



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96973 (13) C2

(51) МПК

C07D 307/24 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 3-АМІНОТЕТРАГІДРОФУРАН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) а200907732

(22) 21.12.2007

(24) 26.12.2011

(86) РСТ/ЕР2007/064406, 21.12.2007

(31) 60/882,937

(32) 31.12.2006

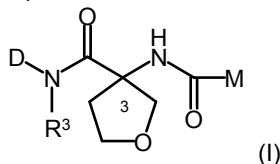
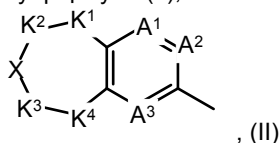
(33) US

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) ПФАУ РОЛАНД, DE, ХАН ЧЖЕНСЮЙ, US, ГЕРЛАХ КАЙ, DE, КРИШНАМУРТИ ДХІЛЕЕПКУМАР, IN/US, МАТТЕС БУРКХАРД, DE, НАР ХЕРБЕРТ, DE, ПРИПКЕ ХЕННИНГ, DE, ШУЛЕР-МЕТЦ АННЕТ-ТЕ, DE/DE, СЕНАНАЯКЕ КРИС Х., US, ЗІГЕР ПЕТЕР, DE, ТАН ВЕН'ЮНЬ, CN/US, ВІНЕН ВОЛЬФ-ГАНГ, DE, СЮЙ ІБО, CN/US, ЙЄ НАТАН К., US

(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, DE  
(56) WO2005111014 A 24.11.2005  
WO2005111029 A 24.11.2005  
WO2006034822 A 06.04.2006  
LAVRADOR, KARINE ET AL: "A new series of cyclic amino acids as inhibitors of S-adenosyl L-methionine synthetase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 8(13), 1629-1634 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 1998, XP002475921

(57) 1. Заміщені аміди 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонкової кислоти загальної формули (I)

високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, в якій D означає D<sup>1</sup>, заміщену біциклічну кільцеву систему формули (II),

у якій

K<sup>1</sup> і K<sup>4</sup> всі незалежно один від одного означають групу -CH<sub>2</sub>, -CHR<sup>7a</sup>, -CR<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup> або

-C(O), і

R<sup>7a</sup>/R<sup>7b</sup>/R<sup>7c</sup> всі незалежно один від одного означають атом фтору, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілоксигрупу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл)-аміногрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-циклоалкіленіміногрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілкарбоніламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору, абодві групи R<sup>7b</sup>/R<sup>7c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну насичену карбоциклічну групу, метиленові групи яких можуть бути заміщені 1-2 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільними або CF<sub>3</sub>-групами, і/або

метиленові групи яких, якщо вони не зв'язані з гетероатомом, можуть бути заміщені 1-2 атомами фтору, і

K<sup>2</sup> і K<sup>3</sup> всі незалежно один від одного означають групу -CH<sub>2</sub>, -CHR<sup>8a</sup>, -CR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup> або-C(O)-, і R<sup>8a</sup>/R<sup>8b</sup>/R<sup>8c</sup> всі незалежно один від одного означають C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору, або дві групи R<sup>8b</sup>/R<sup>8c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну насичену карбоциклічну групу, і всього повинно бути не більше 4 груп, вибраних із групи, яка включає R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> і R<sup>8c</sup> у формулі (II), іX означає групу NR<sup>1</sup>, в якійR<sup>1</sup> означає атом водню або гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілоксигрупу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)-аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільну, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкеніл-CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкініл-CH<sub>2</sub> або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну групу,в якій метиленові й метильні групи, які містяться у зазначених вище групах можуть додатково бути заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілом, карбоксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкоксикарбонільною групою абогідроксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламіногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-діалкіламіногрупою або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіленіміногрупою,

(13) C2

(11) 96973

(19) UA

за умови, що виключені групи O-C-O або O-C-N, або N-C-N і/або від 1 до 3 атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору, за умови, що метиленові або метильні групи безпосередньо не зв'язані з атомом азоту, і в якій

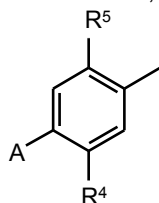
A<sup>1</sup> означає N або CR<sup>10</sup>,

A<sup>2</sup> означає N або CR<sup>11</sup>,

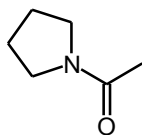
A<sup>3</sup> означає N або CR<sup>12</sup>,

де R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> всі незалежно один від одного означають атом водню, фтору, хлору, бром або йоду або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкініл, ціаногрупу, карбоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілоксигрупу, CF<sub>3</sub>O, CHF<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>FO, або

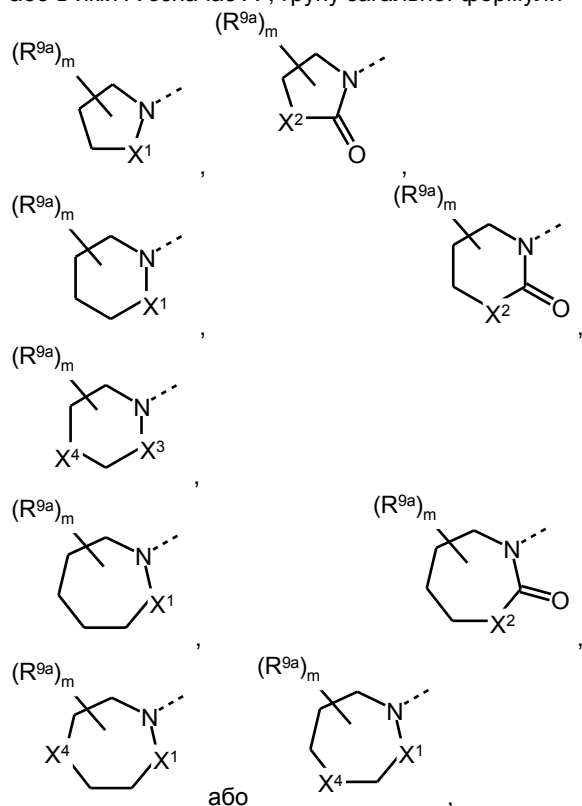
D означає D<sup>2</sup>, групу загальної формули



у якій A означає A<sup>4</sup>, групу



або в якій A означає A<sup>5</sup>, групу загальної формули



у якій

m є числом, що дорівнює 1 або 2,

X<sup>1</sup> означає карбонільну, тіокарбонільну, C=NR<sup>9c</sup>, C=N-OR<sup>9c</sup>, C=N-NO<sub>2</sub>, C=N-CN або сульфонільну групу,

X<sup>2</sup> означає атом кисню або групу -NR<sup>9b</sup>,

X<sup>3</sup> означає карбонільну, тіокарбонільну, C=NR<sup>9c</sup>, C=N-OR<sup>9c</sup>, C=N-NO<sub>2</sub>, C=N-CN або сульфонільну групу,

X<sup>4</sup> означає атом кисню або сірки або групу -NR<sup>9c</sup>,

R<sup>9a</sup> у кожному випадку незалежно один від одного означають атом водню або галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, гідроксигрупу, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл)-аміногрупу, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл)-аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл)-амінокарбоніл або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілкарбоніламіногрупу, де у зазначених вище заміщених 5- - 7-членних групах A<sup>5</sup> гетероатоми F, Cl, Br, I, O або N, необов'язково введені за допомогою R<sup>9a</sup> як замісника, не відділені точно одним атомом вуглецю від гетероатома, вибраного з групи, яка включає N, O, S,

R<sup>9b</sup> всі незалежно один від одного означають атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілну групу,

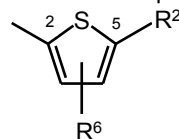
R<sup>9c</sup> всі незалежно один від одного означають атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілну, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілкарбонільну, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілоксикарбонільну або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілсульфонільну групу,

R<sup>4</sup> означає атом водню або галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілну або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигрупу, де атоми водню C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільної або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигрупи необов'язково повністю або частково можуть бути заміщені атомами фтору, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкенільною, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкінільною, нітрильною, нітрогрупою або аміногрупою,

R<sup>5</sup> означає атом водню або галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілну групу,

R<sup>3</sup> означає атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілну групу, і

M означає тіофенове кільце формули (III)



, (III)

яке зв'язане з карбонільною групою у формулі (I) у положенні 2 і яке заміщене у положенні 5 за допомогою R<sup>2</sup> і необов'язково додатково за допомогою R<sup>6</sup>, де

R<sup>2</sup> означає

R<sup>2a</sup> атом водню, фтору або йоду, або

R<sup>2b</sup> метоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл, форміл, NH<sub>2</sub>CO, або

R<sup>2c</sup> хлор, бром або етинільну групу,

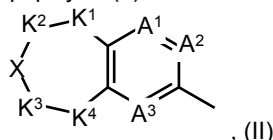
R<sup>6</sup> означає атом водню, фтору, хлору, бром або йоду або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл або аміногрупу, де, якщо не зазначено інше, термін "атом галогену", наведений вище у даному винаході у визначеннях, означає атом, вибраний з групи, яка включає фтор, хлор, бром та йод,

і де алкільні, алкенільні, алкінільні й алкілоксигрупи, зазначені у наведених вище визначеннях, які містять більше двох атомів вуглецю, можуть, якщо не зазначено інше, мати лінійний або розгалужений ланцюг і алкільні групи, зазначені у відзначених вище діалкілованих групах, наприклад, діалкі-

ламіногрупах, можуть бути однаковими або різними,

і атоми водню метильних або етильних груп, зазначені у наведених вище визначеннях, якщо не зазначено інше, можуть бути повністю або частково заміщені атомами фтору, їх таутомери, енантіомери, діастереоізомери, суміші й солі.

