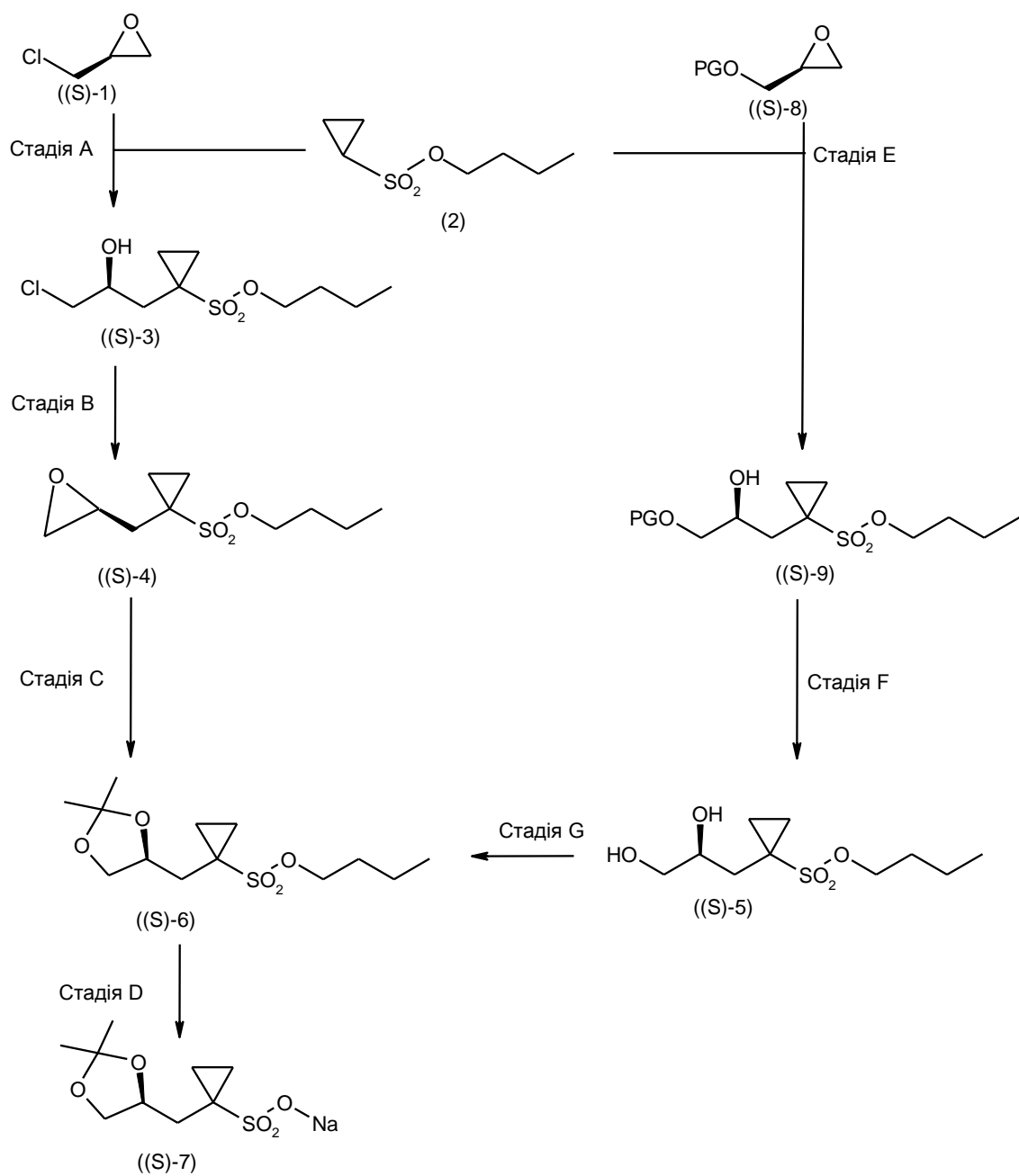
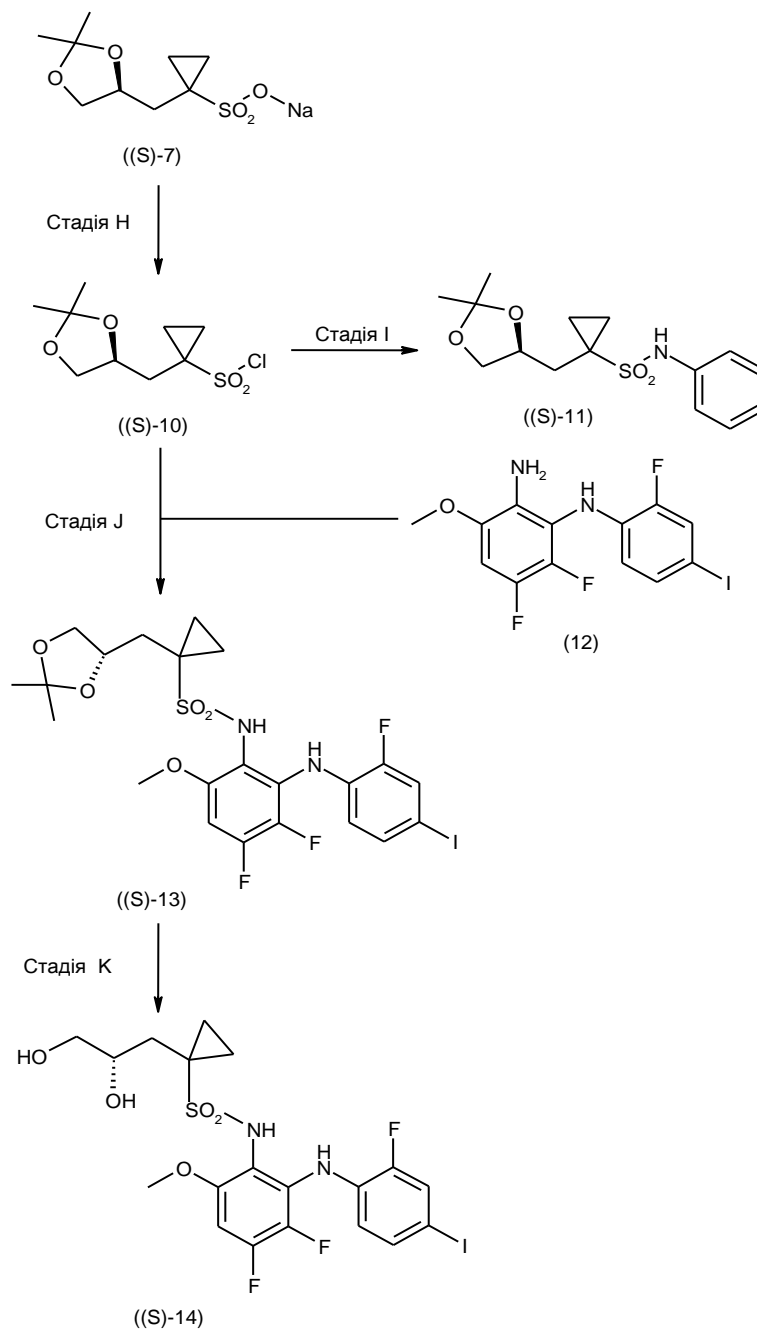
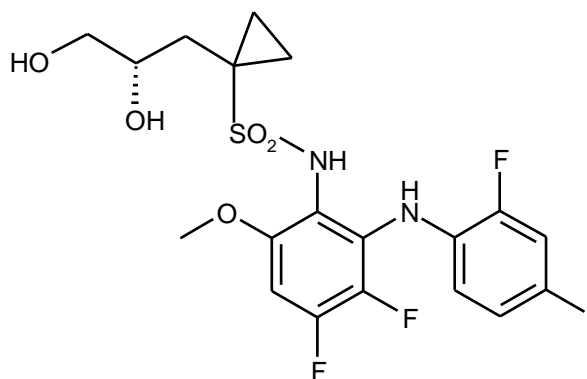


СХЕМА 2

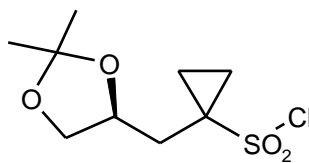


У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (S)-14:



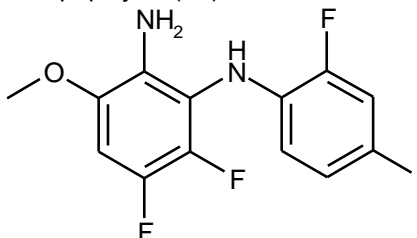
5 (S)-14;
що включає:

I) наступну стадію J:
в якій сполуку формули (S)-10:



(S)-10

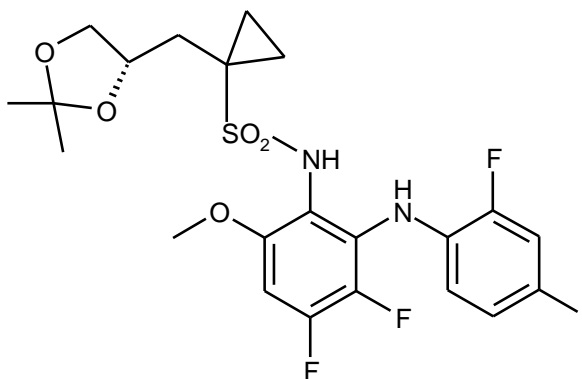
піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

5

у присутності броміду, такого як бромід тетра-н-бутиламонію або бромід літію, наприклад, за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (S)-13:



((S)-13)

10

і, потім,

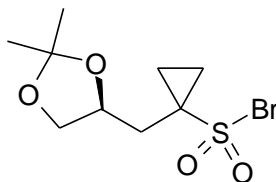
II) наступну стадію K:

в якій водну мінеральну кислоту, таку як соляна кислота, наприклад, додають до зазначеної реакційної суміші, що містить сполуку формули (S)-13, надаючи таким чином сполуку формули (S)-14.

15

Альтернативно, у зазначеній вище стадії J, каталізатор, такий як 4-диметиламінопіридин, наприклад, може бути використаний замість зазначеного броміду.

Альтернативно, на схемі 2, стадія J, сполуку формули (S)-10-Br:

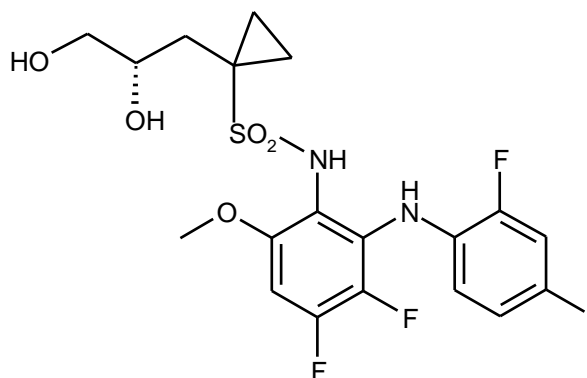


20

(S)-10-Br

може бути використано замість сполуки (S)-10.

Тому, у варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (S)-14:

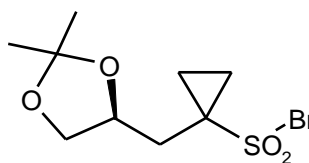


(S)-14;

що включає:

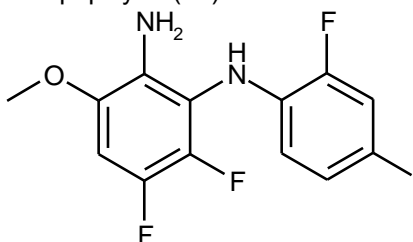
I) наступну стадію J:

5 в якій сполуку формули (S)-10-Br:



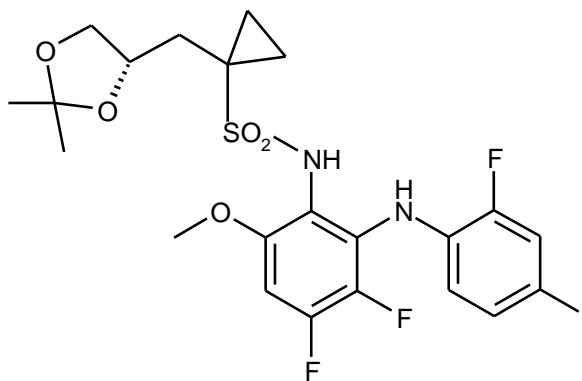
(S)-10-Br

піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

10 за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (S)-13:



((S)-13)

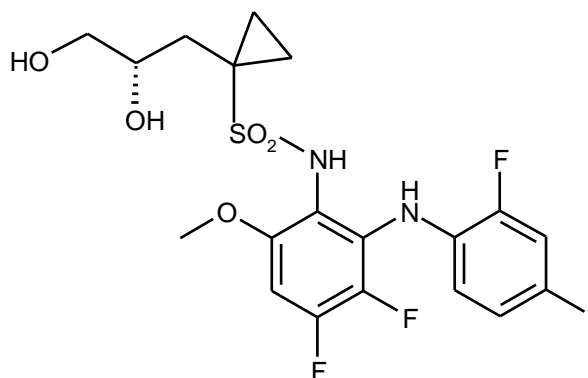
;

i, потім,

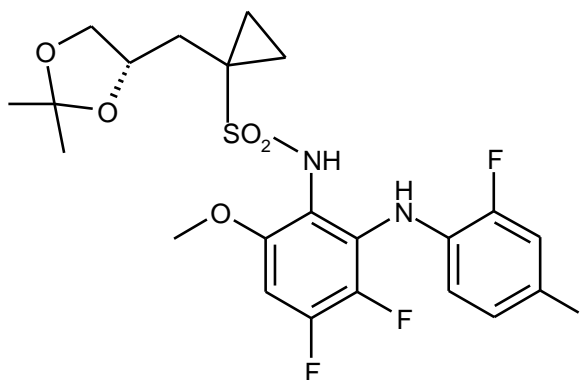
II) наступну стадію K:

15 в якій водну мінеральну кислоту, таку як соляна кислота, наприклад, додають до зазначеної реакційної суміші, що містить сполуку формули (S)-13, надаючи таким чином сполуку формули (S)-14.

У другому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (S)-14:

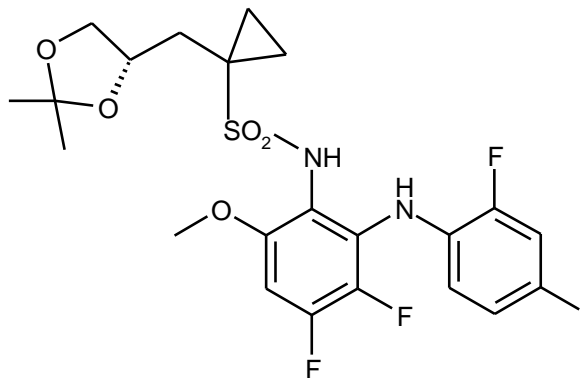


- (S)-14;
 що включає наступну стадію K:
 в якій водну мінеральну кислоту, таку як соляна кислота, наприклад, додають до сполуки
 5 формули (S)-13:



((S)-13)

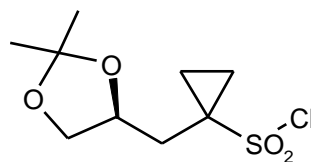
надаючи таким чином сполуку формули (S)-14.
 У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище
 сполуку формули (S)-13:



((S)-13)

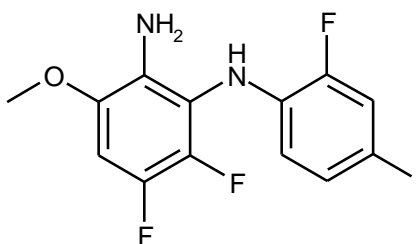
10

одержують наступною стадією J:
 в якій сполуку формули (S)-10:



(S)-10

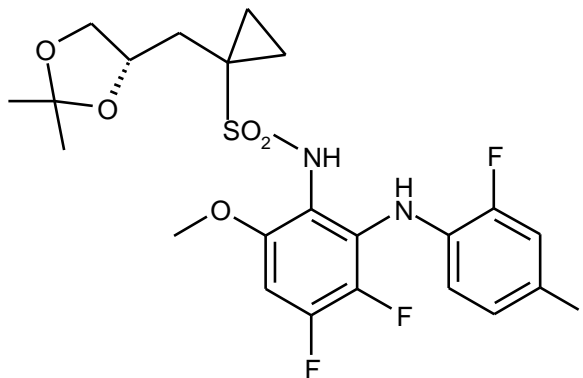
піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

у присутності броміду, такого як бромід тетра-н-бутиламонію або бромід літію, наприклад, за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (S)-13:

5

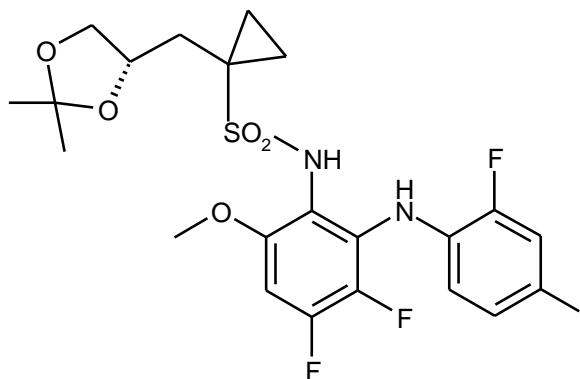


((S)-13)

Альтернативно, у зазначеній вище стадії J, каталізатор, такий як 4-диметиламінопіридин, наприклад, може бути використаний замість зазначеного броміду.