2. Заміщені аміді 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) за п. 1 високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, в якій D означає заміщену біциклічну кільцеву систему формули (II)



у якій

K<sup>1</sup> і K<sup>4</sup> всі незалежно один від одного означають групу -CH<sub>2</sub>, -CHR<sup>7a</sup> або -CR<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>, де R<sup>7a</sup>/R<sup>7b</sup>/R<sup>7c</sup> всі незалежно один від одного означають атом фтору, гідроксигрупу, метоксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору, де дві групи R<sup>7b</sup>/R<sup>7c</sup> обидві одночасно не можуть бути зв'язані з циклічним атомом вуглецю через гетероатом, за винятком випадку, коли -C(R<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>)- відповідає групі -CF<sub>2</sub>, або дві групи R<sup>7b</sup>/R<sup>7c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4- або 5-членну насичену карбоциклічну групу, і

K<sup>2</sup> і K<sup>3</sup> всі незалежно один від одного означають групу -CH<sub>2</sub>, -CHR<sup>8a</sup> або -CR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>, і R<sup>8a</sup>/R<sup>8b</sup>/R<sup>8c</sup> всі незалежно один від одного означають C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору, або дві групи R<sup>8b</sup>/R<sup>8c</sup> разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-членну карбоциклічну групу, і

всього у формулі (II) повинно бути не більше 4 груп, вибраних із групи, яка включає R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> і R<sup>8c</sup>, і

X означає групу NR<sup>1</sup>, в якій R<sup>1</sup> означає атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілну або C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкілну групу,

в якій метиленові й метильні групи, які містяться у зазначених вище групах, можуть додатково бути заміщені метильною групою,

і де

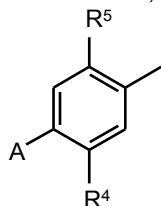
A<sup>1</sup> означає CR<sup>10</sup>,

A<sup>2</sup> означає CR<sup>11</sup>,

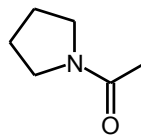
A<sup>3</sup> означає CR<sup>12</sup>,

де R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> всі незалежно один від одного означають атом водню, фтору, хлору, броду або метил, CF<sub>3</sub>, ціаногрупу, метоксигрупу, групу CF<sub>3</sub>O, CHF<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>FO, або

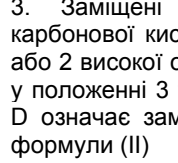
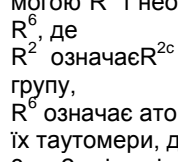
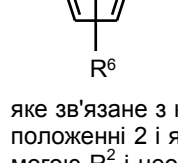
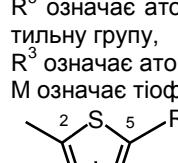
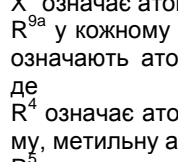
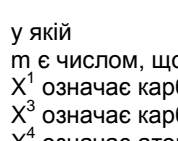
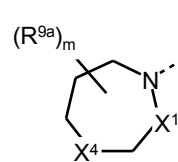
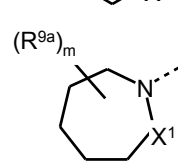
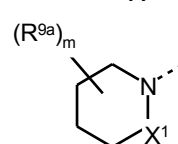
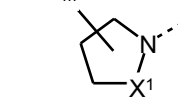
D означає D<sup>2</sup>, групу загальної формули



у якій A означає A<sup>4</sup>, групу



або в якій A означає A<sup>5</sup>, групу загальної формули (R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>



або

у якій

m є числом, що дорівнює 1 або 2,

X<sup>1</sup> означає карбоніл або групу C=N-CN,

X<sup>3</sup> означає карбоніл або групу C=N-CN,

X<sup>4</sup> означає атом кисню,

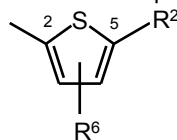
R<sup>9a</sup> у кожному випадку незалежно один від одного означають атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілну групу, де

R<sup>4</sup> означає атом водню або фтору, хлору або броду, метильну або метоксигрупу,

R<sup>5</sup> означає атом водню, фтору або хлору або метильну групу,

R<sup>3</sup> означає атом водню та

M означає тіофенове кільце формули (III)



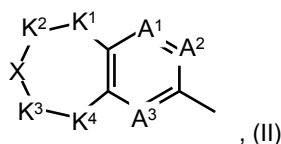
яке зв'язане з карбонільною групою у формулі (I) у положенні 2 і яке заміщене у положенні 5 за допомогою R<sup>2</sup> і необов'язково додатково за допомогою R<sup>6</sup>, де

R<sup>2</sup> означає R<sup>2c</sup> атом хлору, броду або етинільну групу,

R<sup>6</sup> означає атом водню,

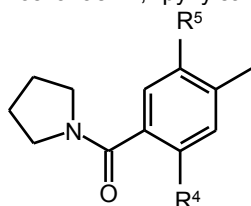
їх таутомери, діастереоізомери, суміші й солі.

3. Заміщені аміді 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) за п. 1 або 2 високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, в якій D означає заміщену біциклічну кільцеву систему формули (II)



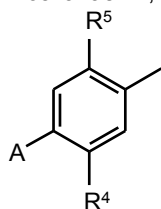
у якій K1, K2, K3, K4, X, A1, A2 і A3 є такими, як визначено у п. 1 або 2, їх таутомери, діастереоізомери, суміші і солі.

4. Заміщені аміді 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) за п. 1 або 2 високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, в якій D означає D<sup>2</sup>, групу загальної формули



у якій R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> є такими, як визначено у п. 1 або 2, їх таутомери, діастереоізомери, суміші і солі.

5. Заміщені аміді 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) за п. 1 або 2 високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, в якій D означає D<sup>2</sup>, групу загальної формули



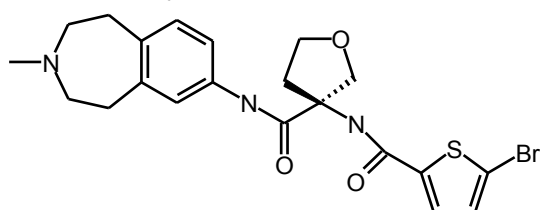
або в якій A означає A<sup>5</sup>, де A<sup>5</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> є такими, як визначено у п. 1 або 2, їх таутомери, діастереоізомери, суміші і солі.

6. Заміщені аміді 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-5 високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, в якій фрагмент - амід амінотетрагідрофуран-карбонової кислоти - має R-конфігурацію.

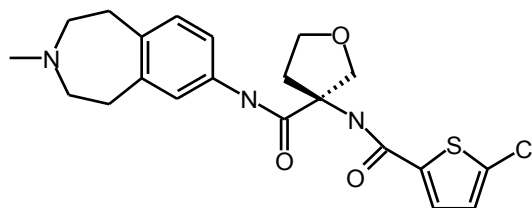
7. Заміщені аміді 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-5 високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, в якій фрагмент - амід амінотетрагідрофуран-карбонової кислоти - має S-конфігурацію.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, яка вибрана з наступного переліку сполук, і її суміші та солі:

амід (S)-3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

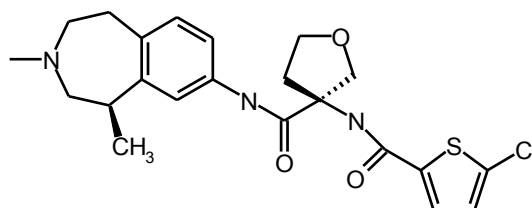
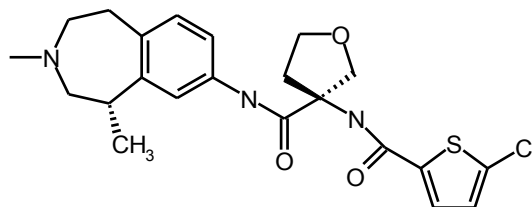


амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



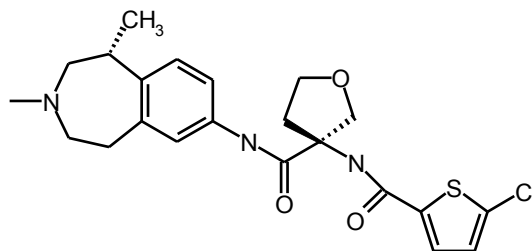
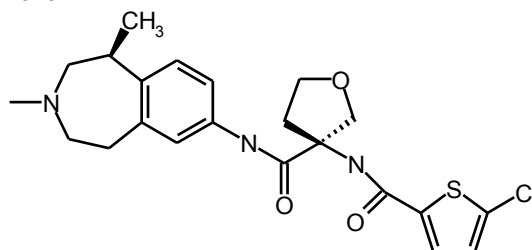
амід ((3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та

амід ((3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

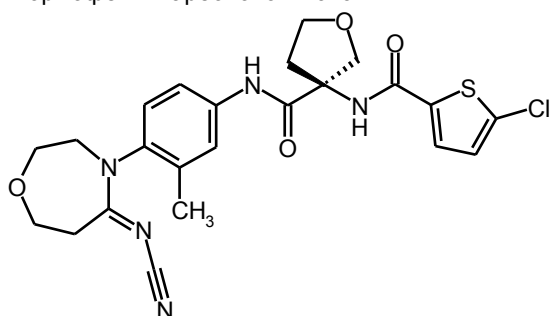


амід ((3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1R)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та

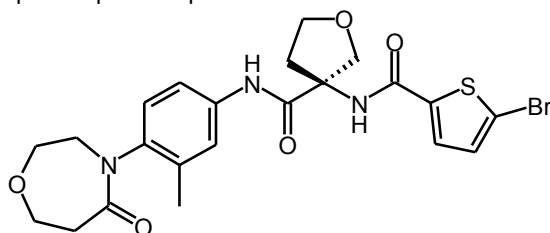
амід ((3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1S)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



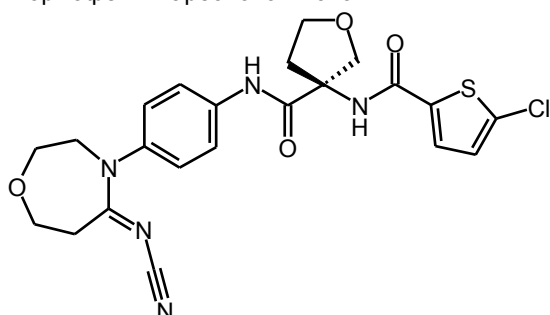
N-{3-[3-метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти



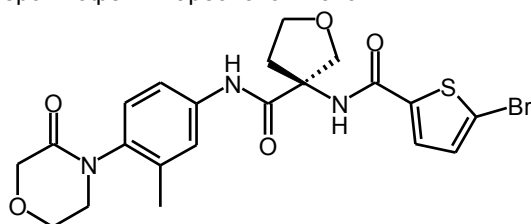
N-{3-[3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



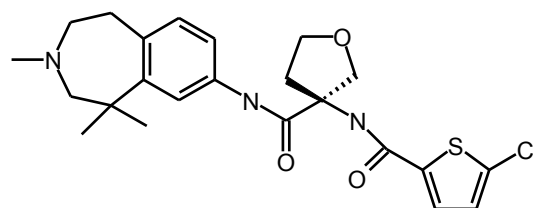
N-{3-[4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти



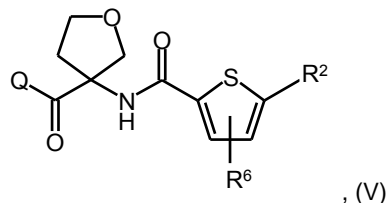
N-{3-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,5,5-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



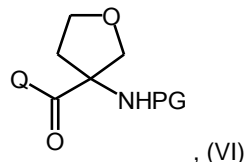
9. Сполука формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця,



в якій  $R^2$  і  $R^6$  є такими, як визначено у п. 1 або 2, і в якій Q означає гідроксигрупу або  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілоксигрупу, або алілоксигрупу, або заміщену алілоксигрупу, або атом галогену або  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу.