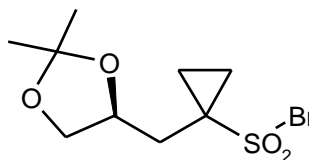
У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-13:

10



((S)-13)

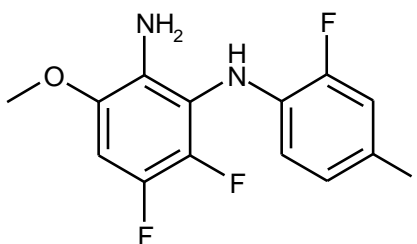
одержують наступною стадією J:
в якій сполуку формули (S)-10-Br:



(S)-10-Br

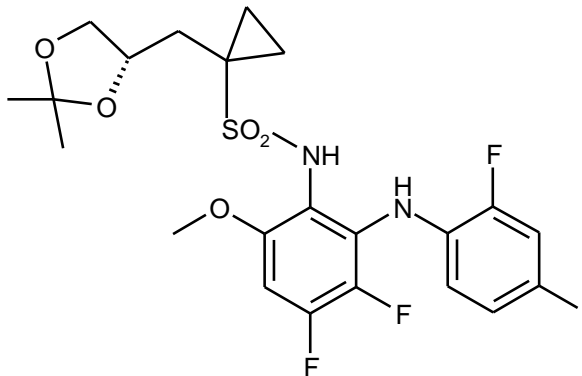
15

піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

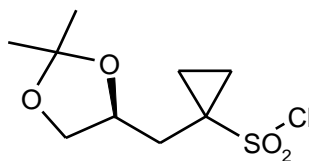
за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (S)-13:



((S)-13)

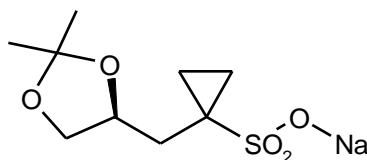
5

У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-10:



(S)-10

одержують тим, що сполуку формули (S)-7:



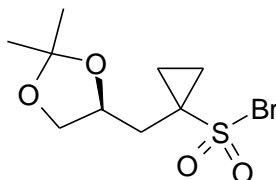
(S)-7

10

піддають взаємодії з хлорувальним агентом, таким як $P(O)Cl_3$, PCl_3 або $SOCl_2$, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як піридин, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-10.

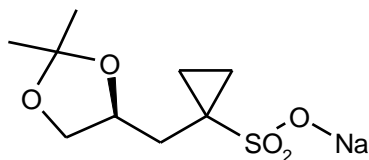
У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-10-Br:

15



(S)-10-Br

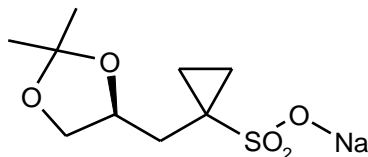
одержують тим, що сполуку формули (S)-7:



(S)-7

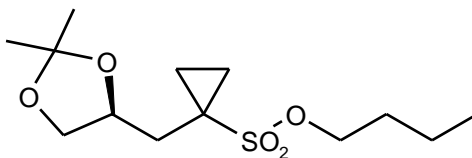
піддають взаємодії з бромувальним агентом, таким як $P(O)Br_3$ або PBr_3 , наприклад, за вибором у розчиннику, такому як піридин, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-10-Br.

- 5 У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-7:



(S)-7

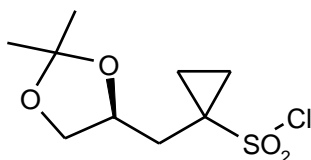
одержують тим, що сполуку формули (S)-6:



(S)-6

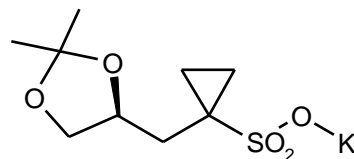
- 10 піддають взаємодії з алкоголятом натрію, таким як метилат натрію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-7.

У додатковому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (S)-10:



(S)-10

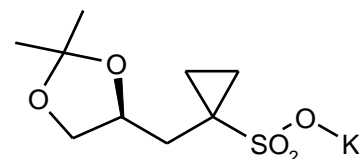
- 15 в якій сполуку формули (S)-7":



(S)-7'

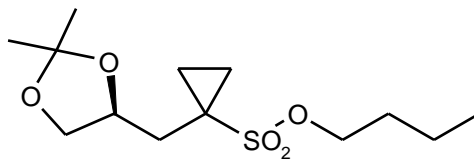
піддають взаємодії з хлорувальним агентом, таким як $P(O)Cl_3$, PCl_3 або $SOCl_2$, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як піридин, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-10.

- 20 У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-7":



(S)-7'

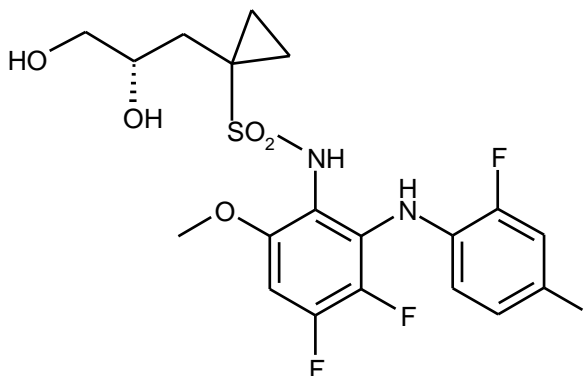
одержують тим, що сполуку формули (S)-6:



(S)-6

піддають взаємодії з алкоголем калію, таким як метилат калію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-7".

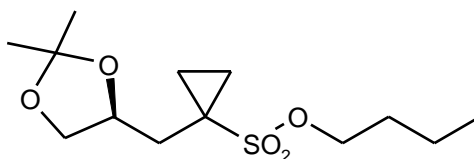
5 Додатковий варіант здійснення першого аспекту даного винаходу відноситься до способу одержання N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамідів формули (S)-14:



(S)-14;

що включає наступну стадію D:
в якій сполуку формули (S)-6:

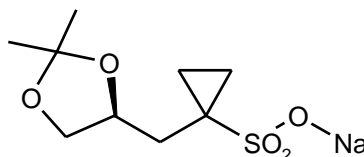
10



(S)-6

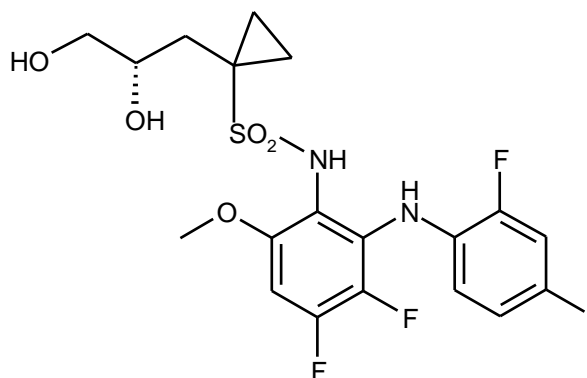
піддають взаємодії з алкоголем натрію, таким як метилат натрію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-7:

15

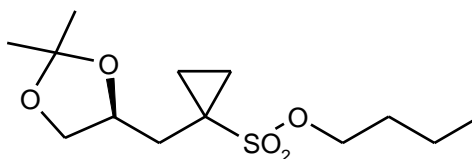


(S)-7

Додатковий варіант здійснення першого аспекту даного винаходу відноситься до способу одержання N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамідів формули (S)-14:



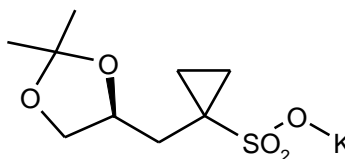
(S)-14;
що включає наступну стадію D:
в якій сполуку формули (S)-6:



(S)-6

5

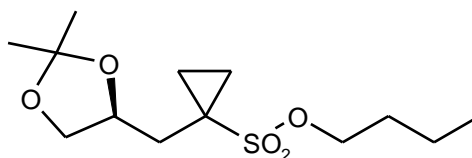
піддають взаємодії з алкоголем калію, таким як метилат калію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-7':



(S)-7'

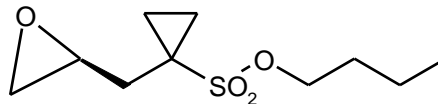
10

У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-6:



(S)-6

одержують тим, що сполуку формули (S)-4:



(S)-4

піддають взаємодії або с:

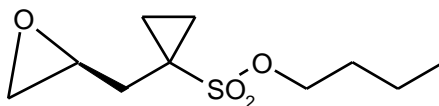
15

а) трифторидом бору, за вибором у вигляді комплексу, такого як комплекс ефірату трифториду бору, наприклад, такого як комплекс трифторид бору-тетрагідрофуран, або комплекс трифторид бору-діетиловий ефір, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як ацетон, наприклад, або з

20

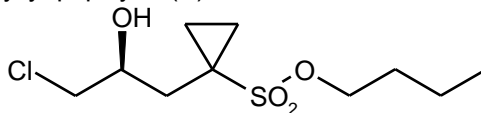
б) гідратом фосфорномолібденової кислоти, за вибором у розчиннику, такому як ацетон, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-6.

У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-4:



(S)-4

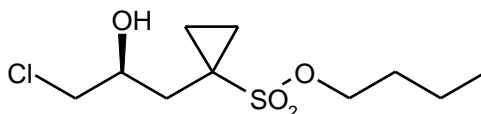
одержують тим, що сполуку формули (S)-3:



(S)-3;

5 піддають взаємодії з основою, такою як гідроксид натрію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як, наприклад, вода, надаючи таким чином сполуку формули (S)-4.

У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-3:

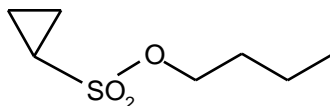


10

(S)-3;

одержують тим, що:

а) сполуку формули 2:



(2)

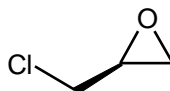
15

піддають взаємодії з основою, такою як н-бутиллітій, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад,

б) додають сполуку формули (S)-1 і трифторид бору, за вибором у вигляді комплексу, такого як комплекс ефірату трифториду бору, наприклад, такий як комплекс трифторид бору-тетрагідрофуран, або комплекс трифторид бору-діетиловий ефір, наприклад; і

20

в) утворену таким чином депротоновану сполуку формули 2 піддають взаємодії зі сполукою формули (S)-1:

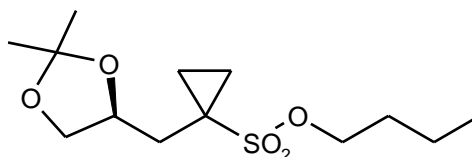


(S)-1;

надаючи таким чином сполуку формули (S)-3.

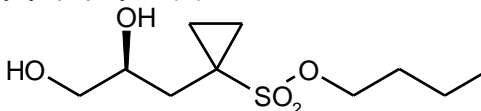
25

У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-6:



(S)-6

одержують тим, що сполуку формули (S)-5:



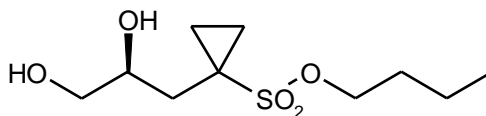
30

(S)-5

піддають взаємодії з 2,2-диметоксипропаном, за вибором у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад і за вибором у присутності каталізатора, такого як н-толуолсульфонат піридинію наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-6.

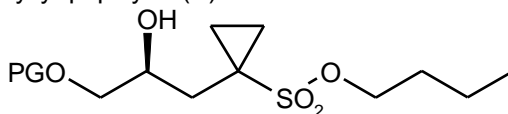
35

У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-5:



(S)-5

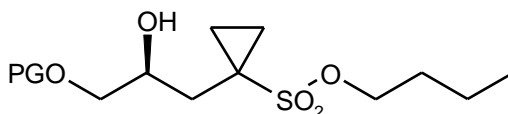
одержують тим, що сполуку формули (S)-9:



5 (S)-9;

в якій PG представляє собою захисну групу, таку як група м-бутилдиметилсилілу (сполука (S)-9a) або група тетрагідропіранілу (сполука (S)-9b), наприклад, піддають взаємодії з кислотою, такою як соляна кислота або н-толуолсульфонова кислота, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (S)-5.

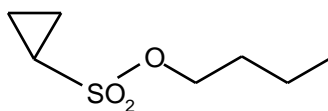
10 У додатковому варіанті здійснення першого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (S)-9:



(S)-9;

15 в якій PG представляє собою групу м-бутилдиметилсилілу (сполука (S)-9a) або групу тетрагідропіранілу (сполука (S)-9b), одержують тим, що:

а) сполуку формули 2:

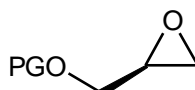


(2)

піддають взаємодії з основою, такою як н-бутиллітій, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад,

20 б) додають сполуку формули (S)-8 і трифторид бору, за вибором у вигляді комплексу, такого як комплекс ефірату трифториду бору, наприклад, такий як комплекс трифторид бору-тетрагідрофуран, або комплекс трифторид бору-діетиловий ефір, наприклад; і

в) утворену таким чином депротоновану сполуку формули 2 піддають взаємодії зі сполукою формули (S)-8:



25

(S)-8,

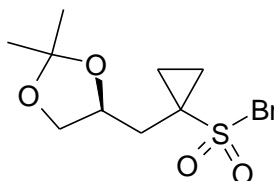
в якій PG представляє собою групу т-бутилдиметилсилілу (сполука (S)-8a) або групу тетрагідропіранілу (сполука (S)-8b), відповідно, надаючи таким чином сполуку формули (S)-9.

30 У додатковому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (S)-14, в якій кожна з зазначених стадій від А до К, як показано на схемах 1 і 2, вище, описані відносно схем від 3 до 9, вище.

Згідно з другим аспектом, даний винахід відноситься до проміжним сполук, які використовують при одержанні зазначеної вище сполуки формули (S)-14.

35 В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонілбромід (S)-10-Br:

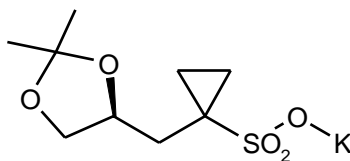


(S)-10-Br.

В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до

сполуки:

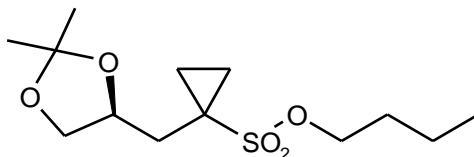
1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат калію (S)-7":



(S)-7'

В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

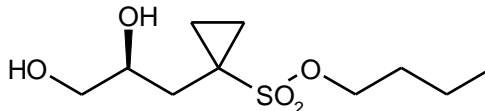
Бутил 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат (S)-6:



(S)-6.

В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

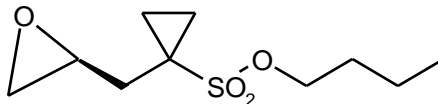
Бутил 1-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонат (S)-5:



(S)-5.

В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

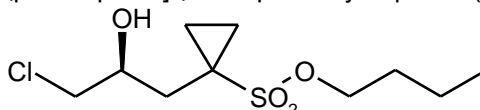
Бутил 1-[(2S)-оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонат (S)-4:



(S)-4.

В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

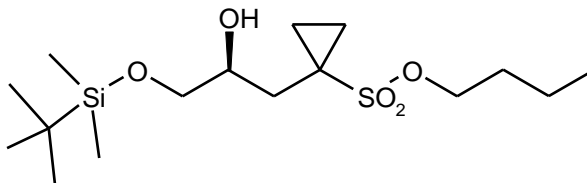
Бутил 1-[(2S)-3-хлор-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонат (S)-3:



(S)-3.

В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

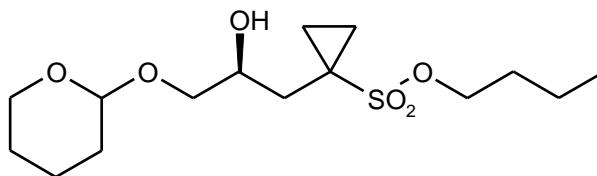
Бутил 1-[(2S)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-гідроксипропіл] циклопропансульфонат (S)-9a:



(S)-9a.

В одному варіанті здійснення зазначеного другого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

Бутил 1-[(2S)-2-гідрокси-3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропіл]циклопропансульфонат (S)-9b:

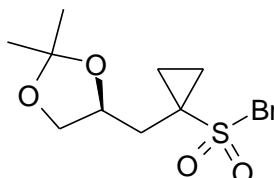


(S)-9b.

У третьому аспекті, даний винахід відноситься до застосування проміжних сполук відповідно до другого аспекту, вище, для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

5 В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

1-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонілброміду (S)-10-Br:

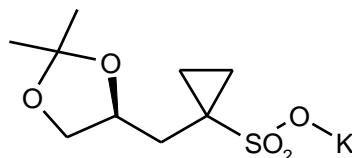


(S)-10-Br

10 для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

1-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонату калію (S)-7":



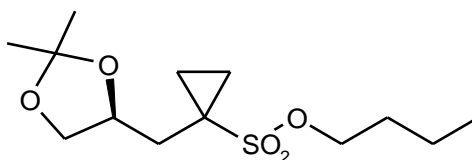
(S)-7'

;

15 для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонату (S)-6:

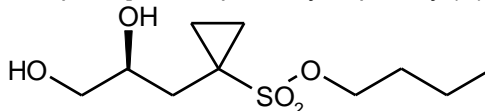


20 (S)-6;

для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонату (S)-5:



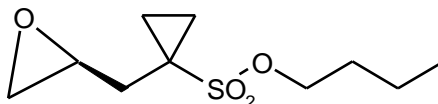
25

(S)-5;

для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

30 Бутил 1-[(2S)-оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонату (S)-4:

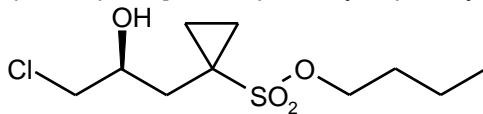


(S)-4;

для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

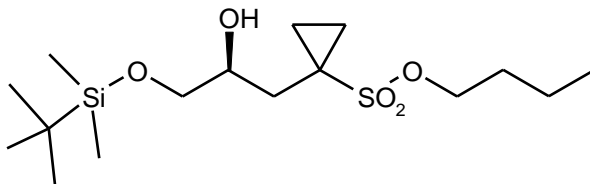
Бутил 1-[(2S)-3-хлор-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонату (S)-3:



(S)-3;
для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

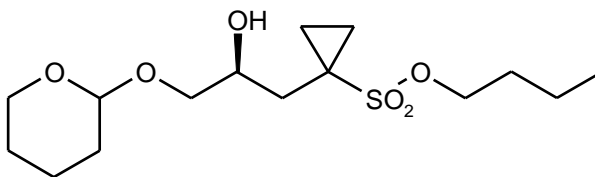
Бутил 1-[(2S)-3-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]-2-гідроксипропіл] циклопропансульфонату (S)-9a:



(S)-9a;
для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

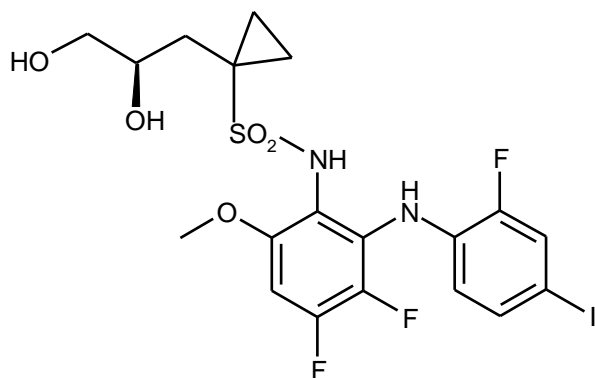
В одному варіанті здійснення зазначеного третього аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-[(2S)-2-гідрокси-3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропіл]циклопропансульфонату (S)-9b:



(S)-9b;
для одержання сполуки формули (S)-14, вище.

У четвертому аспекті, даний винахід відноситься до способу одержання N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2R)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід формули (R)-14:



(R)-14,
за допомогою наступних стадій, показаних на схемах C і D, нижче:
СХЕМА C

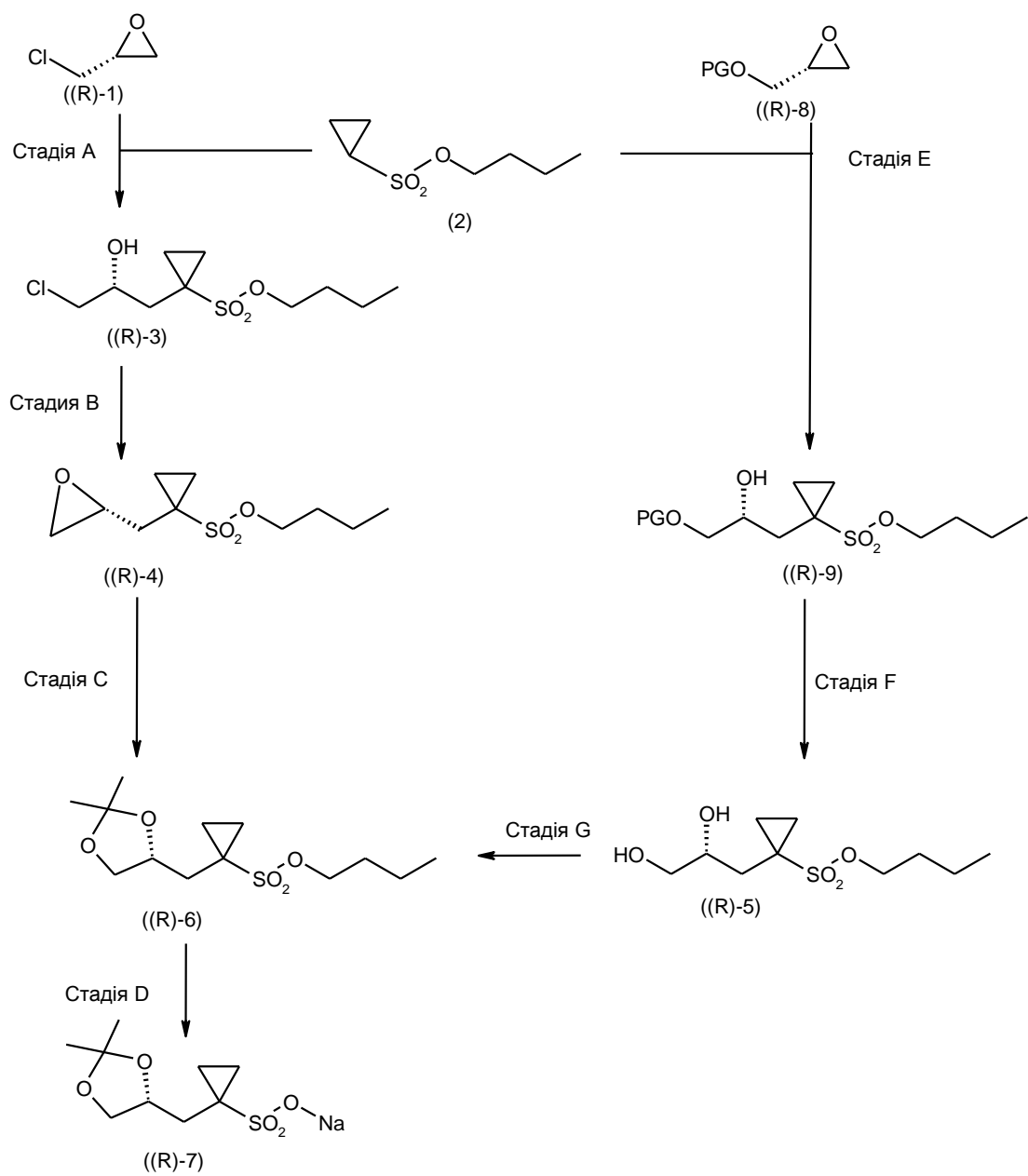
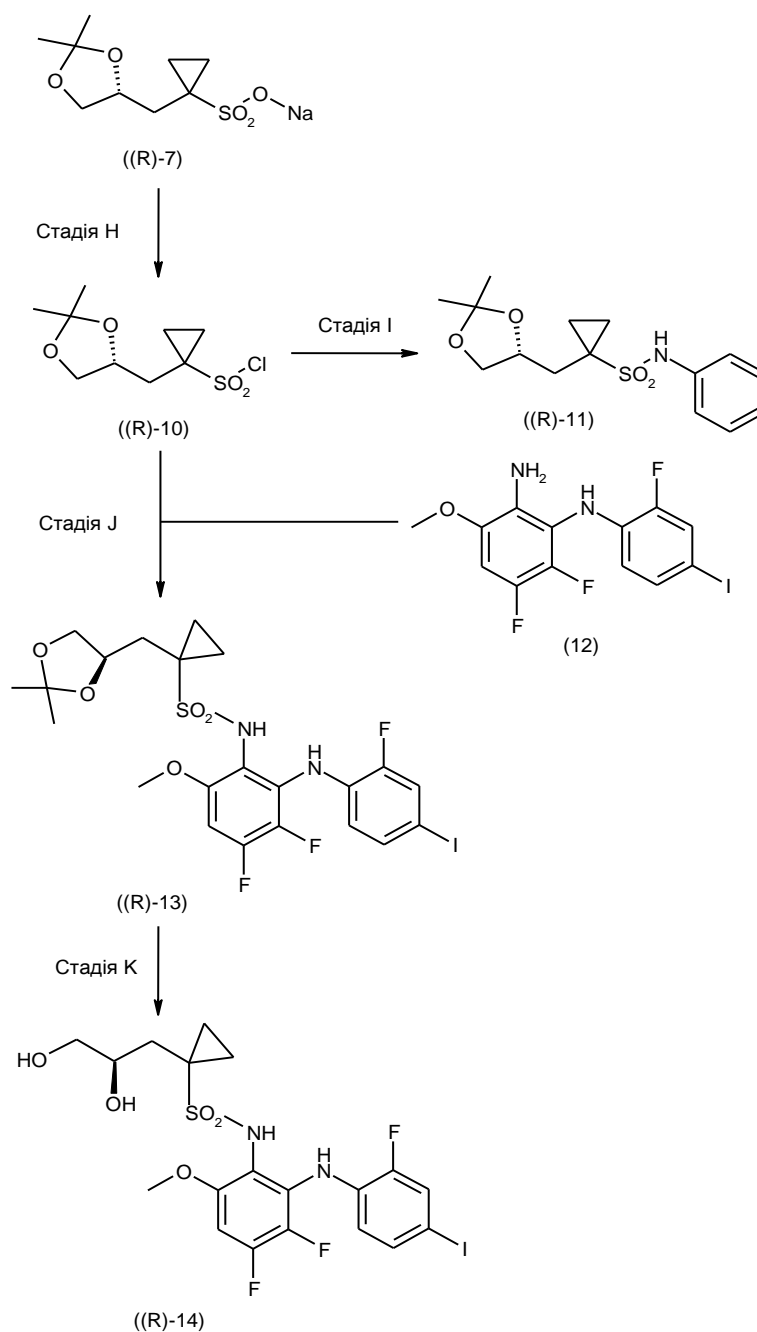
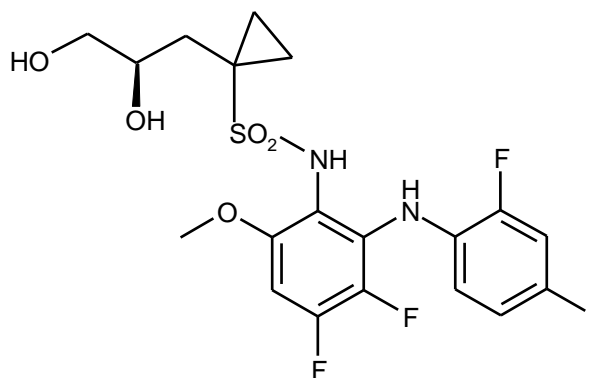


СХЕМА D



У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (R)-14, в якій кожна з зазначених стадій від А до К як показано на схемах С і D, вище, описані аналогічно одержанню (S)-14 на схемах А і В, і схемах від 3 до 9, вище.

В одному варіанті здійснення четвертого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (R)-14:

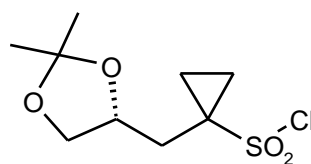


(R)-14;

що включає:

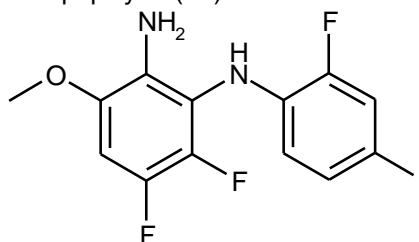
I) наступну стадію J:

5 в якій сполуку формули (R)-10:



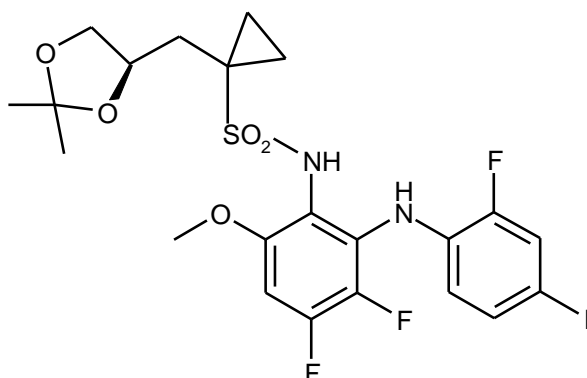
(R)-10

піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

10 у присутності броміду, такого як тетра-н-бутиламонію бромід або бромід літію, наприклад, за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (R)-13:



((R)-13)

;

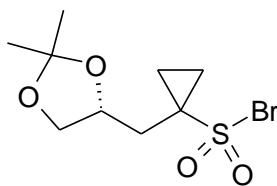
і, потім,

15 II) наступну стадію K:

в якій водну мінеральну кислоту, таку як соляна кислота, наприклад, додають до зазначеної реакційної суміші, що містить сполуку формули (R)-13, надаючи таким чином сполуку формули (R)-14.

20 Альтернативно, у зазначеній вище стадії J, каталізатор, такий як 4-диметиламінопіридин, наприклад, може бути використаний замість зазначеного броміду.

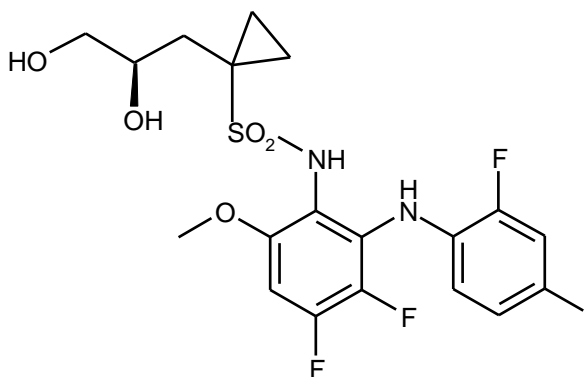
Альтернативно, на схемі D, стадія J, сполуку формули (R)-10-Br:



(R)-10-Br

може бути використана замість сполуки (R)-10.