10. Сполука формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця за п. 9, в якій фрагмент - амід амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти зазначеної сполуки загальної формули (V) - має S-конфігурацію.

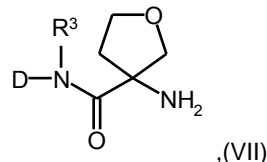
11. Сполука формули (VI) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця,



в якій Q означає гідроксигрупу або лінійну або заміщену  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілоксигрупу, алілоксигрупу або заміщену алілоксигрупу, атом галогену або  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу, і PG означає атом водню або захисну групу аміногрупи.

12. Сполука формули (VI) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця за п. 11, в якій фрагмент - амід амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти зазначеної сполуки загальної формули (VI) - має S-конфігурацію.

13. Сполука формули (VII) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця

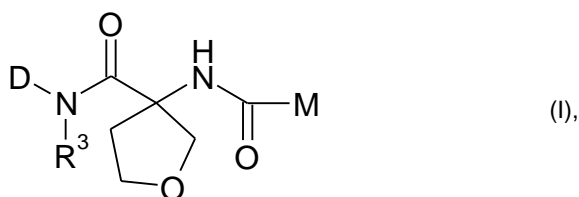


в якій D і  $R^3$  є такими, як визначено у п. 1 або 2.

14. Сполука формули (VII) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю у положенні 3 тетрагідрофуранового кільця за п. 13, в якій фрагмент - амід

амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти зазначеної сполуки загальної формули (VII) - має S-конфігурацію.

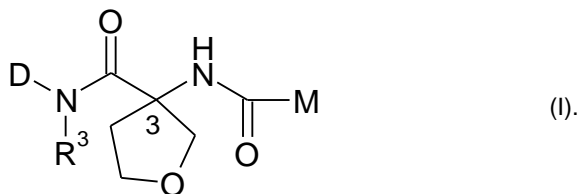
Рівень техніки й стислий виклад суті винаходу  
Даний винахід стосується способу одержання заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) і їх попередників високої оптичної чистоти



попередників синтезу заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) високої оптичної чистоти, і таутомерів, енантіомерів, діастереоізомерів, сумішей і солей заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) високої оптичної чистоти, переважно - їх фізіологічно прийнятних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами, які мають цінні властивості.

Таким чином, даний винахід стосується стереоселективного одержання сполук зазначеної вище загальної формули (I).

У контексті даного винаходу висока оптична чистота заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) і попередників цих заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I) стосується атома вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, тобто положення, яке відзначено цифрою "3" у наведеній нижче структурній формулі (I)



У контексті даного винаходу "високо оптично чисте" означає енантіомерний надлишок, який становить більше 96 %, краще - більше 98 %.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуки або фізіологічно прийнятну сіль сполуки зазначеної вище загальної формули (I), що відповідає варіантам здійснення, визначено нижче й у прикладах, не обов'язково разом з одним або більшою кількістю інертних носіїв і/або розріджувачів.

Даний винахід також стосується застосування сполуки або фізіологічно прийнятної солі сполуки, що відповідає варіантам здійснення, визначеної нижче й у прикладах, для приготування фармацевтичної композиції, яка характеризується інгібуючим впливом на фактор Ха, інгібуючим впливом на споріднені серинпротеази і/або антитромботичною активністю.

Хоча фармакологічно цінні характеристики сполук, пропонувані у даному винаході, є основною передумовою ефективного застосування сполук у фармацевтичній композиції, активна речовина в кожному разі повинна задовольняти додатковим вимогам, щоб вона була прийнята до застосування як лікарський засіб. Ці характеристики в значній мірі пов'язані з фізико-хімічною природою активної речовини. Тому постійно необхідні кристалічні форми активних сполук, які звичайним чином можна приготувати для введення пацієнтам і які є чистими й висококристалічними, щоб відповідати точним фармацевтичним вимогам і специфікаціям.

Бажано, щоб такі сполуки легко утворювалися й мали прийнятні об'ємні характеристики. Прикладами важливих об'ємних характеристик є тривалість сушіння, фільтруємість, розчинність, характеристична швидкість розчинення й стабільність у цілому.

Оскільки для забезпечення відтвореного вмісту активної речовини в препараті важлива кристалічна модифікація, необхідно по можливості досліджувати всі існуючі поліморфні форми активної речовини, які містяться в кристалічній формі. Якщо існують різні поліморфні модифікації активної речовини, то необхідно дотримувати обережності й переконатися в тому, що кристалічна модифікація речовини залишається незмінною в приготовленому з нього фармацевтичному препараті. У протилежному випадку зміна може здійснити несприятливий вплив на відтвореність активності лікарського засобу. Із цього погляду кращі активні речовини, які характеризуються лише незначним поліморфізмом.

Також сприятливий зменшений вміст органічних розчинників у кристалічних ґратках, почасти внаслідок можливої токсичності розчинника для реципієнта.

Іншим критерієм, який може бути надзвичайно важливим при деяких обставинах залежно від вибору препарату або технології виготовлення, є розчинність і швидкість розчинення активної речовини. Наприклад, якщо приготують фармацевтичні розчини (наприклад, для вливання), то важливо, щоб активна речовина була в достатньому ступені розчинна у фізіологічно прийнятних розчинниках. Для лікарських засобів, які вводять перорально, звичайно досить важливо, щоб активна

речовина була в достатньому ступені розчинною при придатному діапазоні значень рН і біологічно доступною.

Тому прикладами параметрів, які необхідно регулювати, є, але не обмежуються тільки ними, стабільність вихідної речовини при різних умовах навколишнього середовища, стабільність під час приготування фармацевтичного препарату й стабільність у готових композиціях лікарського засобу.

Тому фармацевтично активна речовина, яка застосовується для приготування фармацевтичних композицій, повинна мати високу стабільність, що зберігається при всіх умовах впливу навколишнього середовища.

Даний винахід також стосується фармацевтично активної речовини, яка не тільки характеризується високою фармакологічною активністю, але й, наскільки це можливо, задовольняє зазначеним вище в даному винаході фізико-хімічним критеріям високої чистоти й високої кристалічності, щоб наскільки це можливо відповідати точним фармацевтичним вимогам і специфікаціям.

Таким чином, даний винахід також стосується безводної кристалічної форми сполуки, яку можна одержати способом, пропонуваним у даному винаході, а саме, сполуки амідів (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, способу її одержання та її застосування у фармацевтичній композиції. Структура цієї сполуки наведена нижче у формі вільної основи в прикладі 2. Характеристичні дані цієї безводної кристалічної форми додатково представлені нижче в експериментальному розділі.

Даний винахід також стосується способу одержання безводної кристалічної форми сполуки амідів (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, який додатково описаний нижче в експериментальному розділі.

На фіг. 1 наведена порошкова рентгенограма безводної кристалічної форми сполуки амідів (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, одержана за допомогою дифрактометра STOE Stadi P, оснащеного позиційним детектором (OED) і анодом з Cu як джерелом рентгенівського випромінювання та германієвим монохроматором (випромінювання  $\text{CuK}_{\alpha}$  radiation,  $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ , 40 кВ, 40 мА).

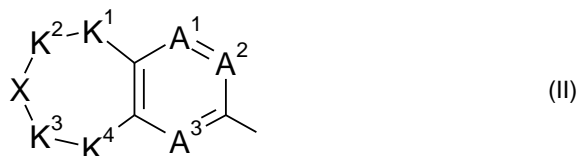
На фіг. 2 наведена одержана за допомогою оптичного мікроскопа фотографія кристалів безводної кристалічної форми сполуки амідів (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти.

На фіг. 3 наведені результати термічного аналізу й визначення температури плавлення та втрат при сушінні (ДСК/ТГ) безводної кристалічної форми сполуки амідів (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, одержані за допомогою ДСК і ТГ із оцін-

кою за початком піка (швидкість нагрівання:  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ ) для температури плавлення й за втратою маси при переході від кімнатної температури до  $180^\circ\text{C}$  для втрат при сушінні. Наведені значення одержані за допомогою приладів DSC 821e і TGA/STDA 851e, які випускаються Mettler Toledo.

Перший варіант здійснення даного винаходу стосується таких сполук загальної формули (I), у якій

D означає  $D^1$ , заміщену біциклічну кільцеву систему формули (II),



у якій  
 $K^1$  і  $K^4$

всі незалежно один від одного означають групу  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CHR}^{7a}$ ,  $-\text{CR}^{7b}\text{R}^{7c}$  або  $\text{C}(\text{O})$ , і  $\text{R}^{7a}/\text{R}^{7b}/\text{R}^{7c}$

всі незалежно один від одного означають атом фтору, гідроксигрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкілоксигрупу, аміногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкіламіногрупу, ді- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкіл)-аміногрупу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ -циклоалкіленіміногрупу або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкілкарбоніламіногрупу,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкілну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору,

або

дві групи  $\text{R}^{7b}/\text{R}^{7c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну насичену карбоциклічну групу

метиленові групи яких можуть бути заміщені 1-2  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкільними або  $\text{CF}_3$ -групами, і/або

метиленові групи яких, якщо вони не зв'язані з гетероатомом, можуть бути заміщені 1-2 атомами фтору, і  $K^2$  і  $K^3$

всі незалежно один від одного означають  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CHR}^{8a}$ ,  $-\text{CR}^{8b}\text{R}^{8c}$  або  $-\text{C}(\text{O})$ -, і  $\text{R}^{8a}/\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$

всі незалежно один від одного означають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкілну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору,

або дві групи  $\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну насичену карбоциклічну групу, і

всього повинно бути не більше 4 груп, вибраних із групи, яка включає  $\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^{7b}$ ,  $\text{R}^{7c}$ ,  $\text{R}^{8a}$ ,  $\text{R}^{8b}$  і  $\text{R}^{8c}$  у формулі (II), і

X означає групу  $\text{NR}^1$ , у якій

$\text{R}^1$  означає атом водню або гідроксигрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілоксигрупу, аміногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкіламіногрупу, ді- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкіл)-аміногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкілну,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -алкеніл- $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -алкініл- $\text{CH}_2$  або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкілну групу,

у якій метиленові й метильні групи, які містяться в зазначених вище групах

можуть додатково бути заміщені  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілом, карбоксигрупою,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкоксикарбонільною групою або

гідроксигрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламіногрупою, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-діалкіламіногрупою або C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіленіміногрупою,

за умови, що виключено групи O-C-O або O-C-N, або N-C-N і/або

від 1 до 3 атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору, за умови, що метиленові або метильні групи безпосередньо не пов'язані з атомом азоту,

і в якій

A<sup>1</sup> означає N або CR<sup>10</sup>,

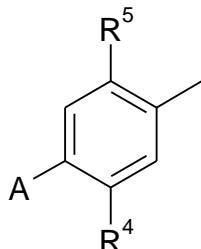
A<sup>2</sup> означає N або CR<sup>11</sup>,

A<sup>3</sup> означає N або CR<sup>12</sup>,

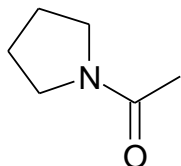
де R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> всі незалежно один від одного означають

атом водню, фтору, хлору, бром або йоду або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкініл, ціаногрупу, карбоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілоксикарбоніл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілоксигрупу, CF<sub>3</sub>O, CHF<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>FO, або

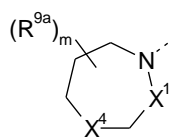
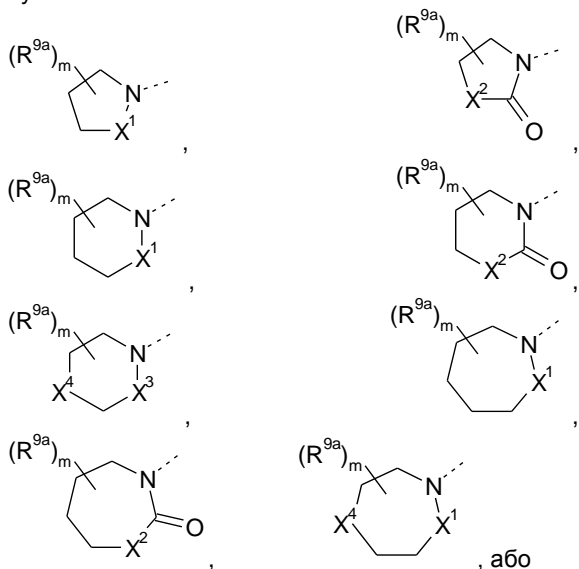
D означає D<sup>2</sup>, групу загальної формули



у якій A означає A<sup>4</sup>, групу



або в якій A означає A<sup>5</sup>, групу загальної формули



у якій

m є числом, що дорівнює 1 або 2,

X<sup>1</sup> означає карбонільну, тіокарбонільну, C=NR<sup>9c</sup>, C=N-OR<sup>9c</sup>, C=N-NO<sub>2</sub>, C=N-CN або сульфонільну групу,

X<sup>2</sup> означає атом кисню або групу -NR<sup>9b</sup>,

X<sup>3</sup> означає карбонільну, тіокарбонільну, C=NR<sup>9c</sup>, C=N-OR<sup>9c</sup>, C=N-NO<sub>2</sub>, C=N-CN або сульфонільну групу,

X<sup>4</sup> означає атом кисню або сірки або групу -NR<sup>9c</sup>,

R<sup>9a</sup> у кожному випадку незалежно один від одного означають атом водню або галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, гідроксигрупу, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламіногрупу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл)-аміногрупу, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл)-аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіламінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл)-амінокарбоніл або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілкарбоніламіногрупу, де

у зазначених вище заміщених 5- і 7-членних групах A<sup>5</sup> гетероатоми F, Cl, Br, I, O або N, необов'язково введені за допомогою R<sup>9a</sup> як замісника, не відділені точно одним атомом вуглецю від гетероатома, вибраного із групи, яка включає N, O, S,

R<sup>9b</sup> всі незалежно один від одного означають атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільну групу,

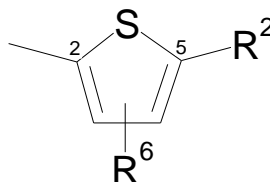
R<sup>9c</sup> всі незалежно один від одного означають атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільну, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілкарбонільну, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілоксикарбонільну або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілсульфонільну групу,

R<sup>4</sup> означає атом водню або галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигрупу, де атоми водню C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільної або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигрупи необов'язково повністю або частково можуть бути заміщені атомами фтору, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкенільною, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкінільною, нітрильною, нітрогрупою або аміногрупою,

R<sup>5</sup> означає атом водню або галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну групу,

R<sup>3</sup> означає атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну групу, і

M означає тіофенове кільце формули (III),



(III)

яке зв'язане з карбонільною групою у формулі (I) у положенні 2 і яке заміщене в положенні 5 за допомогою R<sup>2</sup> і необов'язково додатково за допомогою R<sup>6</sup>, де

R<sup>2</sup> означає

R<sup>2a</sup> атом водню, фтору або йоду, або



$R^{2b}$  метоксигрупу,  $C_1$ - $C_2$ -алкіл, форміл,  $NH_2CO$ , або

$R^{2c}$  атом хлору, броду або етинільну групу,

$R^6$  означає атом водню, фтору, хлору, броду або йоду або  $C_1$ - $C_2$ -алкіл або аміногрупу,

де, якщо не зазначено інше, термін "атом галогену", наведений вище в даному винаході у визначеннях, означає атом, вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром і йод,

і де алкільні, алкенільні, алкінільні й алкілоксигрупи, зазначені в наведених вище визначеннях, які містять більше двох атомів вуглецю, можуть, якщо не зазначено інше, мати лінійний або розгалужений ланцюг і алкільні групи, зазначені у визначених вище діалкілованих групах, наприклад, діалкіламіногрупах, можуть бути однаковими або різними,

і атоми водню метильних або етильних груп, зазначені в наведених вище визначеннях, якщо не зазначено інше, можуть бути повністю або частково заміщені атомами фтору,

їх таутомерів, енантіомерів, діастереоізомерів, сумішей і солей.

Прикладами  $C_1$ - $C_6$ -алкільних груп, зазначених вище в даному винаході у визначеннях, є метильна, етильна, 1-пропільна, 2-пропільна, н-бутильна, втор-бутильна, трет-бутильна, 1-пентильна, 2-пентильна, 3-пентильна, неопентильна, 3-метил-2-бутильна, 1-гексильна, 2-гексильна, 3-гексильна, 3-метил-2-пентильна, 4-метил-2-пентильна, 3-метил-3-пентильна, 2-метил-3-пентильна, 2,2-диметил-3-бутильна й 2,3-диметил-2-бутильна група.

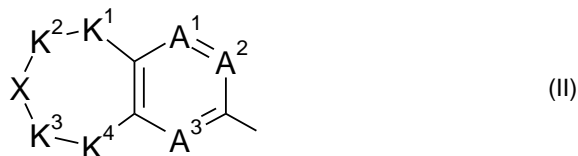
Прикладами  $C_1$ - $C_5$ -алкілоксигруп, зазначених вище в даному винаході у визначеннях, є метилоксигрупа, етилоксигрупа, 1-пропілоксигрупа, 2-пропілоксигрупа, н-бутилоксигрупа, втор-бутилоксигрупа, трет-бутилоксигрупа, 1-пентилоксигрупа, 2-пентилоксигрупа, 3-пентилоксигрупа й неопентилоксигрупа.

Прикладами  $C_2$ - $C_5$ -алкенільних груп, зазначених вище в даному винаході у визначеннях, є етинільна, 1-пропен-1-ільна, 2-пропен-1-ільна, 1-бутен-1-ільна, 2-бутен-1-ільна, 3-бутен-1-ільна, 1-пентен-1-ільна, 2-пентен-1-ільна, 3-пентен-1-ільна, 4-пентен-1-ільна, 1-гексен-1-ільна, 2-гексен-1-ільна, 3-гексен-1-ільна, 4-гексен-1-ільна, 5-гексен-1-ільна, бут-1-ен-2-ільна, бут-2-ен-2-ільна, бут-1-ен-3-ільна, 2-метилпроп-2-ен-1-ільна, пент-1-ен-2-ільна, пент-2-ен-2-ільна, пент-3-ен-2-ільна, пент-4-ен-2-ільна, пент-1-ен-3-ільна, пент-2-ен-3-ільна, 2-метилбут-1-ен-1-ільна, 2-метилбут-2-ен-1-ільна, 2-метилбут-3-ен-1-ільна й 2-етилпроп-2-ен-1-ільна група.

Прикладами  $C_2$ - $C_5$ -алкінільних груп, зазначених вище в даному винаході у визначеннях, є етинільна, 1-пропінільна, 2-пропінільна, 1-бутин-1-ільна, 1-бутин-3-ільна, 2-бутин-1-ільна, 3-бутин-1-ільна, 1-пентин-1-ільна, 1-пентин-3-ільна, 1-пентин-4-ільна, 2-пентин-1-ільна, 2-пентин-3-ільна, 3-пентин-1-ільна, 4-пентин-1-ільна, 2-метил-1-бутин-4-ільна, 3-метил-1-бутин-1-ільна та 3-метил-1-бутин-3-ільна група.

Другий варіант здійснення даного винаходу стосується таких сполук загальної формули (I), у якій

D означає заміщену біциклічну кільцеву систему формули (II),



у якій

$K^1$  і  $K^4$

всі незалежно один від одного означають групу  $-CH_2$ ,  $-CHR^{7a}$  або  $-CR^{7b}R^{7c}$ , у якій  $R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

всі незалежно один від одного означають атом фтору, гідроксигрупу, метоксигрупу або  $C_1$ - $C_2$ -алкільну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору,

де дві групи  $R^{7b}/R^{7c}$  обидві одночасно не можуть бути зв'язані із циклічним атомом вуглецю через гетероатом, за винятком випадку, коли  $-C(R^{7b}R^{7c})$  відповідає групі  $-CF_2$ , або

дві групи  $R^{7b}/R^{7c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4- або 5-членну насичену карбоциклічну групу, і  $K^2$  і  $K^3$

всі незалежно один від одного означають групу  $-CH_2$ ,  $-CHR^{8a}$  або  $-CR^{8b}R^{8c}$ , і  $R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

всі незалежно один від одного означають  $C_1$ - $C_2$ -алкільну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору,

або дві групи  $R^{8b}/R^{8c}$  разом з кільцевим атомом вуглецю можуть утворювати 3-, 4-, 5-членну карбоциклічну групу, і

всього у формулі (II) повинно бути не більше 4 груп, вибраних із групи, яка включає  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  і  $R^{8c}$ , і

X означає групу  $NR^1$ , у якій

$R^1$  означає атом водню або

$C_1$ - $C_2$ -алкільну або  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкільну групу,

у якій метиленові й метильні групи, які містяться в зазначених вище групах, можуть додатково бути заміщені метильною групою,

і в якій

$A^1$  означає  $CR^{10}$ ,

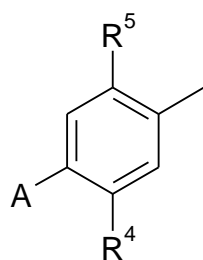
$A^2$  означає  $CR^{11}$ ,

$A^3$  означає  $CR^{12}$ ,

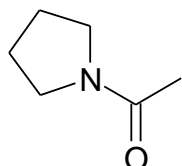
де  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  всі незалежно один від одного означають

атом водню, фтору, хлору, броду або метил,  $CF_3$ , ціаногрупу, метоксигрупу, групу  $CF_3O$ ,  $CHF_2O$ ,  $CH_2FO$ , або