Тому, в варіанті здійснення четвертого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (R)-14:

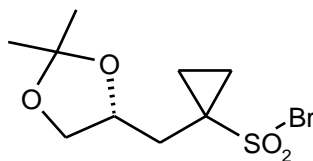


(R)-14;

що включає:

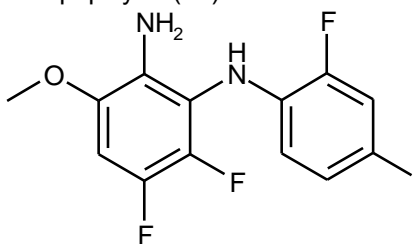
I) наступну стадію J:

в якій сполуку формули (R)-10-Br:



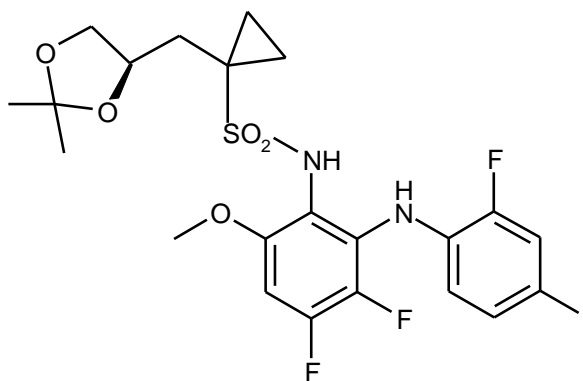
(R)-10-Br

піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (R)-13:



((R)-13)

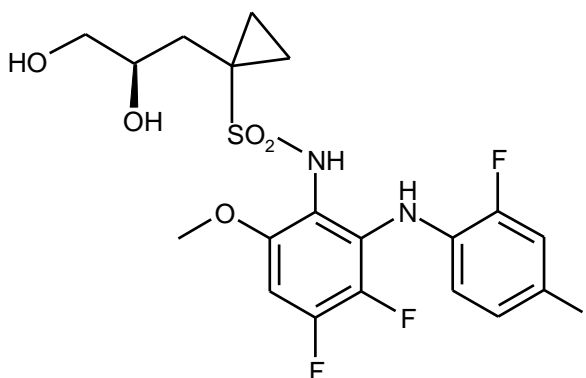
;

і, потім,

II) наступну стадію К:

5 в якій водну мінеральну кислоту, таку як соляна кислота, наприклад, додають до зазначеної реакційної суміші, що містить сполуку формули (R)-13, надаючи таким чином сполуку формули (R)-14.

В іншому варіанті здійснення четвертого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (R)-14:

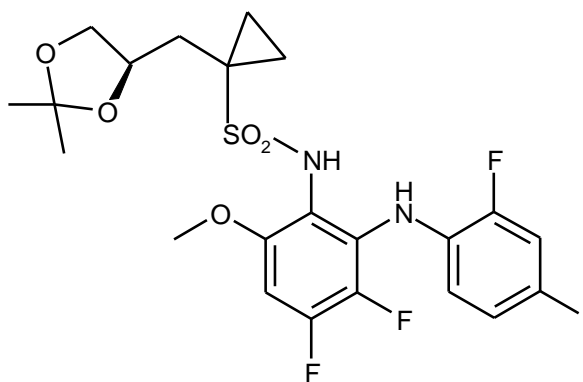


10

(R)-14;

що включає наступну стадію К:

в якій водну мінеральну кислоту, таку як соляна кислота, наприклад, додають до сполуки формули (R)-13:



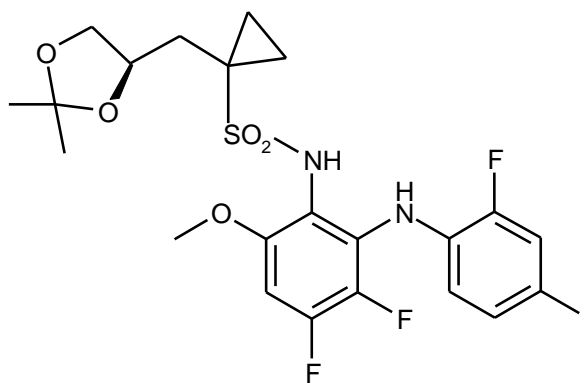
((R)-13)

;

15

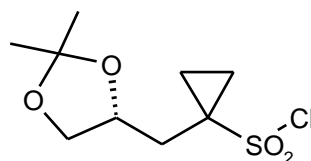
надаючи таким чином сполуку формули (R)-14.

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-13:



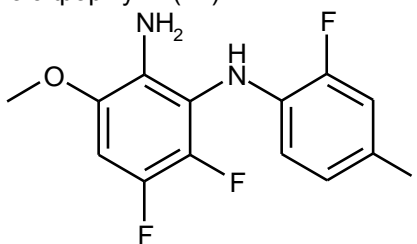
((R)-13)

одержують наступною стадією J:
в якій сполуку формули (R)-10:



(R)-10

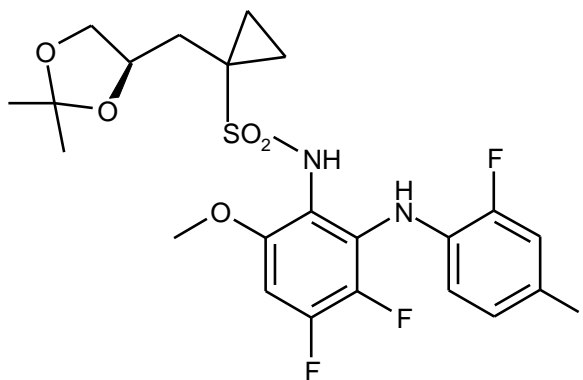
5 піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

у присутності броміду, такого як тетра-н-бутиламонію бромід або бромід літію, наприклад, за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (R)-13:

10

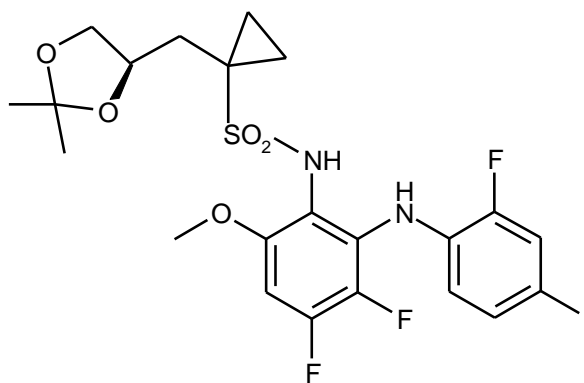


((R)-13)

Альтернативно, у зазначеній вище стадії J, каталізатор, такий як 4-диметиламінопіридин, наприклад, може бути використаний замість зазначеного броміду.

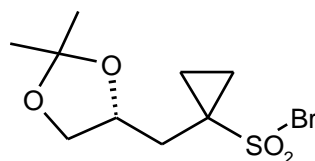
У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-13:

15



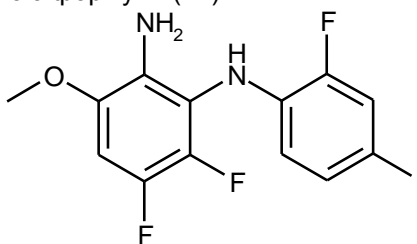
((R)-13)

одержують наступною стадією J:
в якій сполуку формули (R)-10-Br:



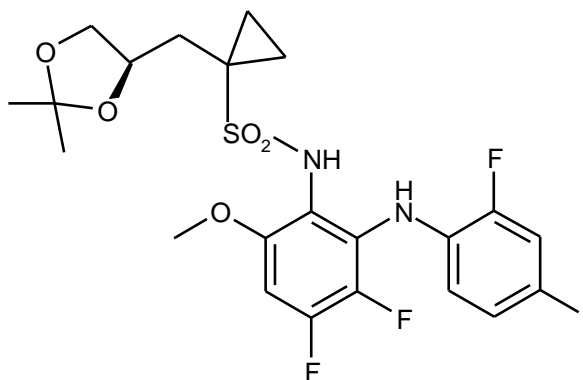
(R)-10-Br

5 піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

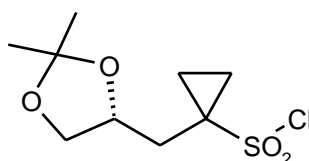
за вибором у присутності основи, такої як піридин, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як сульфолан, наприклад, надаючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (R)-13:



((R)-13)

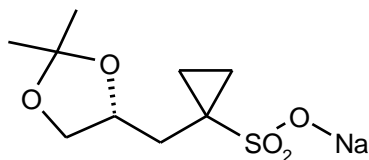
10

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-10:



(R)-10

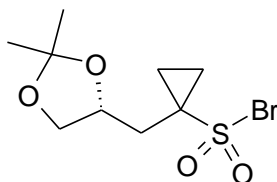
одержують тим, що сполуку формули (R)-7:



(R)-7

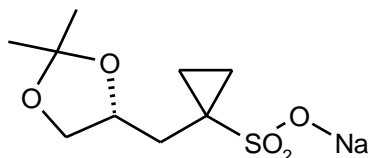
піддають взаємодії з хлорувальним агентом, таким як $P(O)Cl_3$, PCl_3 або $SOCl_2$ наприклад, за вибором у розчиннику, такому як піридин, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-10.

- 5 У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-10-Br:



(R)-10-Br

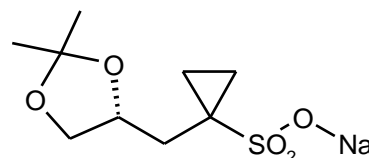
одержують тим, що сполуку формули (R)-7:



(R)-7

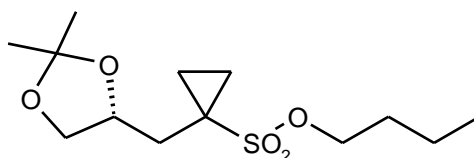
піддають взаємодії з бромувальним агентом, таким як $P(O)Br_3$ або PBr_3 наприклад, за вибором у розчиннику, такому як піридин, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-10-Br.

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-7:



(R)-7

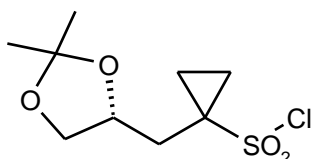
одержують тим, що сполуку формули (R)-6:



(R)-6

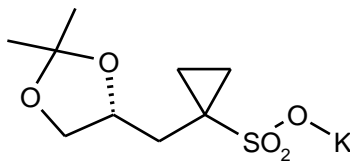
піддають взаємодії з алкоголятом натрію, таким як метилат натрію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-7.

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (R)-10:



(R)-10

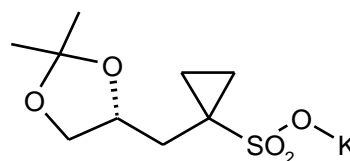
в якій сполуку формули (R)-7":



(R)-7'

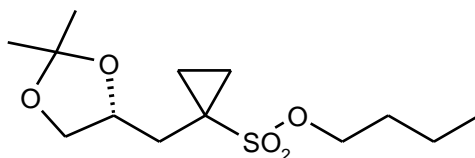
5 піддають взаємодії з хлорувальним агентом, таким як $P(O)Cl_3$, PCl_3 або $SOCl_2$ наприклад, за вибором у розчиннику, такому як піридин, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-10.

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-7":



(R)-7'

одержують тим, що сполуку формули (R)-6:



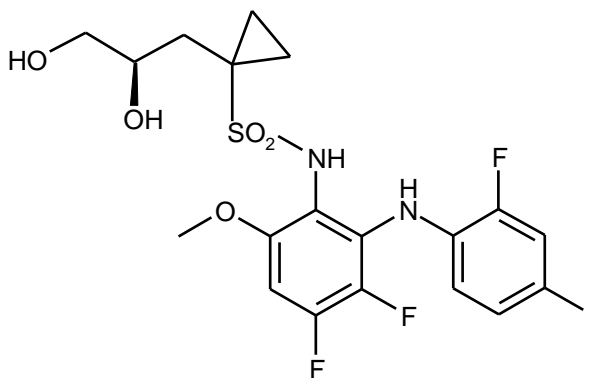
(R)-6

10

піддають взаємодії з алкоголятом калію, таким як метилат калію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-7".

Додатковий варіант здійснення четвертого аспекту даного винаходу відноситься до способу одержання N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2R)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонаміді формули (R)-14:

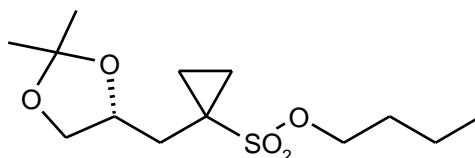
15



(R)-14;

що включає наступну стадію D:

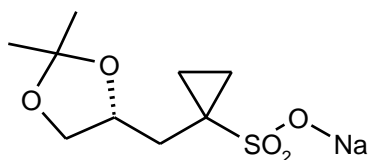
в якій сполуку формули (R)-6:



(R)-6

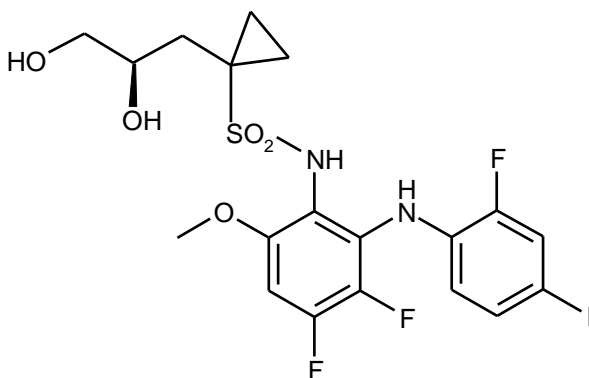
20

піддають взаємодії з алкоголятом натрію, таким як метилат натрію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-7:



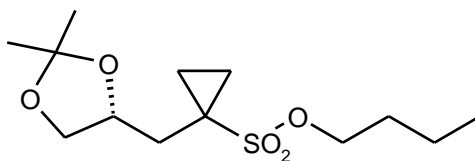
(R)-7

Додатковий варіант здійснення четвертого аспекту даного винаходу відноситься до способу одержання N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл}-1-[(2R)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід формули (R)-14:



5

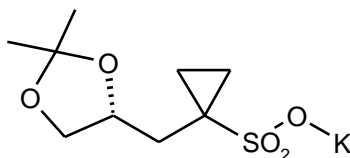
(R)-14;
що включає наступну стадію D:
в якій сполуку формули (R)-6:



(R)-6

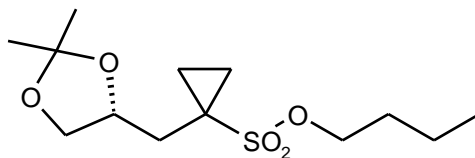
10

піддають взаємодії з алкоголем калію, таким як метилат калію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-7":



(R)-7'

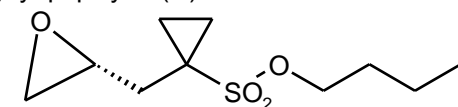
У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-6:



(R)-6

15

одержують тим, що сполуку формули (R)-4:



(R)-4

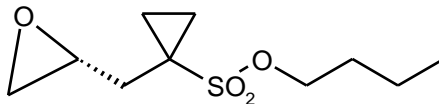
піддають взаємодії або с:

а) трифторидом бору, за вибором у вигляді комплексу, такого як комплекс ефірату

трифториду бору, наприклад, такий як комплекс трифторид бору-тетрагідрофуран, або комплекс трифторид бору-діетиловий ефір, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як ацетон, наприклад, або з

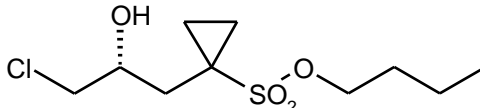
б) гідратом фосфорномолібденової кислоти, за вибором у розчиннику, такому як ацетон, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-6.

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-4:



(R)-4

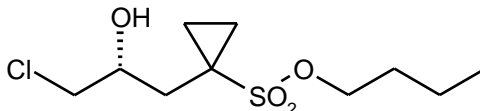
одержують тим, що сполуку формули (R)-3:



(R)-3;

піддають взаємодії з основою, такою як гідроксид натрію, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як, наприклад, вода, надаючи таким чином сполуку формули (R)-4.