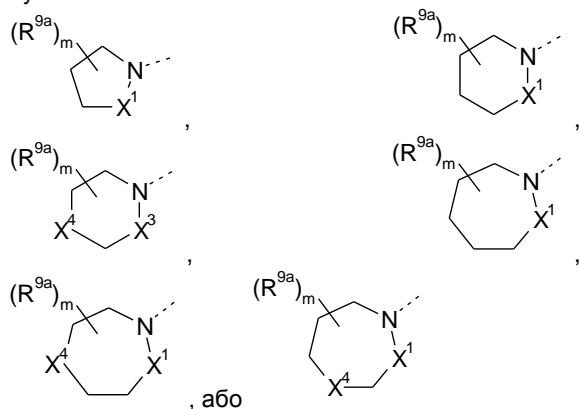
D означає  $D^2$ , групу загальної формули



у якій А означає  $A^4$ , групу



або в якій А означає  $A^5$ , групу загальної формули



у якій

$m$  є числом, що дорівнює 1 або 2,

$X^1$  означає карбоніл або групу  $C=N-CN$ ,

$X^3$  означає карбоніл або групу  $C=N-CN$ ,

$X^4$  означає атом кисню,

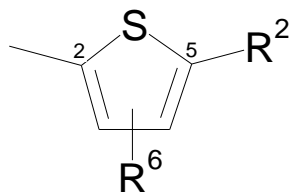
$R^{9a}$  у кожному випадку незалежно один від одного означають атом водню або  $C_1$ - $C_2$ -алкільну групу, де

$R^4$  означає атом водню або фтору, хлору або бром, метильну або метоксигрупу,

$R^5$  означає атом водню, фтору або хлору або метильну групу,

$R^3$  означає атом водню та

$M$  означає тіофенове кільце формули (III),



(III)

яке зв'язане з карбонільною групою у формулі (I) у положенні 2 і яке заміщене в положенні 5 за допомогою  $R^2$  і необов'язково додатково за допомогою  $R^6$ , де

$R^2$  означає

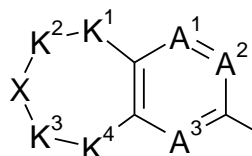
$R^{2c}$  атом хлору, бром або етинільну групу,

$R^6$  означає атом водню,

їх таутомерів, діастереоізомерів, сумішей і солей.

Третій варіант здійснення даного винаходу стосується всіх тих сполук першого та другого варіантів здійснення, у яких

D означає заміщену біциклічну кільцеву систему формули (II),



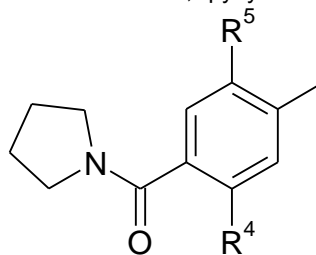
(II)

у якій  $K^1$ ,  $K^2$ ,  $K^3$ ,  $K^4$ , X,  $A^1$ ,  $A^2$  і  $A^3$  є такими, як визначено в першому або другому варіанті здійснення,

їх таутомерів, діастереоізомерів, сумішей і солей.

Четвертий варіант здійснення даного винаходу стосується всіх тих сполук першого та другого варіантів здійснення, у яких

D означає  $D^2$ , групу загальної формули

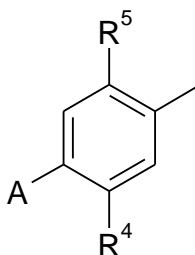


у якій  $R^4$  і  $R^5$  є такими, як визначено в першому або другому варіанті здійснення,

їх таутомерів, діастереоізомерів, сумішей і солей.

П'ятий варіант здійснення даного винаходу стосується всіх тих сполук першого та другого варіантів здійснення, у яких

D означає  $D^2$ , групу загальної формули



або в якій А означає  $A^5$ , де  $A^5$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є такими, як визначено в першому або другому варіанті здійснення,

їх таутомерів, діастереоізомерів, сумішей і солей.

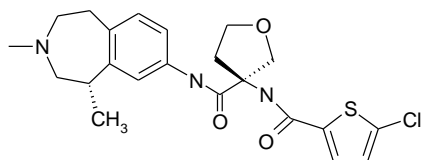
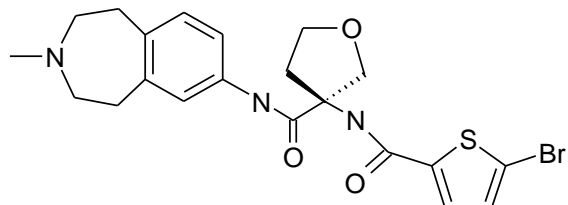
Шостий варіант здійснення даного винаходу стосується всіх тих сполук попередніх варіантів здійснення високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, у яких фрагмент - амід амінотетрагідрофуран-карбонової кислоти має R-конфігурацію.

Сьомий варіант здійснення даного винаходу стосується всіх тих сполук попередніх варіантів здійснення високої оптичної чистоти за атомом

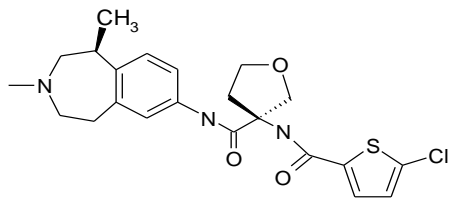
вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, у яких фрагмент - амід амінітетрагідрофуран-карбонової кислоти має S-конфігурацію.

Наведені нижче кращі сполуки загальної формули (I) зазначені як приклад, усі разом з їх таутомерами, сумішами та солями:

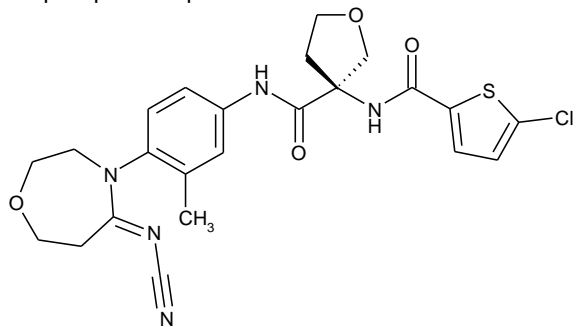
амід (S)-3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1R)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та

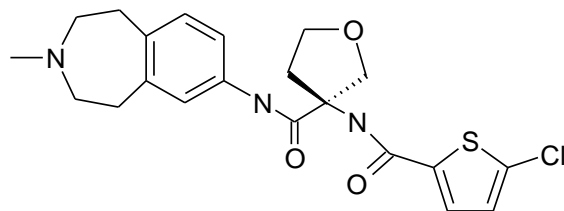


N-{3-[3-метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти



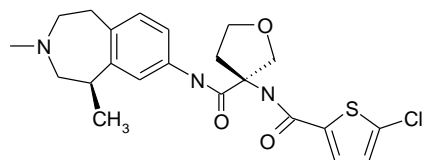
N-{3-[4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти

амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

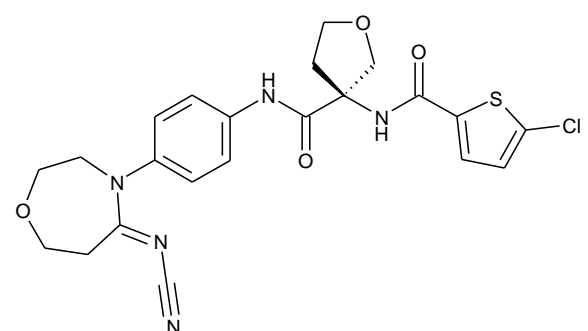
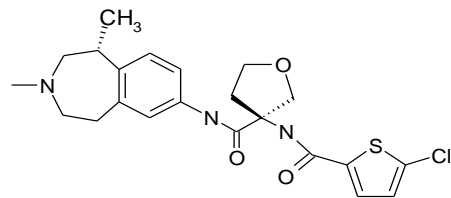


амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та

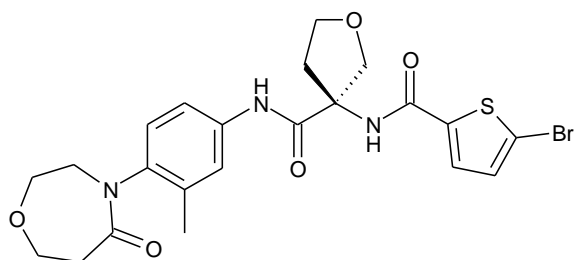
амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



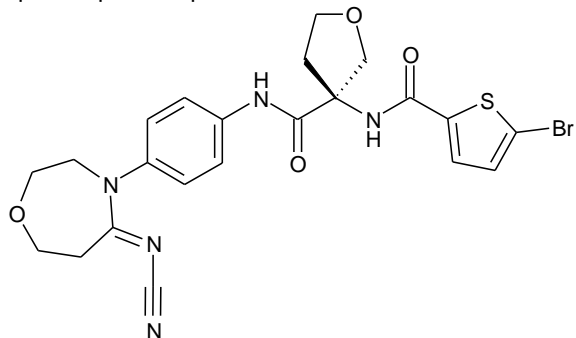
амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1S)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



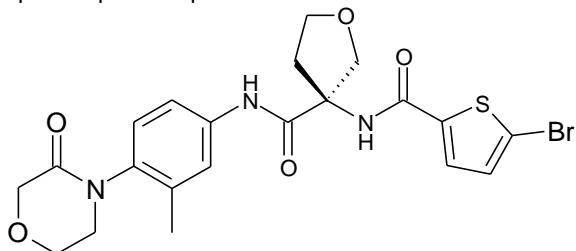
N-{3-[3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



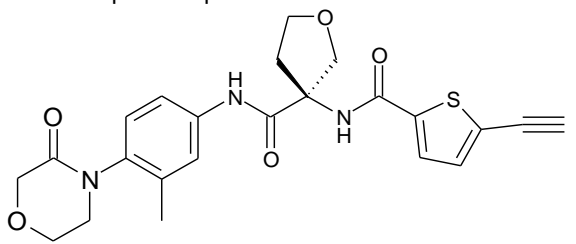
N-{3-[4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



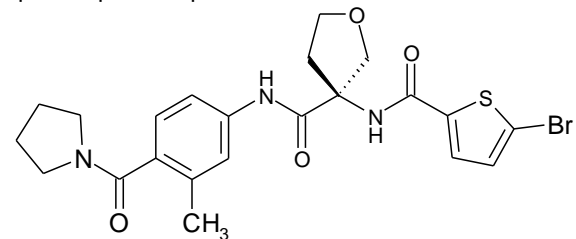
N-{3-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



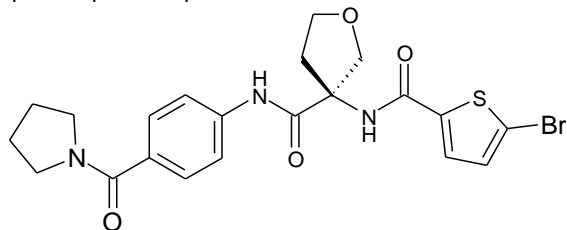
N-{3-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-етинілтіофен-2-карбонової кислоти