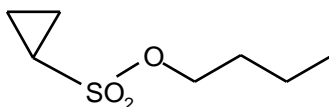
У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-3:



(R)-3;

одержують тим, що:

а) сполука формули 2:



(2)

піддають взаємодії з основою, такою як н-бутиллітій, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад,

б) додають сполуку формули (R)-1 і трифторид бору, за вибором у вигляді комплексу, такого як комплекс ефірату трифториду бору, наприклад, такий як комплекс трифторид бору-тетрагідрофуран, або комплекс трифторид бору-діетиловий ефір, наприклад; і

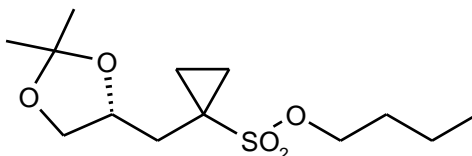
в) утворену таким чином депротоновану сполуку формули 2 піддають взаємодії зі сполукою формули (R)-1:



(R)-1;

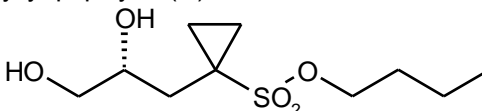
надаючи таким чином сполуку формули (R)-3.

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-6:



(R)-6

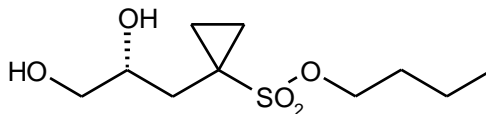
одержують тим, що сполуку формули (R)-5:



(R)-5

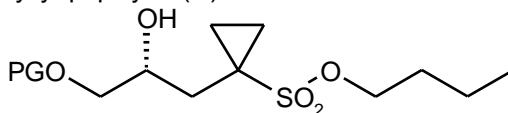
піддають взаємодії з 2,2-диметоксипропаном, за вибором у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад, і за вибором у присутності каталізатора, такого як п-толуолсульфонат піридинію наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-6.

5 У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-5:



(R)-5

одержують тим, що сполуку формули (R)-9:



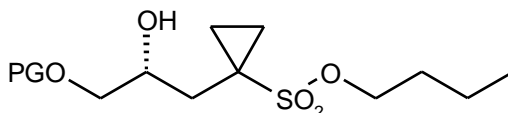
10

(R)-9;

в якій PG представляє собою захисну групу, таку як група т-бутилдиметилсилілу (сполука (R)-9a) або група тетрагідропіранілу (сполука (R)-9b), наприклад, піддають взаємодії з кислотою, такою як соляна кислота або п-толуолсульфонова кислота, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як метанол, наприклад, надаючи таким чином сполуку формули (R)-5.

15

У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту даного винаходу, зазначену вище сполуку формули (R)-9:

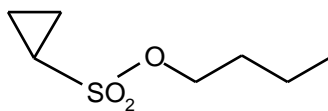


(R)-9;

20

в якій PG представляє собою групу т-бутилдиметилсилілу (сполука (R)-9a) або групу тетрагідропіранілу (сполука (R)-9b), одержують тим, що:

а) сполуку формули 2:



(2)

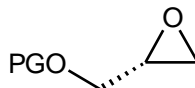
25

піддають взаємодії з основою, такою як н-бутиллітій, наприклад, за вибором у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад,

б) додають сполуку формули (R)-8 і трифторид бору, за вибором у вигляді комплексу, такого як комплекс ефірату трифториду бору, наприклад, такий як комплекс трифторид бору-тетрагідрофуран, або комплекс трифторид бору-діетиловий ефір, наприклад; і

30

в) утворену таким чином депротоновану сполуку формули 2 піддають взаємодії зі сполукою формули (R)-8:



(R)-8,

35

в якій PG представляє собою групу т-бутилдиметилсилілу (сполука (R)-8a) або групу тетрагідропіранілу (сполука (R)-8b), відповідно, надаючи таким чином сполуку формули (R)-9.

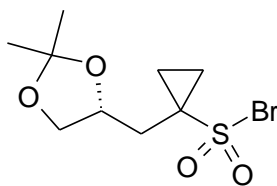
У додатковому варіанті здійснення четвертого аспекту, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (R)-14, в якій кожна з зазначених стадій від А до К як показано на схемах С і D, вище, описані відносно схем від 3 до 9, вище.

Згідно з п'ятим аспектом, даний винахід відноситься до проміжних сполук, що застосовують для одержання зазначеної вище сполуки формули (R)-14.

40

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

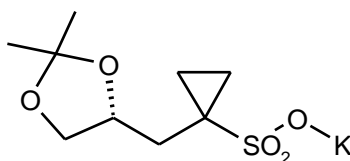
1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфоніл бромід (R)-10-Br:



(R)-10-Br.

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

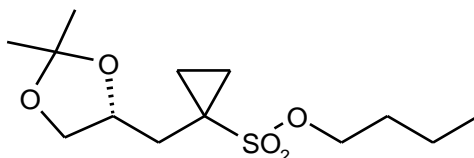
5 1-[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат калію (R)-7":



(R)-7'

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

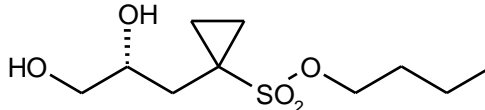
Бутил 1-[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат (R)-6:



(R)-6.

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

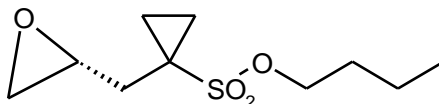
Бутил 1-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонат (R)-5:



(R)-5.

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

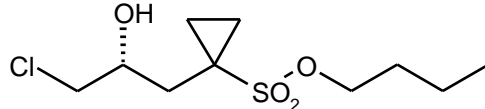
Бутил 1-[(2R)-оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонат (R)-4:



(R)-4.

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

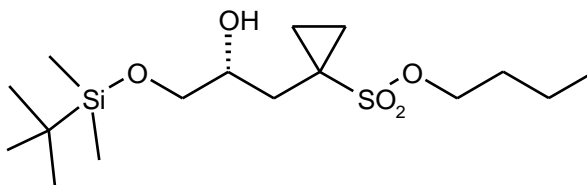
Бутил 1-[(2R)-3-хлор-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонат (R)-3:



(R)-3.

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

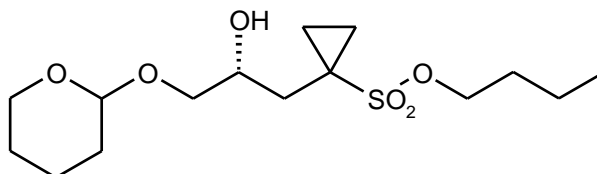
Бутил 1-[(2R)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-гідроксипропіл] циклопропансульфонат (R)-9a:



(R)-9a.

В одному варіанті здійснення зазначеного п'ятого аспекту, даний винахід відноситься до сполуки:

5 Бутил 1-[(2R)-2-гідрокси-3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропіл]циклопропансульфонат (R)-9b:

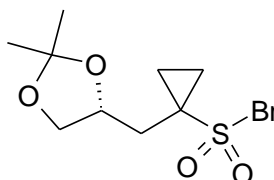


(R)-9b.

10 У шостому аспекті, даний винахід відноситься до застосування проміжних сполук відповідно до п'ятого аспекту, вище, для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

1-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонілброміду (R)-10-Br:

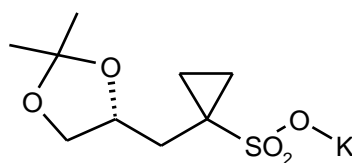


15 (R)-10-Br

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

1-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонату калію (R)-7":



20

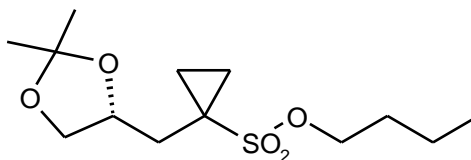
(R)-7'

;

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонату (R)-6:



25

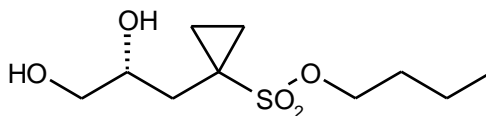
(R)-6;

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

30

Бутил 1-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонату (R)-5:

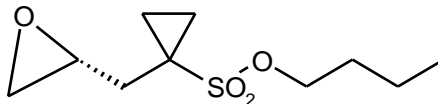


(R)-5;

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-[(2R)-оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонату (R)-4:

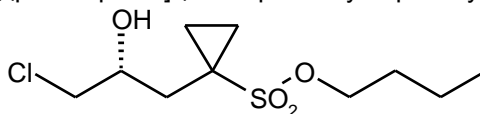


(R)-4;

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-[(2R)-3-хлор-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонату (R)-3:

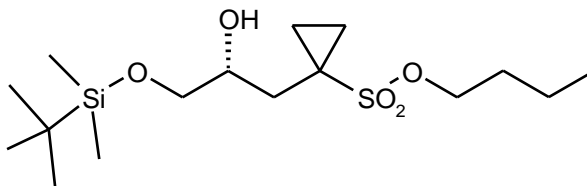


(R)-3;

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-[(2R)-3-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-2-гідроксипропіл] циклопропансульфонату (R)-9a:

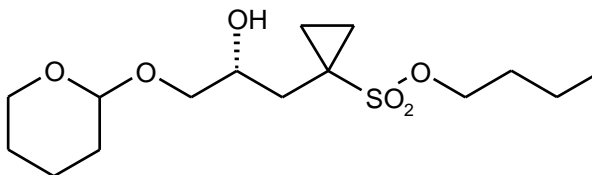


(R)-9a;

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В одному варіанті здійснення зазначеного шостого аспекту, даний винахід відноситься до застосування:

Бутил 1-[(2R)-2-гідрокси-3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропіл]циклопропансульфонату (R)-9b:



(R)-9b;

для одержання сполуки формули (R)-14, вище.

В контексті даного винаходу поняття "розчинник", який за вибором присутній у будь-якій реакційній стадії способу, що пропонується у винаході, розуміється, як спеціалістом в даній галузі техніки, так і у змісті будь-яку речовину, в якій розчинюються інші речовини, утворюючи розчин, такий як, не обмежуючись тільки ним: полярний розчинник, такий як полярний протонний розчинник, такий як вода, н-бутанол, ізопропанол, н-пропанол, етанол, метанол, або мурашина кислота або оцтова кислота тощо, наприклад; полярний апротонний розчинник, такий як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан, ацетон, ацетонітрил, диметилформамід, сульфолан, піридин або диметилсульфоксид тощо, наприклад; або неполярні розчинники, такі як пентан, гексан, бензол, толуол, простий діетиловий ефір, метилетилкетон, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, етилацетат, тощо, наприклад; або будь-яка суміш наведених вище розчинників.

Зрозуміло, що в контексті даного винаходу можливою є будь-яка комбінація визначень,

наведених у вищезазначених варіантах здійснення.

Винахід буде зрозумілий краще при ознайомленні з наведеними нижче прикладами, які надаються як ілюстрація даного винаходу. Наведені нижче приклади ніяким чином не є обмежувальними даний винахід, як описано в даному тексті й як це визначено у доданій

5

формулі винаходу.

Експериментальна частина

Приклади

Використані скорочення:

Наведені нижче скорочення, що використовують у прикладах, мають наступні значення:

TMEDA	N, N,N',N'-тетраметилетилендіамін
DMI	1,3-диметил-2-імідазолідинон
DMPU	1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон конц. концентрований
год.	година / години
ТГФ	тетрагідрофуран
1H-ЯМР	спектроскопія протонним ядерним магнітним резонансом: хімічні зсуви (δ) зазначені в част. на млн.
s	синглет
bs	широкий синглет
d	дублет
dd	дублет дублетів
t	триплет

10

Загальна частина

Бутил циклопропансульфонат 2 і 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діамін можуть бути одержані як описано в [див. 2, Приклад 12, стадія В, і Приклад 50, стадія В, відповідно]. Всі інші реагенти є комерційно доступними.

Приклад 1: загальна методика синтезу заміщених бутил 1-[2-гідроксипропіл]циклопропансульфонатів (GP1):

15

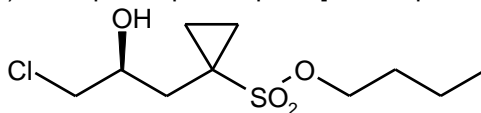
Розчин бутил циклопропансульфонату 2 (1.2 г, 6.7 ммоль) в ТГФ (24 мл) охолоджували до -78 °C і н-бутиллітію (1.6 М в н-гексані, 5.0 мл, 8.1 ммоль) додавали протягом 5 хв. Суміш перемішували протягом 30 хв. і додавали похідне епоксипропану 1 або 8 (8.1 ммоль) з наступним додаванням діетиленфурату трифториду бору (0.84 мл, 6.7 ммоль). Розчин перемішували протягом 1 год. при -78 °C, охолоджувальну ванну видаляли і перемішування продовжували протягом 2 додаткових годин. Для водної обробки додавали розведену соляну кислоту (10 %, 0.8 мл), воду (10 мл) і етилацетат (20 мл). Органічний шар концентрували при 40 °C з одержанням відповідного бутил 1-[2-гідроксипропіл]циклопропансульфонату 3.

20

Згідно з GP1 одержували наступні сполуки:

25

Приклад 1a: Бутил 1-[(2S)-3-хлор-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонат (S)-3



(S)-3 одержували з (S)-епіхлоргідрину (S)-1 з 81.3 % виходом.

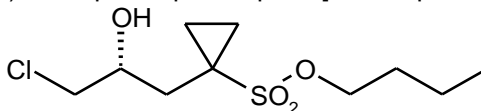
R_f : 0.19 (силікагель, н-гексан/етилацетат 3:1)

МС (DCI): $m/z=288.0$ $[M+NH_4]^+(100)$, 271 $[M+H]^+(14)$

30

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 0.90-1.04 (m, 4 H) 1.15-1.23 (m, 1 H) 1.39-1.57 (m, 4 H) 1.67-1.80 (m, 2 H) 1.90 (dd, $J=15.28$, 8.68 Hz, 1 H) 2.15 (dd, $J=15.41$, 3.67 Hz, 1 H) 2.5 – 3.0 (br. s, 2H) 3.51-3.73 (m, 2 H) 4.13-4.34 (m, 3 H) част. на млн.

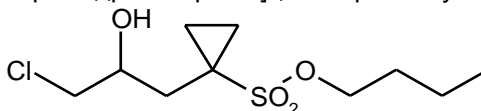
Приклад 1b: Бутил 1-[(2R)-3-хлор-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонат (R)-3



35

(R)-3 одержували з (R)-епіхлоргідрину (R)-1 з 98,7 % виходом. Аналітичні данні див. (S)-3.

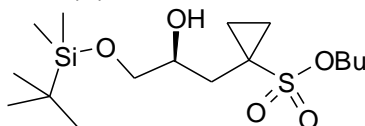
Приклад 1c: Бутил 1-[3-хлор-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонат рац-3



рац-3 одержували з епіхлоргідрину з 72,5 % виходом. Аналітичні данні див. (S)-3

Приклад 1d: Бутил 1-[(2S)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-

гідроксипропіл]циклопропансульфонат (S)-9a



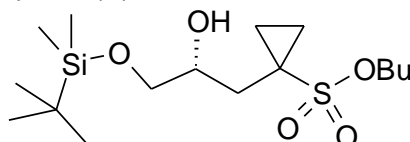
(S)-9a одержували з трет-бутил(диметил)[(2S)-оксиран-2-ілметокси]силану зі 100 % виходом (сирий продукт).

5 R_f : 0.43 (силікагель, н-гексан/етилацетат 3:1)

GC-MS: m/z =384.1 $[M+NH_4]^+$ (100), 367.0 $[M+H]^+$ (8)

Сирий продукт без подальшого очищення перетворювали на (S)-5

Приклад 1e: Бутил 1-[(2R)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-гідроксипропіл]циклопропансульфонат (R)-9a



10 (R)-9a одержували з трет-бутил(диметил)[(2R)-оксиран-2-ілметокси]силану зі 100 % виходом (сирий продукт).