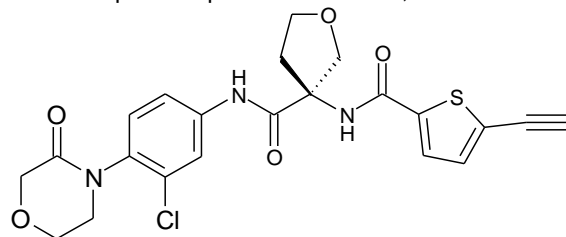
та  
N-{3-[3-метил-4-(піролідін-1-іл-карбоніл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



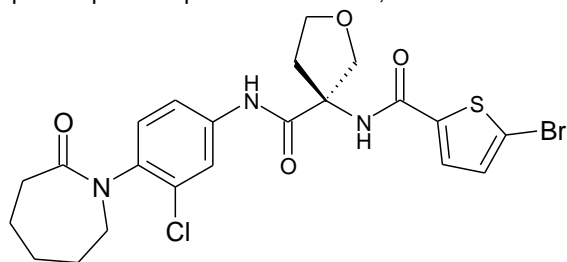
N-{3-[4-(піролідін-1-іл-карбоніл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



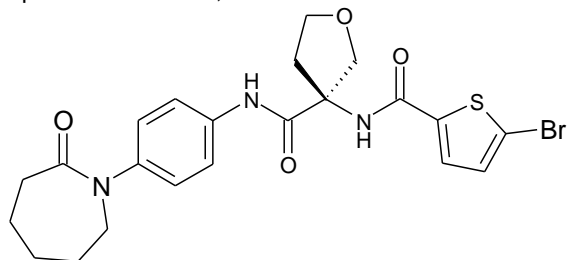
N-{3-[3-хлор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-етинілтіофен-2-карбонової кислоти,



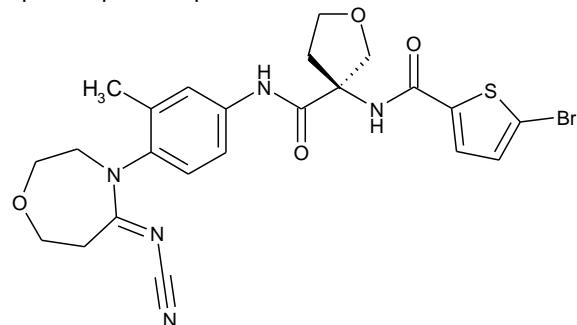
N-{3-[3-хлор-4-(2-оксоазепан-1-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,



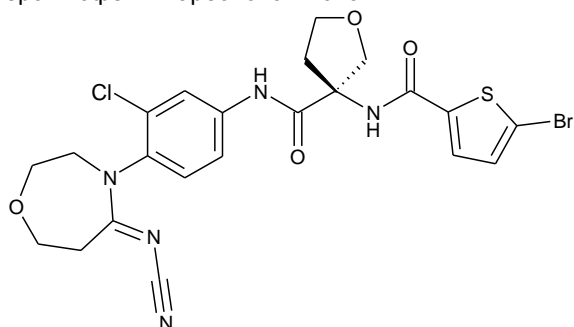
N-{3-[4-(2-оксоазепан-1-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,



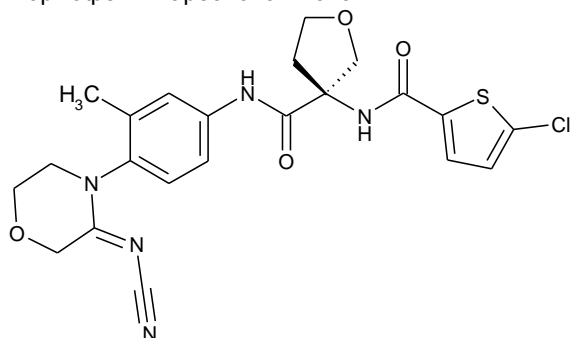
N-{3-[3-метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



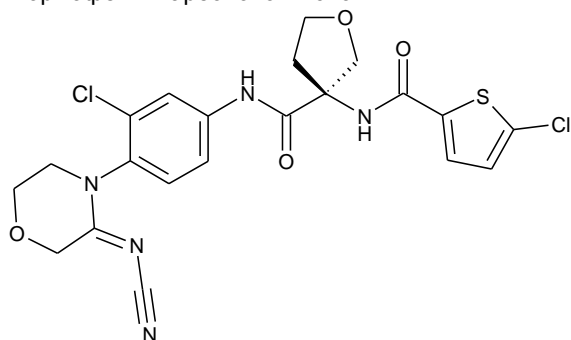
N-{3-[3-хлор-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоіл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



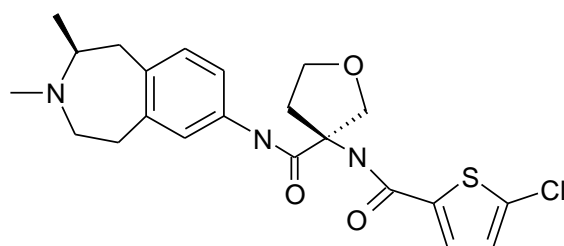
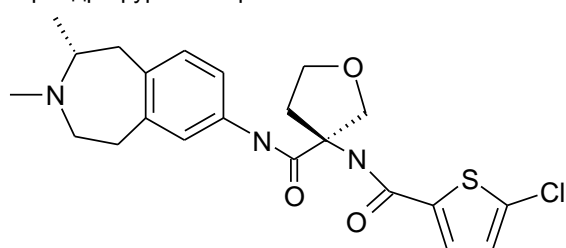
N-{3-[3-метил-4-(3-ціаніміноморфолін-4-іл)-фенілкарбамоіл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти



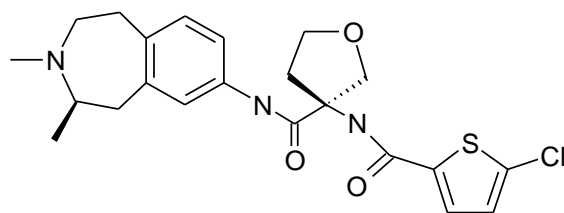
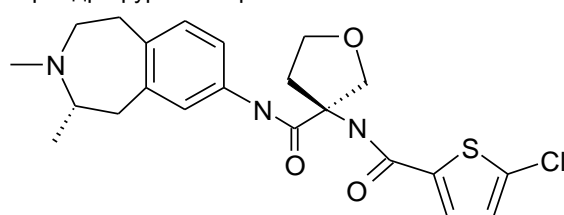
N-{3-[3-хлор-4-(3-ціаніміноморфолін-4-іл)-фенілкарбамоіл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти



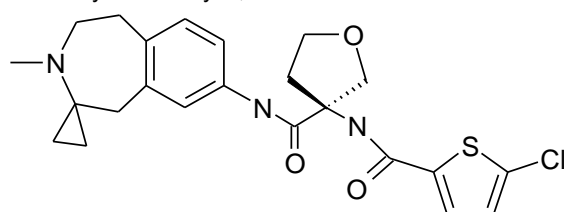
амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((2S)-2,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((2R)-2,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



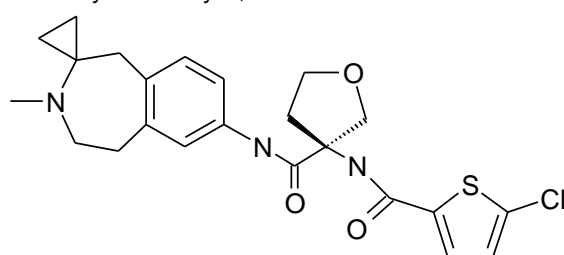
амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((4S)-3,4-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((2R)-3,4-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



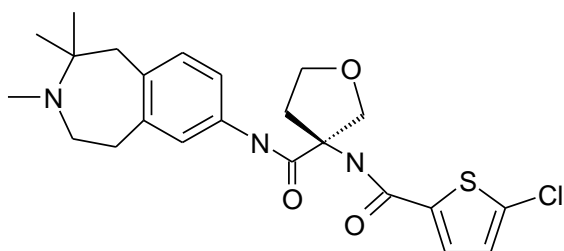
наступна сполука,



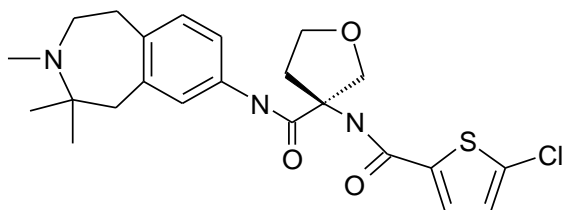
наступна сполука,



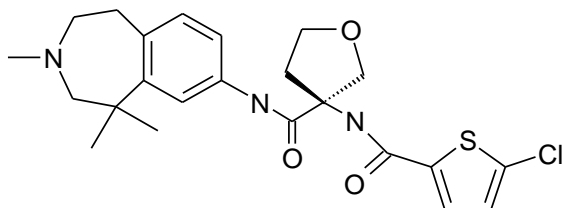
амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(2,2,3-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



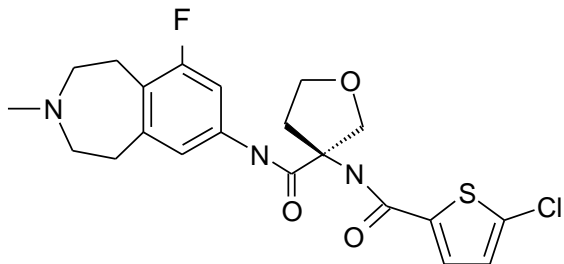
амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,4,4-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



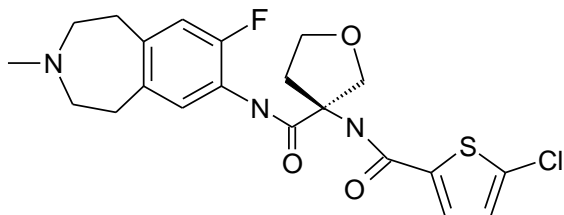
амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,5,5-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



а також  
амід (R)-3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти,

амід (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти,

амід (3R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та  
амід (3R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти,

N-{3-[3-метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-етинілтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[3-метил-4-(піролідин-1-іл)-карбоніл]-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[4-(піролідин-1-іл)-карбоніл]-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[3-хлор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-етинілтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[3-хлор-4-(2-оксоазепан-1-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[4-(2-оксоазепан-1-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

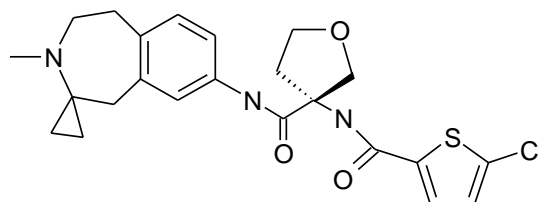
N-{3-[3-метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[3-хлор-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти,

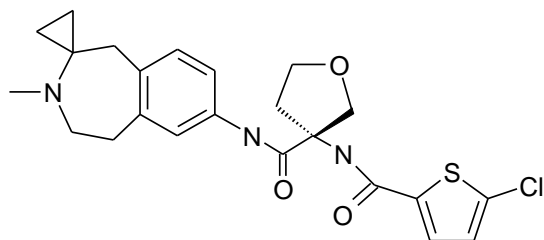
N-{3-[3-метил-4-(3-ціанініноморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти,

N-{3-[3-хлор-4-(3-ціанініноморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти,

наступна сполука



наступна сполука



амід (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(2,2,3-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти,

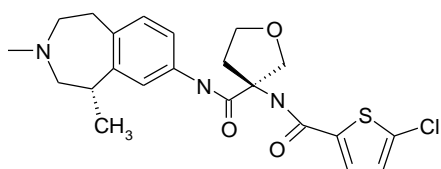
амід (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,4,4-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти,

амід (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,5,5-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти,

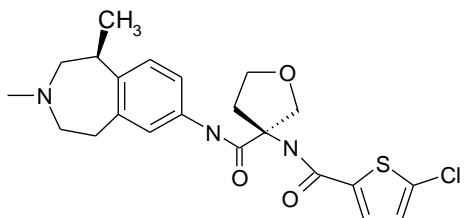
амід (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та

амід (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти.