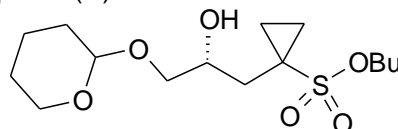
GC-MS: 70 % (R)-9a, 7 % (R)-5

R_f : 0.43 (силікагель, н-гексан/етилацетат 3:1)

15 MS (DCI): m/z =384.0 $[M+NH_4]^+$ (34), 367.1 $[M+H]^+$ (38), 270.1 $[M_{(R)-2}+NH_4]^+$ (100)

Сирий продукт без подальшого очищення перетворювали на (R)-5

Приклад 1f: Бутил 1-[(2R)-2-гідрокси-3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропіл]циклопропансульфонат (R)-9b



20 (R)-9b одержували з 2-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]тетрагідро-2H-пірану зі 100 % виходом (сирий продукт) і без очищення перетворювали в (R)-5

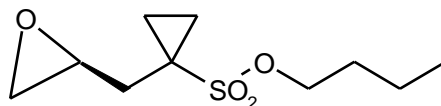
R_f : 0.29 (силікагель, н-гексан/етилацетат 3:1)

MS (DCI): m/z =354.0 $[M+NH_4]^+$ (5), 337.1 $[M+H]^+$ (4), 270.1 $[M_{(R)-2}+NH_4]^+$ (100), 253.1 $[M_{(R)-2}+H]^+$ (15)

25 Приклад 2: загальна методика для синтезу бутил 1-[оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонатів 4 (GP2):

До розчину 3 (22.1 ммоль) у тетрагідрофурані (29 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (33.2 ммоль) у воді (22 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі до повного перетворення (ТШХ силікагель, толуол/етилацетат 5:1). Реакційну суміш промивали етилацетатом (30 мл), органічний шар концентрували і сирий продукт очищували хроматографією (силікагель, толуол/етилацетат 5:1). Згідно з GP2 одержували наступні сполуки:

Приклад 2a: Бутил 1-[(2S)-оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонат (S)-4



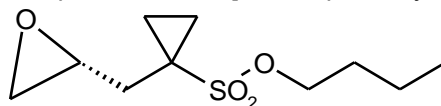
35 (S)-4 одержували з (S)-3 з 85 % виходом

R_f : 0.40 (силікагель, толуол/етилацетат 5:1)

MS (DCI): m/z =252.1 $[M+NH_4]^+$ (100), 235.0 $[M+H]^+$ (10),

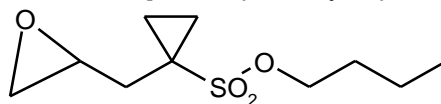
1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 0.89-1.06 (m, 4 H) 1.14-1.23 (m, 1 H) 1.37-1.55 (m, 4 H) 1.61-1.79 (m, 3 H) 2.40 (m, J =15.28, 4.52 Hz, 1 H) 2.48 (dd, J =4.89, 2.69 Hz, 1 H) 2.76-2.85 (m, 1 H) 3.14-3.23 (m, 1 H) 4.25 (td, J =6.48, 0.98 Hz, 2 H) част. на млн.

40 Приклад 2b: Бутил 1-[(2R)-оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонат (R)-4



(R)-4 одержували з (R)-3 з 86,3 % виходом. Аналітичні данні див. (S)-4

Приклад 2с: Бутил 1-[оксиран-2-ілметил]циклопропансульфонат рац-4



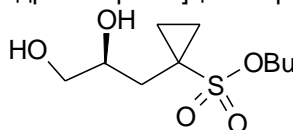
рац-4 одержували з рац-3 з 92,5 % виходом. Аналітичні данні див. (S)-4

5 Приклад 3: загальна методика для синтезу бутил 1-[2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонатів 5 кислотним зняттям захисту 9а (GP3):

До 9а (6,7 ммоль) додавали соляну кислоту (10 %, 4 мл) і метанол (24,5 мл) і його перемішували до зазначеного тонкошаровою хроматографією (силікагель, гексани/етилацетат 3:1) повного перетворення (1 год.). Для водної обробки додавали етилацетат (50 мл) і промивали насиченим водн. розчином гідрокарбонату натрію (2 × 20 мл). Органічний шар концентрували і залишкову олію очищували хроматографією (силікагель, 1. гексани/ етилацетат 3:1, 2. етилацетат).

Згідно з GP3 одержували наступні сполуки:

Приклад 3а: Бутил 1-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонат (S)-5



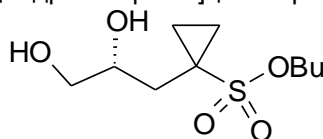
15 (S)-5 одержували з (S)-9а з 97,1 % виходом

R_f: 0.36 (силікагель, етилацетат);

МС (DCI): m/z=270.1 [M+NH₄]⁺(100), 253.1 [M+H]⁺(17)

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 0.90-1.03 (m, 4 H) 1.12-1.19 (m, 1 H) 1.38-1.54 (m, 4 H) 1.68-1.79 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=15.41, 9.29 Hz, 1 H) 2.00 (dd, J=15.41, 3.42 Hz, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.23 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 3.47 (dt, J=11.37, 5.81 Hz, 1 H) 3.60-3.72 (m, 1 H) 4.11 (dt, J=6.11, 2.81 Hz, 1 H) 4.25 (td, J=6.60, 1.47 Hz, 2 H) част. на млн.

Приклад 3b: Бутил 1-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонат (R)-5



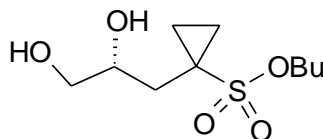
25 (R)-5 одержували з (R)-9а з 88,2 % виходом.

R_f: 0.36 (силікагель, етилацетат);

МС (DCI): m/z=270.1 [M+NH₄]⁺(100), 253.1 [M+H]⁺(17)

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 0.90-1.03 (m, 4 H) 1.12-1.19 (m, 1 H) 1.38-1.54 (m, 4 H) 1.68-1.79 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=15.41, 9.29 Hz, 1 H) 2.00 (dd, J=15.41, 3.42 Hz, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.23 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 3.47 (dt, J=11.37, 5.81 Hz, 1 H) 3.60-3.72 (m, 1 H) 4.11 (dt, J=6.11, 2.81 Hz, 1 H) 4.25 (td, J=6.60, 1.47 Hz, 2 H) част. на млн.

30 Приклад 3с: одержання бутил 1-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]циклопропансульфонату (R)-5 гідролізом (R)-9b



35 Сирий (R)-9b (10 ммоль) розчиняли в метанолі (38 мл), додавали н-толуолсульфонову кислоту (30 мг) і перемішування продовжували протягом 5,5 год. доки реакція не була завершена (ТШХ, силікагель, етилацетат). Суміш концентрували, і залишок очищували хроматографією (силікагель, етилацетат) з одержанням безбарвної олії.

Вихід: 1,1 г, 40.4 %

R_f: 0.36 (силікагель, етилацетат);

40 МС (DCI): m/z=270.1 [M+NH₄]⁺(100), 253.1 [M+H]⁺(17)

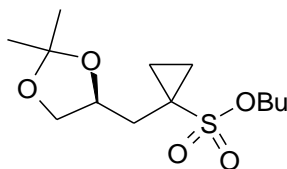
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 0.90-1.03 (m, 4 H) 1.12-1.19 (m, 1 H) 1.38-1.54 (m, 4 H) 1.68-1.79 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=15.41, 9.29 Hz, 1 H) 2.00 (dd, J=15.41, 3.42 Hz, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.23 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 3.47 (dt, J=11.37, 5.81 Hz, 1 H) 3.60-3.72 (m, 1 H) 4.11 (dt, J=6.11, 2.81 Hz, 1 H) 4.25 (td, J=6.60, 1.47 Hz, 2 H) част. на млн.

45 Приклад 4: загальна методика для синтезу бутил 1-[[2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]-циклопропансульфонатів 6 з діолів 5

До розчину 5 (0,6 г, 4.0 ммоль) в ТГФ (2.4 мл) додавали 2,2-диметоксипропан (1,5 мл, 11.9 ммоль) і п-толуолсульфонат піридинію (29.9 мг, 0,1 ммоль). Його перемішували до повного перетворення протягом ночі (ТШХ, силікагель, етилацетат). Додавали етилацетат (20 мл) і насичений водн. розчин гідрокарбонату натрію (10 мл); органічний шар промивали розсолем (10

мл), висушували над сульфатом магнію і концентрували при 40 °С. Залишок очищували хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат 3:1).

Приклад 4а: бутил 1-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонат (S)-6



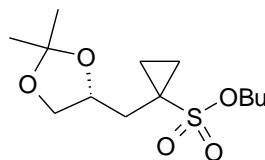
(S)-6 одержували з (S)-5 з 84,1 % виходом.

R_f: 0.40 (силікагель, н-гексан/етилацетат 3:1)

МС (DCI): m/z=310.1 [M+NH₄]⁺(27), 293.0 [M+H]⁺(100), 277.0 (6), 235.0 (14), 196.0 (3)

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 0.83-0.96 (m, 4 H) 1.12-1.20 (m, 1 H) 1.27 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.33-1.44 (m, 4 H) 1.62-1.70 (m, 2 H) 1.75 (dd, J=15.11, 8.32 Hz, 1 H) 2.27 (dd, J=15.15, 4.31 Hz, 1 H) 3.46 (dd, J=8.05, 6.98 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=8.16, 6.10 Hz, 1 H) 4.12-4.22 (m, 2 H) 4.28-4.39 (m, 1 H) част. на млн.

Приклад 4b: Бутил 1-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонат (R)-6



(R)-6 одержували з (R)-5 з 74,8 % виходом.

R_f: 0.40 (силікагель, н-гексан/етилацетат 3:1)

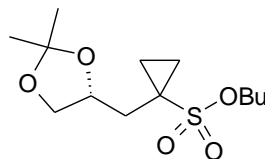
МС (DCI): m/z=310.1 [M+NH₄]⁺(27), 293.0 [M+H]⁺(100), 277.0 (6), 235.0 (14), 196.0 (3)

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 0.83-0.96 (m, 4 H) 1.12-1.20 (m, 1 H) 1.27 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.33-1.44 (m, 4 H) 1.62-1.70 (m, 2 H) 1.75 (dd, J=15.11, 8.32 Hz, 1 H) 2.27 (dd, J=15.15, 4.31 Hz, 1 H) 3.46 (dd, J=8.05, 6.98 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=8.16, 6.10 Hz, 1 H) 4.12-4.22 (m, 2 H) 4.28-4.39 (m, 1 H) част. на млн.

Приклад 5: загальна методика для синтезу бутил 1-{[2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонатів 6 безпосередньо з епоксидів 4 (GP4)

Згідно з GP4 одержували наступні сполуки:

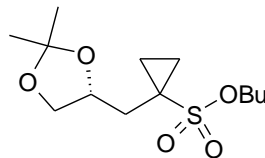
Приклад 5а I): синтез бутил 1-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонату (R)-6 з епоксиду (R)-4



До розчину (R)-4 (12.5 г, 53.3 ммоль) у 115 мл ацетону додавали диетилефірат трифториду бору (1.8 г, 12.8 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Додавали етилацетат (235 мл) і нас. водн. карбонат натрію (235 мл), органічний шар відокремлювали і концентрували у вакуумі. Осад розчиняли в етилацетаті (250 мл) і два рази промивали водою (50 мл кожного разу). Органічний шар концентрували у вакуумі. Вихід: 15.3 г, 98,1 %

Оптична чистота: 58,2 % е.н. (визначено хіральною ВЕРХ відповідного аніліду (R)-11)

Приклад 5а II): синтез бутил 1-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонату (R)-6 з (R)-4



До розчину (R)-4 (0,6 г, 2,5 ммоль) в 5 мл ацетону додавали гідрат фосфорномолібденової кислоти (50 мг, 0,03 ммоль). Його перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі доки ТШХ (силікагель, етилацетат) не показала повне перетворення. Сирий продукт очищували хроматографією (силікагель, етилацетат), щоб отримати олію.

5 Вихід: 0,65 г, 86,8 %

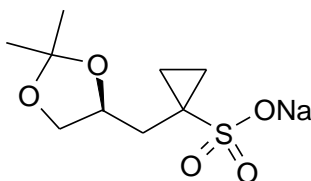
Оптична чистота: 69,8 % е.н. (визначено хіральною ВЕРХ відповідного аніліду (R)-11)

Приклад 6: загальна методика для синтезу 1-[[2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]-циклопропансульфонатів натрію 7 (GP5)

10 До розчину 6 (0,5 г, 1,7 ммоль) в 1,2-диметоксигетані (3,3 мл) додавали розчин метилату натрію (30 % в метанолі, 0,49 мл, 2,6 ммоль). Його перемішували при температурі нагрівання у колбі зі зворотним холодильником до повного перетворення (ТШХ, силікагель, етилацетат) (1,5 год.) і концентрували при 45° С з одержанням твердої речовини. Тверду речовину перемішували з гексаном (5 мл), виділяли фільтрацією, кристалізували з етанолу (3,5 мл на г) або ізопропанолу (8,0 мл на г) при температурі нагрівання у колбі зі зворотним холодильником і висувували у вакуумі при 45 °С.

15 Згідно з GP5 одержували наступні сполуки:

Приклад 6a: 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат натрію (S)-7



20 (S)-7 одержували з (S)-6 з кількісним виходом.

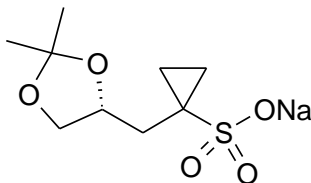
МС: $m/z=281.0$ $[M+Na]^+$

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0.36-0.50 (m, 2 H) 0.78-0.90 (m, 2 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.69 (dd, J=14.18, 7.58 Hz, 1 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 3.48 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=7.82, 5.87 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) част. на млн.

25 Оптична чистота: > 99,9 % е.н. (одержаний з (S)-8 за допомогою стадій E, F, G, D (див. схему 1 вище)

(визначено хіральною ВЕРХ відповідного аніліду (S)-11)

Приклад 6b: 1-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонат натрію (R)-7



30 (R)-7 одержували з (R)-6 з кількісним виходом.

МС: $m/z=281.0$ $[M+Na]^+$

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0.36-0.50 (m, 2 H) 0.78-0.90 (m, 2 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.69 (dd, J=14.18, 7.58 Hz, 1 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 3.48 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=7.82, 5.87 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) част. на млн.

35 Оптична чистота: 99,4 % е.н. (R)-7 одержаний з (R)-8a

99,7 % е.н. (R)-7 одержаний з (R)-8b

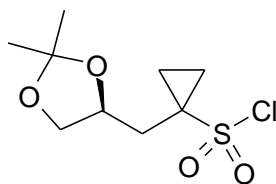
(визначено хіральною ВЕРХ відповідного аніліду (R)-11)

Приклад 7: загальна методика синтезу 1-[[2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонілхлоридів 10 (GP6a і GP6b)

40 GP6a: До суспензії 7 (0,50 г, 1,9 ммоль) в 5 мл піридину додавали при охолодженні фосфорний трихлорид (P(O)Cl₃) (0,30 г, 1,9 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію додавали до води (10 мл) і толуолу (15 мл). Водний шар відокремлювали і промивали толуолом (10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при 45 °С. Додавали дві частини толуолу (по 5 мл кожна) і відганяли, щоб видалити будь-які сліди соляної кислоти.

45 Згідно з GP6a одержували наступні сполуки:

Приклад 7a: 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонілхлорид (S)-10



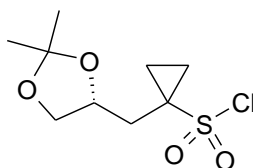
(S)-10 одержували з (S)-7 з 96 % виходом.

R_f: 0.53 (силікагель, н-гексан/етилацетат 1:1)

МС (DCl): m/z=255.1 [M+H]⁺(100), 223.1 (40), 196.2 (10), 148.2 (4)

5 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1.29-1.37 (m, 4 H) 1.39 (s, 3 H) 1.56-1.65 (m, 1 H) 1.70-1.87 (m, 2 H) 2.06 (dd, J=15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.56-2.67 (m, 1 H) 3.59 (dd, J=7.83, 7.09 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=8.07, 6.11 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=6.11 Hz, 1 H) част. на млн.

Приклад 7b: 1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонілхлорид (R)-10



10

(R)-10 одержували з (R)-7 з 86.2 % виходом.