У кращому варіанті здійснення наступні сполуки є кращими:

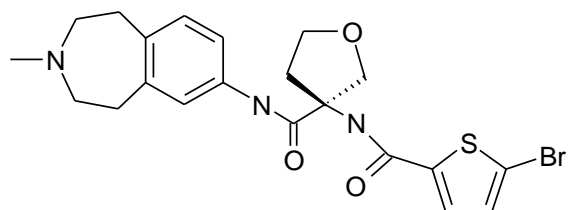


амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1R)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та

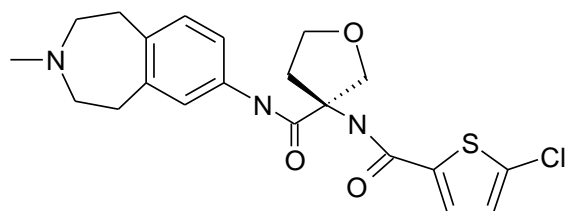


N-{3-[3-метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти

амід (S)-3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

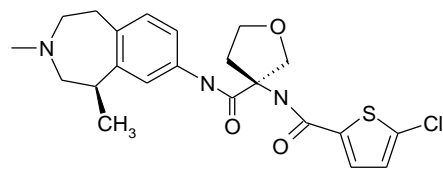


амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

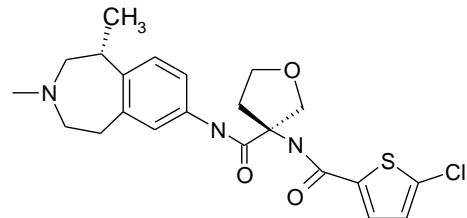


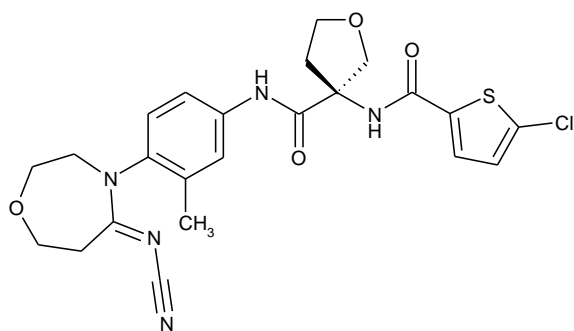
амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та

амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

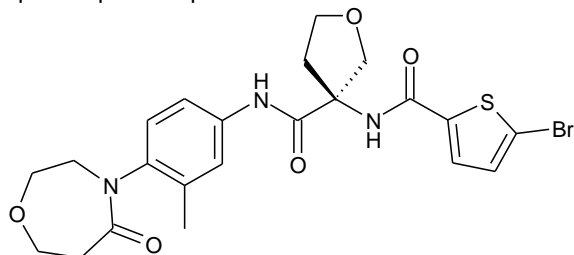


амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1S)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

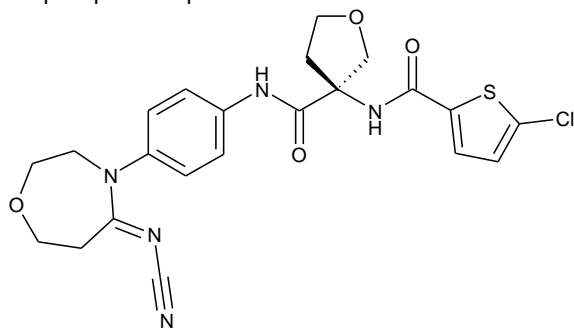




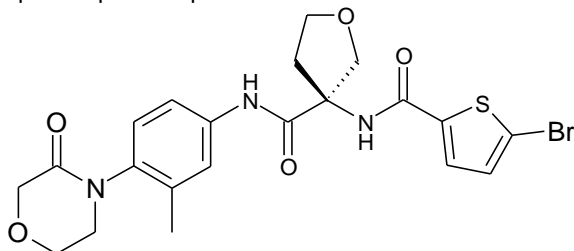
N-{3-[3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



N-{3-[4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти

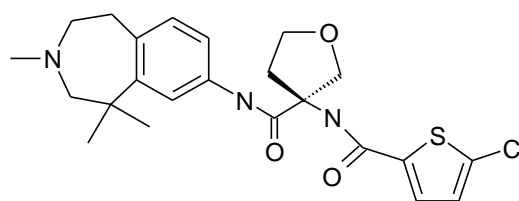


N-{3-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,5,5-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-

бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



Даний винахід також стосується фізіологічно прийнятних солей сполук, які відповідають варіантам здійснення, визначених вище й у прикладах.

Опис способу одержання, пропонуваного в даному винаході

а) Одержання сполуки загальної формули (Ia)

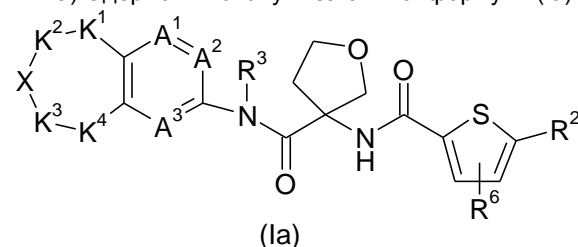




Схема 1а

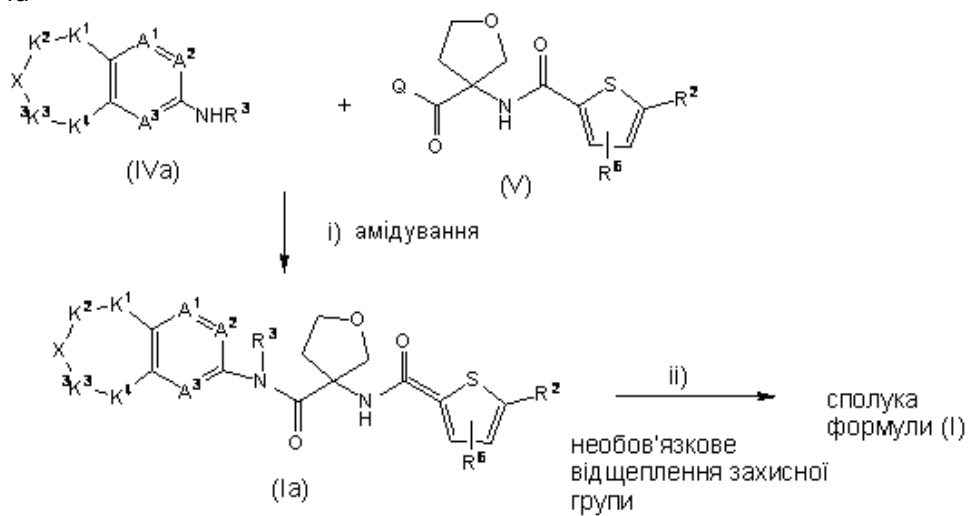


Схема 1b

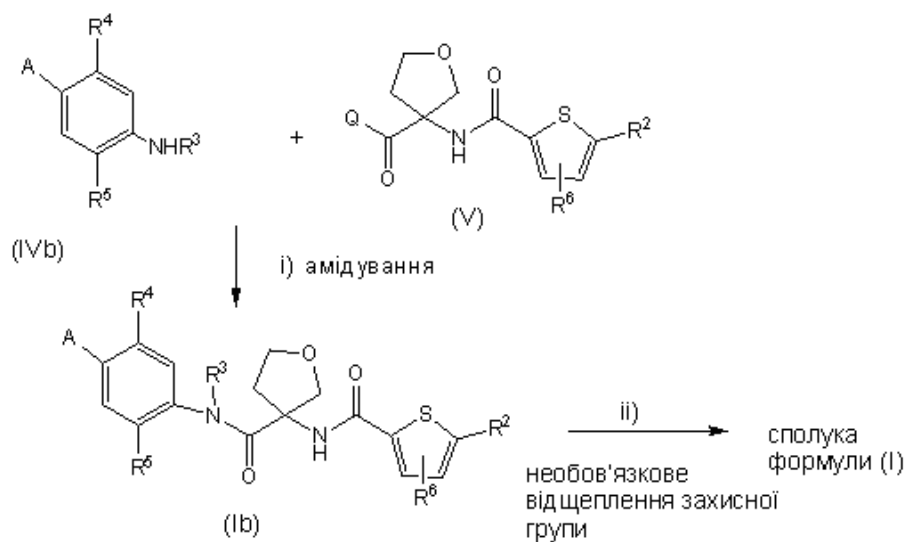
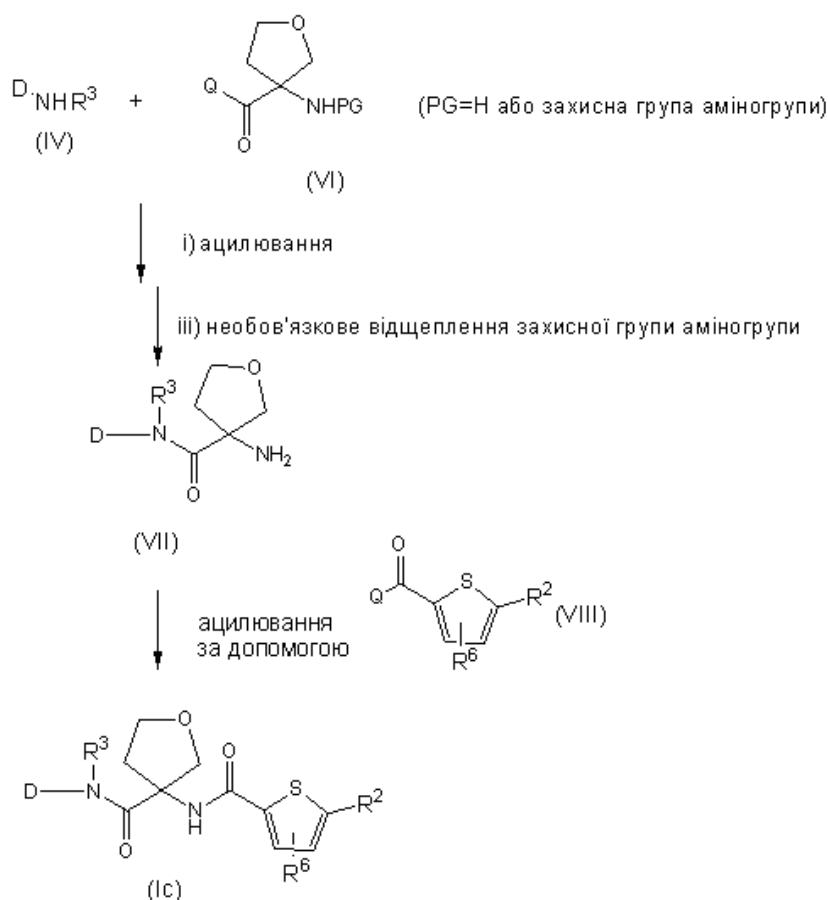