R_f: 0.53 (силікагель, н-гексан/етилацетат 1:1)

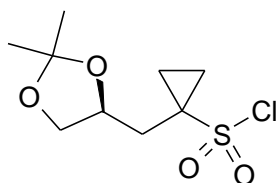
МС (DCl): m/z=255.1 [M+H]⁺(100), 223.1 (40), 196.2 (10), 148.2 (4)

15 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1.29-1.37 (m, 4 H) 1.39 (s, 3 H) 1.56-1.65 (m, 1 H) 1.70-1.87 (m, 2 H) 2.06 (dd, J=15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.56-2.67 (m, 1 H) 3.59 (dd, J=7.83, 7.09 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=8.07, 6.11 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=6.11 Hz, 1 H) част. на млн.

20 GP6b: До суспензії 7 (5.0 г, 19.0 ммоль) в 36 мл піридину додавали при 60 °С розчин тіонілхлориду (SOCl₂) (13.8 г, 116.0 ммоль) в толуолі (38 мл) протягом 10 хв. Суміш перемішували протягом 30 хв. при 60 °С. Після охолодження до кімнатної температури додавали толуол (75 мл) і реакційну суспензію додавали до холодної води (60 мл). Органічний шар відокремлювали і два рази промивали холодною водою (по 60 мл кожний). Об'єднані органічні шари концентрували при 50 °С.

Згідно з GP6b одержували наступну сполуку:

25 Приклад 7c: 1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфонілхлорид (S)-10



(S)-10 одержували з (S)-7 з 95,1 % виходом.

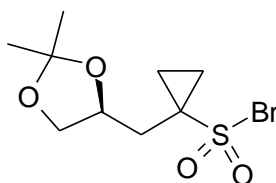
Приклад 7-Br: загальна методика для синтезу 1-[[2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфоніл бромідів 10-Br (GP6-Br)

30 До суспензії 7 (5.00 г, 19.4 ммоль) в 50 мл піридину додавали при охолодженні фосфорний трибромід (P(O)Br₃) (8.33 г, 29.0 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Суспензію додавали до води (100 мл) і толуолу (150 мл). Водний шар відокремлювали і промивали толуолом (100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при 45 °С. Додавали дві частини толуолу (по 50 мл кожна) і відганяли, щоб видалити будь-які залишки соляної кислоти.

35

Згідно з GP6-Br одержували наступні сполуки:

Приклад 7d.1: 1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил}циклопропансульфоніл бромід (S)-10-Br



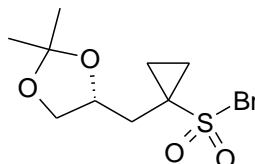
(S)-10-Br одержували з (S)-7 з 89,8 % виходом.

R_f : 0.53 (силікагель, н-гексан/етилацетат 2:1)

МС (DCI): m/z =317.9, 315.9 $[M+NH_4]^+(20)$, 301.0, 299.0 $[M+H]^+(100)$, 196.2 (18), 136.1 (46), 130.2 (16), 102.2 (70)

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1.31-1.43 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.61-1.69 (m, 1 H) 1.69-1.77 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 2.04 (dd, J =15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.57-2.64 (m, 1 H) 3.60 (dd, J =8.19, 6.72 Hz, 1 H) 4.16 (dd, J =8.31, 6.11 Hz, 1 H) 4.39 (dd, J =6.24, 3.06 Hz, 1 H) част. на млн.

Приклад 7e: 1-[[$(4R)$ -2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонілбромід (R)-10-Br



(R)-10-Br одержували відповідно до GP6-Br з (R)-7 з 86,9 % виходом.

R_f : 0.55 (силікагель, н-гексан/етилацетат 2:1)

МС (DCI): m/z =318.0, 316.0 $[M+NH_4]^+(25)$, 301.0, 299.0 $[M+H]^+(100)$, 238.2 (20), 221.1 (34), 196.1 (70), 180.1 (20)

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1.31-1.43 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.61-1.69 (m, 1 H) 1.69-1.77 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 2.04 (dd, J =15.41, 9.05 Hz, 1 H) 2.57-2.64 (m, 1 H) 3.60 (dd, J =8.19, 6.72 Hz, 1 H) 4.16 (dd, J =8.31, 6.11 Hz, 1 H) 4.39 (dd, J =6.24, 3.06 Hz, 1 H) част. на млн.

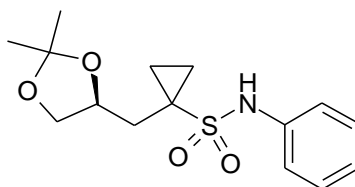
Приклад 8: загальна методика для синтезу 1-[[2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонамідів 11 (GP7)

До 10 (0.67 ммоль) в дихлорметані (0.35 мл) додавали при кімнатній температурі бромід літію (57.9 мг, 0.67 ммоль), піридин (270 мкл, 3.3 ммоль) і анілін (54.7 мкл, 0.6 ммоль). Суспензію перемішували протягом ночі, додавали дихлорметан (5 мл), органічний шар промивали три рази соляною кислотою (2.5 %, по 17 мл кожний), висушували над сульфатом магнію і концентрували до одержання олії оранжевого кольору.

Енантіомерну чистоту 6 визначали хіральною ВЕРХ (CHIRALPAK IB, 5 мкм довжина колонки 25 см, внутрішній діаметр 4.6 мм; температура колонкового термостату 35 °C; елюент н-гептан/етанол 95:5 об./об.; швидкість потоку 1.0 мл/хв.; довжина хвилі детектора 228 нм; час утримання (R)-11 при бл. 10.6 хв., (S)-11 при бл. 13.4 хв.

Згідно з GP7 одержували наступні сполуки:

Приклад 8a: 1-[[$(4S)$ -2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]-N-фенілциклопропансульфонамід (S)-11

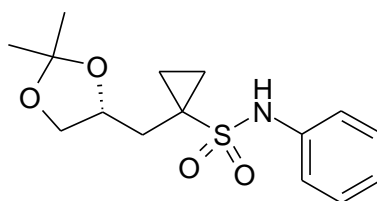


(S)-11 одержували з (S)-10 з 70 % виходом.

R_f : 0.48 (силікагель, н-гексан/етилацетат 1:1)

МС (DCI): m/z =329.0 $[M+NH_4]^+(67)$, 312.2 $[M+H]^+(100)$, 254.1 (35), 223.1 (5). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0.80-0.92 (m, 1 H) 0.92-1.01 (m, 1 H) 1.07 (s, 2 H) 1.16-1.24 (m, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.89-2.02 (m, 1 H) 2.02-2.18 (m, 1 H) 3.41 (s, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.15-4.31 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.18-7.27 (m, 1 H) 7.29 (d, J =7.34 Hz, 2 H) 9.80 (br. s, 1 H) част. на млн.

Приклад 8b: 1-[[$(4R)$ -2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]-N-фенілциклопропансульфонамід (R)-11



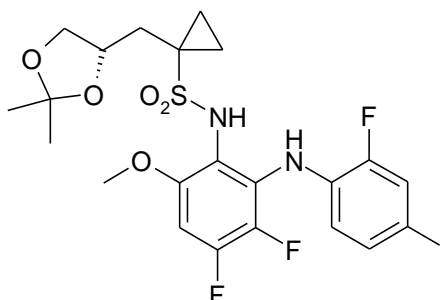
(R)-11 одержували з (R)-10 з 81,9 % виходом.

R_f : 0.48 (силікагель, н-гексан/етилацетат 1:1)

МС (DCI): m/z =329.0 $[M+NH_4]^+(67)$, 312.2 $[M+H]^+(100)$, 254.1 (35), 223.1 (5). 1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 0.80-0.92 (m, 1 H) 0.92-1.01 (m, 1 H) 1.07 (s, 2 H) 1.16-1.24 (m, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.89-2.02 (m, 1 H) 2.02-2.18 (m, 1 H) 3.41 (s, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.15-4.31 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.18-7.27 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H) 9.80 (br. s, 1 H) част. на млн.

Приклад 9a: Синтез N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксибензол-1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонамід} (S)-13



До суміші 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діаміну [див. 2, приклад 50, стадія B] (0.9 г, 2.3 ммоль) і броміду тетрабутиламонію (0.74 г, 2.3 ммоль) в піридині (0.76 мл) і сульфолані (1.5 мл) додавали (S)-10 (0.8 г, 3.0 ммоль). Її перемішували при 70 °C протягом 18 год. Її розводили з етилацетатом (20 мл) і соляною кислотою (10 %, 5 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали нас. водн. гідрокарбонатом натрію (20 мл), і водою (10 мл). Органічний шар висушували над сульфатом магнію і концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину очищували хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат 1:1).

Вихід: 1.3 г, 92,2 %

$R_f=0.46$ (силікагель гексани/етилацетат 1:1)

МС (DCI): $m/z=613.3$ $[M+H]^+(100)$, 555.2 (30), 459.1 (20), 393.0 (45) 267.1 (10), 219.0 (5)

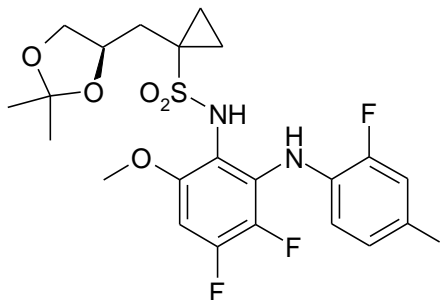
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.82-1.02 (m, 4 H) 1.24 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 2.07 (dd, $J=15.28$, 7.70 Hz, 1 H) 2.35 (dd, $J=15.28$, 4.52 Hz, 1 H) 3.46 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.03 (m, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.19-4.29 (m, 1 H) 6.48 (td, $J=8.80$, 4.65 Hz, 1 H) 7.07 (dd, $J=12.59$, 7.21 Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 7.36-7.41 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, $J=10.76$, 1.71 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) част. на млн.

(S)-13 одержували з (S)-10-Br зі 100 % виходом

До суміші 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діаміну [див. 2, приклад 50, стадія B] (0.9 г, 2.3 ммоль) в піридині (0.76 мл) і сульфолані (1.5 мл) додавали (S)-10-Br (0.94 г, 3.0 ммоль). Її перемішували при 23 °C протягом 18 год. Її розводили з етилацетатом (20 мл) і соляною кислотою (10 %, 5 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали нас. водн. гідрокарбонатом натрію (20 мл), і водою (10 мл). Органічний шар висушували над сульфатом магнію і концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину очищували хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат 1:1).

Вихід: 1.4 г, 100 %.

Приклад 9b: Синтез N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксибензол-1-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил]метил]циклопропансульфонамід} (R)-13



Суміш (R)-10 (400 мг, 1.57 ммоль), 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діаміну (618 мг, 1.57 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (38 мг, 0.31 ммоль) в піридині (5 мл) перемішували при 50 °C протягом 45 год. Розчинник відганяли у вакуумі і залишок очищували хроматографією (силікагель 1. дихлорметан, 2. метанол), щоб отримати 820 мг сирого продукту.

$R_f=0.28$ (силікагель, дихлорметан)

Сирий продукт очищували повторною хроматографією (силікагель, гексани/етилацетат 1:1).

Вихід: 350 мг 38,9 %

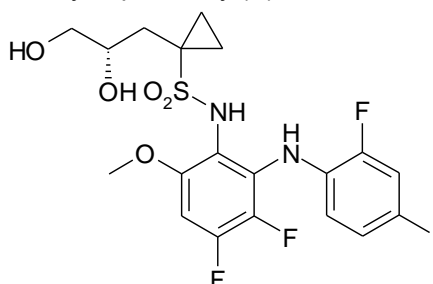
$R_f=0.46$ (силікагель, гексани/етилацетат 1:1)

МС (DCI): $m/z=613.3$ $[M+H]^+(100)$, 555.2 (30), 459.1 (20), 393.0 (45) 267.1 (10), 219.0 (5)

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.82-1.02 (m, 4 H) 1.24 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 2.07 (dd, $J=15.28$,

7.70 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=15.28, 4.52 Hz, 1 H) 3.46 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.03 (m, J=7.34 Hz, 2 H) 4.19-4.29 (m, 1 H) 6.48 (td, J=8.80, 4.65 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=12.59, 7.21 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.36-7.41 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, J=10.76, 1.71 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) част. на млн.

Приклад 10a.1: Синтез N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксибеніл}-1-[(2S)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід (S)-14



До суміші 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діаміну [див. 2, приклад 50, стадія В] (0.9 г, 2.3 ммоль) і броміду тетрабутиламонію (ТВАВ) (0.74 г, 2.3 ммоль) в піридині (0.76 мл) і сульфолані (1.5 мл) додавали (S)-10 (0.8 г, 3.0 ммоль). Її перемішували при 70 °С протягом 18 год., щоб досягти повного перетворення на (S)-13. Реакційну суміш перемішували з соляною кислотою (10 %, 4 мл) протягом 1 год. Її розводили з етилацетатом (20 мл), органічний шар промивали два рази водою (30 мл, 2 × 15 мл), висушували над сульфатом магнію і концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину очищували хроматографією (силікагель, етилацетат).

Вихід: 1.2 г, 91,6 %

R_f: 0.12 (силікагель, етилацетат)

МС (DCI): m/z 590.1 [M+NH₄]⁺(40), 573.0 [M+H]⁺(28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, J=14.98, 9.41 Hz, 1 H) 2.32 (dd, J=14.92, 2.38 Hz, 1 H) 3.21-3.37 (m, 2 H) 3.56-3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, J=5.32 Hz, 1 H) 4.57 (t, J=5.53 Hz, 1 H) 6.49 (td, J=8.85, 4.55 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=12.62, 7.24 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.45 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, J=10.91, 1.86 Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) част. на млн.

Оптична чистота: > 99,9 % е.н.

(S)-14 одержували з (S)-13, який одержували з (S)-10-Br

Суміш (S)-13 (1,3 г, 2.1 ммоль) в піридині (0,76 мл), сульфолані (1,5 мл) і соляній кислоті (10 %, 4 мл) перемішували протягом 1,5 год. Її розводили з етилацетатом (20 мл) і водою (30 мл), органічний шар промивали два рази водою (30 мл, 2 × 15 мл), висушували над сульфатом магнію і концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину очищували хроматографією (силікагель, етилацетат).

Вихід: 1.1 г, 91,6 %

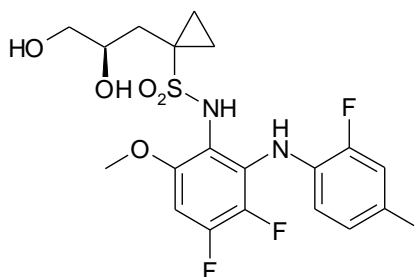
R_f: 0.12 (силікагель, етилацетат)

МС (DCI): m/z 590.1 [M+NH₄]⁺(40), 573.0 [M+H]⁺(28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, J=14.98, 9.41 Hz, 1 H) 2.32 (dd, J=14.92, 2.38 Hz, 1 H) 3.21-3.37 (m, 2 H) 3.56-3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, J=5.32 Hz, 1 H) 4.57 (t, J=5.53 Hz, 1 H) 6.49 (td, J=8.85, 4.55 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=12.62, 7.24 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.45 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, J=10.91, 1.86 Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) част. на млн.

Оптична чистота: > 99,5 % е.н.

Приклад 10b: N-{3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксибеніл}-1-[(2R)-2,3-дигідрокси-пропіл]циклопропансульфонамід (R)-14



Розчин (R)-13 (120 мг, 0,6 ммоль) в тетрагідрофурані (2,5 мл) і соляній кислоті (10 %, 2 мл) перемішували при кімнатній температурі до того, як ТШХ (силікагель, етилацетат) показала

повне перетворення (2 год.). Додавали етилацетат (2.5 мл) і насичений водн. розчин гідрокарбонату натрію (2.5 мл), водний шар екстрагували етилацетатом (2.0 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (2 × 2 мл), висушували над сульфатом магнію і концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину очищували хроматографією (силікагель 1. етилацетат, 2. етилацетат/метанол 10:1).

Вихід: 61 мг 54,4 %

R_f : 0.12 (силікагель, етилацетат)

МС (DCI): m/z 590.1 $[M+NH_4]^+$ (40), 573.0 $[M+H]^+$ (28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, $J=14.98, 9.41$ Hz, 1 H) 2.32 (dd, $J=14.92, 2.38$ Hz, 1 H) 3.21-3.37 (m, 2 H) 3.56-3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, $J=5.32$ Hz, 1 H) 4.57 (t, $J=5.53$ Hz, 1 H) 6.49 (td, $J=8.85, 4.55$ Hz, 1 H) 7.03 (dd, $J=12.62, 7.24$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 7.45 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, $J=10.91, 1.86$ Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) част. на млн.

Оптична чистота: > 99.9 % е.н.

(R)-14 одержували з (R)-10-Br

До суміші 5,6-дифтор-N1-(4-фтор-2-йодфеніл)-3-метоксибензол-1,2-діаміну [див. 2, приклад 50, стадія В] (0.8 г, 2.0 ммоль) в піридині (0.68 мл) і сульфолані (1.3 мл) додавали (R)-10-Br (0.7 г, 2.4 ммоль). Її перемішували при 23 °C протягом 18 год., щоб досягти повного перетворення в (R)-13. Реакційну суміш перемішували з соляною кислотою (10 %, 6 мл) протягом 1,5 год. Її розводили з етилацетатом (20 мл) і водою (30 мл), органічний шар промивали два рази водою (30 мл, 2 × 15 мл), висушували над сульфатом магнію і концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину очищували хроматографією (силікагель, етилацетат).

Вихід: 1.1 г, 90.5 %

R_f : 0.12 (силікагель, етилацетат)

МС (DCI): m/z 590.1 $[M+NH_4]^+$ (40), 573.0 $[M+H]^+$ (28), 395.0 (76), 372.9 (18), 269.0 (100), 247.0 (25), 130.0 (20), 114.0 (16)

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0.88-1.04 (m, 4 H) 1.79 (dd, $J=14.98, 9.41$ Hz, 1 H) 2.32 (dd, $J=14.92, 2.38$ Hz, 1 H) 3.21-3.37 (m, 2 H) 3.56-3.66 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.50 (d, $J=5.32$ Hz, 1 H) 4.57 (t, $J=5.53$ Hz, 1 H) 6.49 (td, $J=8.85, 4.55$ Hz, 1 H) 7.03 (dd, $J=12.62, 7.24$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 7.45 (br. s, 1 H) 7.56 (dd, $J=10.91, 1.86$ Hz, 1 H) 9.04 (br. s, 1 H) част. на млн.

Оптична чистота: > 99.6 % е.н.

Енантіомерну чистоту 14 визначали хіральною ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм довжина колонки 25 см, внутрішній діаметр 4.6 мм; температура колонкового термостату 35 °C; елюент н-гептан/ізопропанол 8:2 об./об.; швидкість потоку 1.5 мл/хв.; довжина хвилі детектора 300 нм; час утримання (S)-14 при бл. 10 хв., (R)-14 при бл. 16 хв.

Перелік процитованих літературних джерел:

[1] C. Iverson, G. Larson, C. Lai, L.-T. Yeh, C. Dadson, P. Weingarten, T. Appleby, T. Vo, A. Maderna, J.-M. Vernier; R. Hamatake, J.N. Miner, B. Quart, Cancer Res. 2009, 69, 6839-6847

[2] патентна заявка США, опублікована під 2008/0058340

[3] PCT патентна заявка, опублікована під WO 2010/145197 A1

[4] S. Fujita, Synthesis 1982, 423

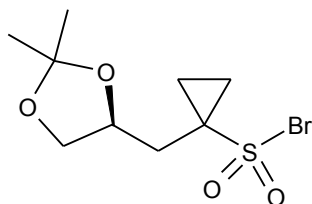
[5] G. Blotny, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1499-1501

[6] J. Huang, T.S. Widlanski, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 2657-2660

[7] PCT патентна заявка, опублікована під WO 2011/009541 A1

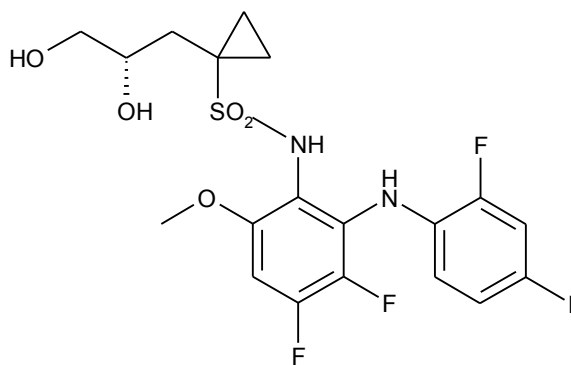
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука 1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метил]циклопропансульфонілброміду (S)-10-Br:



(S)-10-Br

2. Спосіб одержання сполуки формули (S)-14:

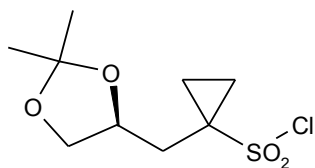


(S)-14

що включає:

I) стадію,

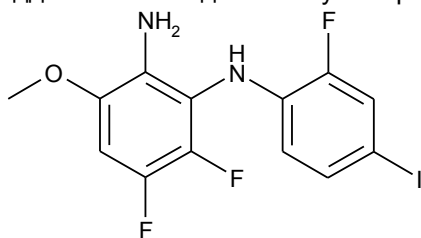
на якій сполуку формули (S)-10:



(S)-10

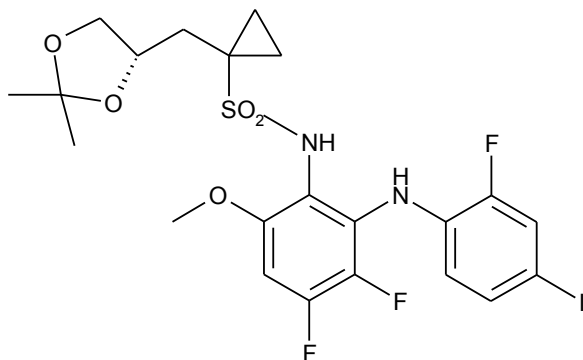
5

піддають взаємодії зі сполукою формули (12):



(12)

в присутності броміду, необов'язково в присутності основи, і необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (S)-13:



((S)-13)

10

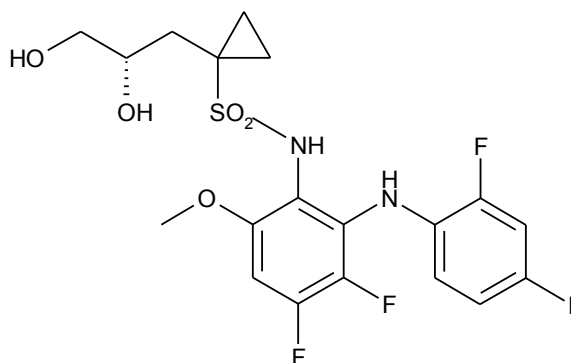
і, потім,

II) стадію,

на якій водну мінеральну кислоту додають до зазначеної реакційної суміші, що містить сполуку формули (S)-13, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-14.

15

3. Спосіб одержання сполуки формули (S)-14:

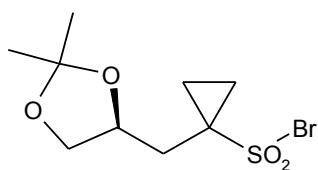


(S)-14

що включає:

I) стадію,

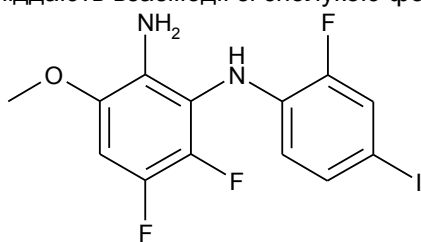
на якій сполуку формули (S)-10-Br



(S)-10-Br

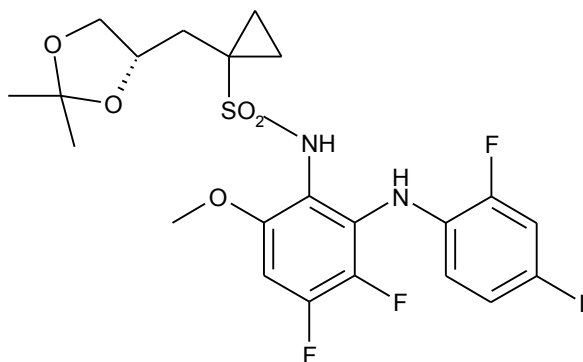
5

піддають взаємодії зі сполукою формули (12)



(12)

необов'язково в присутності основи, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином реакційну суміш, що містить сполуку формули (S)-13:



((S)-13)

10

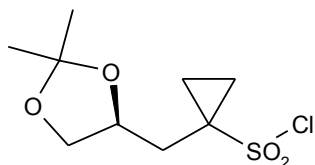
і, потім,

II) стадію,

на якій водну мінеральну кислоту додають до зазначеної реакційної суміші, що містить сполуку формули (S)-13, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-14.

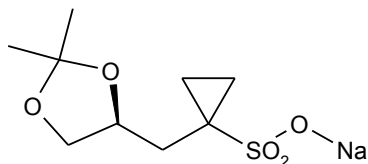
15

4. Спосіб за п. 2, в якому зазначену сполуку формули (S)-10



(S)-10

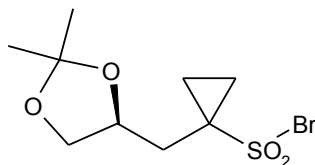
одержують тим, що сполуку формули (S)-7



(S)-7

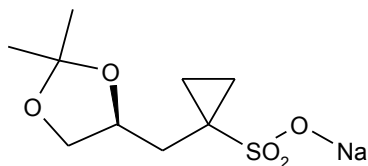
5 піддають взаємодії з хлорувальним агентом, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-10.

5. Спосіб за п. 3, в якому зазначену сполуку формули (S)-10-Br



(S)-10-Br

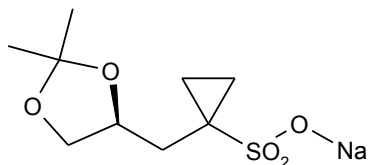
одержують тим, що сполуку формули (S)-7



(S)-7

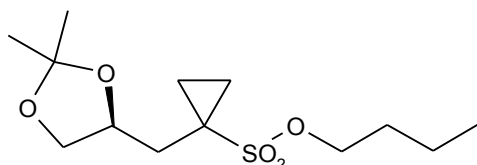
10 піддають взаємодії з бромувальним агентом, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-10-Br.

6. Спосіб за п. 4, в якому зазначену сполуку формули (S)-7



(S)-7

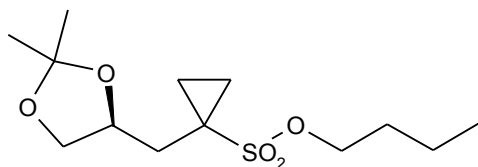
одержують тим, що сполуку формули (S)-6



(S)-6

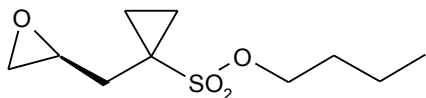
15 піддають взаємодії з алкоголятом натрію, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-7.

7. Спосіб за п. 6, в якому зазначену сполуку формули (S)-6



(S)-6

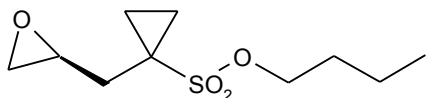
одержують тим, що сполуку формули (S)-4



(S)-4

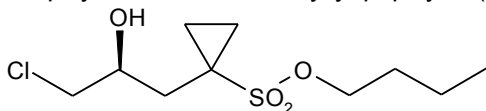
піддають взаємодії або з:

- 5 а) трифторидом бору, необов'язково у вигляді комплексу, необов'язково в розчиннику, або з
б) гідратом фосфорномолібденової кислоти, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-6.
8. Спосіб за п. 7, в якому зазначену сполуку формули (S)-4



(S)-4

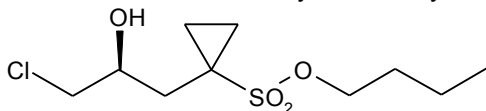
- 10 одержують тим, що сполуку формули (S)-3



(S)-3

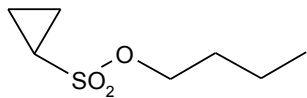
піддають взаємодії з основою, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-4.

9. Спосіб за п. 8, в якому зазначену сполуку формули (S)-3



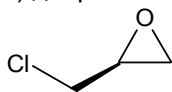
(S)-3

- 15 одержують тим, що:
а) сполуку формули 2



(2)

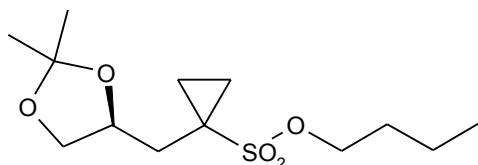
- 20 піддають взаємодії з основою для утворення депротонованої сполуки формули 2, необов'язково в розчиннику;
б) додають сполуку формули (S)-1 і трифторид бору, необов'язково у вигляді комплексу; і
в) депротоновану сполуку формули 2 піддають взаємодії зі сполукою формули (S)-1



(S)-1

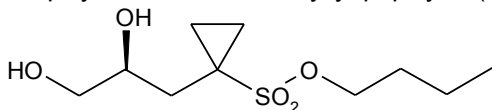
одержуючи таким чином сполуку формули (S)-3.

- 25 10. Спосіб за п. 6, в якому зазначену сполуку формули (S)-6



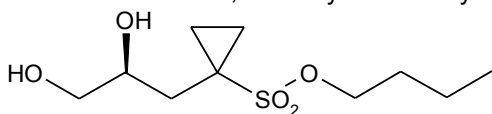
(S)-6

одержують тим, що сполуку формули (S)-5



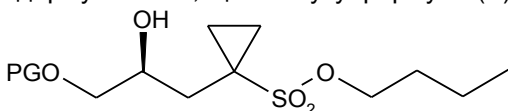
(S)-5

- 5 піддають взаємодії з 2,2-диметоксипропаном, необов'язково в розчиннику, і необов'язково в присутності каталізатора, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-6.
11. Спосіб за п. 10, в якому зазначену сполуку формули (S)-5



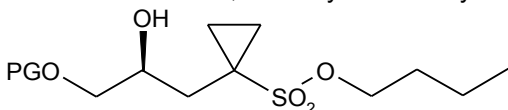
(S)-5

одержують тим, що сполуку формули (S)-9



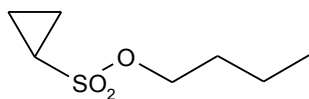
(S)-9

- 10 в якій PG являє собою захисну групу, піддають взаємодії з кислотою, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-5.
12. Спосіб за п. 11, в якому зазначену сполуку формули (S)-9



(S)-9

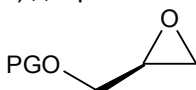
- 15 в якій PG являє собою групу т-бутилдиметилсилілу або групу тетрагідропіранілу, одержують тим, що:
а) сполуку формули 2



(2)

піддають взаємодії з основою для утворення депротонованої сполуки формули 2, необов'язково в розчиннику;

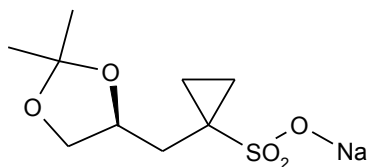
- 20 б) додають сполуку формули (S)-8 і трифторид бору, необов'язково у вигляді комплексу; і
в) депротоновану сполуку формули 2 піддають взаємодії зі сполукою формули (S)-8



(S)-8

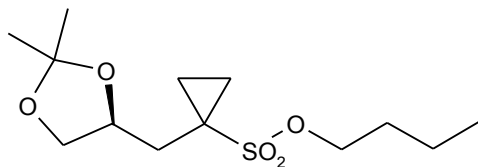
в якій PG являє собою групу т-бутилдиметилсилілу або групу тетрагідропіранілу, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-9.

- 25 13. Спосіб за п. 5, в якому зазначену сполуку формули (S)-7



(S)-7

одержують тим, що сполуку формули (S)-6



(S)-6

5 піддають взаємодії з алкоголятом натрію, необов'язково в розчиннику, одержуючи таким чином сполуку формули (S)-7.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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