Схема 2



де Q означає гідроксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілоксигрупу, атом галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу та

PG означає атом водню або захисну групу аміногрупи, відому з літератури, таку як, наприклад, трет-бутоксикарбонільну, бензилоксикарбонільну, п-метоксибензилоксикарбонільну, алілоксикарбонільну, етоксикарбонільну, ізопропілоксикарбонільну, 2,2,2-трихлоретилоксикарбонільну, метилоксикарбонільну, 9-флуоренілметилоксикарбонільну, 2-триметилсилілетоксикарбонільну, фенілетоксикарбонільну, ацетильну або трифторацетильну групу.

Енантімерно чисті сполуки Ia, Ib і Ic можна одержати за допомогою хіральної хроматографії або хімічного розділення рацемічних Ia, Ib або Ic або оптично активних проміжних продуктів V, VI або VII, і їх можна використовувати на стадіях синтезу, описаних на схемах 1a, 1b і 2.

Відповідно, в іншому варіанті здійснення даного винахіду стосується способу одержання заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонної кислоти загальної формули (Ia) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, який включає реакцію сполуки загальної формули (IVa) із сполукою загальної формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, який необов'язково додатково вклю-

чає відщеплення захисних груп, де K1, K2, K3, K4, X, A1, A2, A3, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>6</sup> і Q є такими, як визначено вище в даному винаході. Фрагмент - амід амінотетрагідрофуранкарбонної кислоти сполуки загальної формули (V) і амід 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонної кислоти загальної формули (Ia) можуть мати R-конфігурацію або S-конфігурацію.

В іншому варіанті здійснення даного винахіду також стосується способу одержання заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонної кислоти загальної формули (Ib) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, який включає реакцію сполуки загальної формули (IVb) із сполукою загальної формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, який необов'язково додатково включає відщеплення захисних груп, де A, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>6</sup> і Q є такими, як визначено вище в даному винаході. Фрагмент - амід амінотетрагідрофуранкарбонної кислоти сполуки загальної формули (V) і амід 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонної кислоти загальної формули (Ib) можуть мати R-конфігурацію або S-конфігурацію.

В іншому варіанті здійснення даного винахіду також стосується способу одержання заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонної кислоти загальної формули (Ic) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, який включає стадії: а) реакції сполуки формули (IV) із сполукою формули (VI)

високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця з одержанням сполуки формули (VII) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, необов'язково відщеплення захисної групи аміногрупи; і b) реакції зазначеної сполуки (VII), одержаної на стадії а), із сполукою формули (VIII), у якій Q, PG, D, R<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>6</sup> є такими, як визначено вище в даному винаході. Фрагмент -амід амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти сполуки загальної формули (VI) і аміді 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (Ic) можуть мати R-конфігурацію або S-конфігурацію.

Стадії реакцій i)-iii), описані на схемах 1 і 2, можна, наприклад, провести так, як описано в прикладах, або за умов, відомих з літератури, наприклад, у такий спосіб:

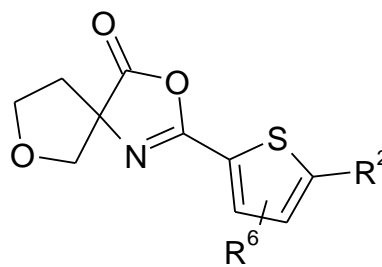
i) Ацилювання аміну (IV) або (VII) необов'язково активованою карбоною кислотою (V) або (VI) або (VIII)

Ацилювання доцільно проводити відповідним галогенангідридом або ангідридом у розчиннику, такому як метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, ефір, етилацетат, тетрагідрофуран, діоксан, бензол, толуол, ацетонітрил, диметилформамід, розчин гідроксиду натрію або сульфолан, необов'язково в присутності неорганічної або органічної основи при температурах від -20 до 200 °C, але краще - при температурах від -10 до 160 °C.

Крім того, ацилювання також можна провести вільною кислотою, необов'язково в присутності реагенту, який активує кислоту, або дегідратуючого реагенту, наприклад, у присутності ізобутилхлорформіату, тіонілхлориду, триметилхлорсилану, хлориду водню, сірчаної кислоти, метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, трихлориду фосфору, циклічного ангідриду 1-пропілфосфонової кислоти, пентаоксиду фосфору, 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрокіноліну (EEDQ), N, N'-дициклогексилкарбодііміду, суміші N, N'-дициклогексилкарбодііміду/камфорсульфонова кислота, суміші N, N'-дициклогексилкарбодііміду/N-гідроксисукцинімід або 1-гідроксибензотриазолу, N, N'-карбонілдіімідазолу, суміші O-(бензотриазол-1-іл)-N, N'-тетраметилуронітетрафторборат/N-метилморфолін, суміші O-(бензотриазол-1-іл)-N, N'-тетраметилуронітетрафторборат/N-етилдіізопропіламін, суміші O-пентафторфеніл-N, N'-тетраметилуронігексафторфосфат/триетиламін, N, N'-тіонілдіімідазолу або суміші трифенілфосфін/тетрахлорид вуглецю при температурах від -20 до 200 °C, але краще - при температурах від -10 до 160 °C.

Ацилювання також можна провести ефіром карбонової кислоти (V) або (VI) і аміном (IV) при активації триметилалюмінієм.

Крім того, ацилювання сполуки загальної формули (IV) також можна провести реакційноздатною похідною карбонової кислоти загальної формули (R- або S-IX)



(R- або S-IX),

у якій R<sup>6</sup> і R<sup>2</sup> визначені у варіанті здійснення 1. Потім ацилювання звичайно проводять у розчиннику, такому як, наприклад, толуол, тетрагідрофуран або диметилформамід, з додаванням кислоти, такої як оцтова кислота або камфорсульфонова кислота або необов'язково в присутності кислоти Льюїса, такої як хлорид цинку або хлорид міді(II), і необов'язково шляхом додавання амінів-основ, таких як, наприклад, діізопропілетиламін, триетиламін або N-метилморфолін, при температурах від -10 до 100 °C, наприклад, з використанням мікрохвильової печі або так, як описано в публікації P. Wipf et al., Helvetica Chimica Acta, 69, 1986, 1153.

Сполуки загальної формули (IX) можна одержати із сполук загальної формули (V), переважно - у розчиннику або суміші розчинників такому як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорид вуглецю, бензол, хлорбензол, толуол, ксилол, гексаметилдисилоксан, ефір, тетрагідрофуран, діоксан, ацетонітрил, піридин, необов'язково в присутності N, N'-дициклогексилкарбодііміду, суміші N, N'-дициклогексилкарбодііміду/N-гідроксисукцинімід або 1-гідроксибензотриазолу, N, N'-карбонілдіімідазолу, суміші O-(бензотриазол-1-іл)-N, N, N',N'-тетраметил-уронітетрафторборат/N-метилморфолін, суміші O-(бензотриазол-1-іл)-N, N, N',N'-тетраметилуронітетрафторборат/N-етилдіізопропіламін, або в оцтовому ангідриді при температурах від -20 до 200 °C, але краще - при температурах від -10 до 100 °C.

Інші методики сполучення амідів описані, наприклад, у публікаціях P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan in "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, page 257ff., Pergamon 1995 або In Supplementary Volume 22 to Houben-Weyl, Thieme Verlag, 2003 і в цитованій у них літературі.

ii) або iii) Відщеплення захисної групи

Наступне необов'язкове відщеплення будь-якої захисної групи, яка використовується, проводять гідролітично, наприклад, у водному розчиннику, наприклад, у воді, сумішах ізопропанол/вода, тетрагідрофуран/вода або діоксан/вода, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, хлористоводнева кислота або сірчана кислота, або в присутності основи лужного металу, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, або шляхом розщеплення простої ефірної групи, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурах від 0 до 100 °C, краще - при температурах від 10 до 50 °C.

Однак бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу можна відщепити гідрогенолітично, наприклад, воднем у присутності каталізатора, такого як паладій/деревне вугілля, у

розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат, диметилформамід, суміш диметилформамід/ацетон або льодяна оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як хлористоводнева кислота, при температурах від 0 до 50 °C, але краще - при кімнатній температурі й при тиску водню, що дорівнює від 1 до 7 бар, але краще - від 1 до 5 бар.

Однак захисну групу також можна відщепити за методикою, описаною в публікації T.W. Greene, P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis".

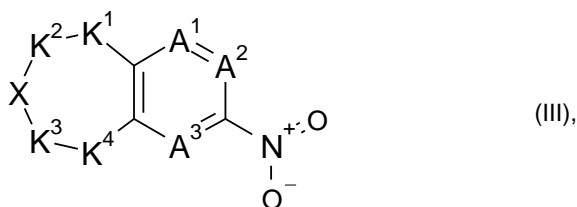
(b) Компоненти загальної формули IV (включаючи IVa і IVb)

D-NH-R<sup>3</sup> (IV),

у якій D і R<sup>3</sup> визначені у варіанті здійснення 1, і в яких необов'язково будь-які аміногрупи, гідроксигрупи або карбоксигрупи, які містяться, можуть бути захищені за допомогою звичайних захисних груп, таких як, наприклад, описані в публікації T.W. Greene, P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", і їх захисні групи можна відщепити за методиками, відомими з літератури, під час проведення послідовності реакцій синтезу з одержанням сполук формули (I), відомі з літератури або їх синтез описаний у наведених як приклад варіантах здійснення, або їх можна одержати, наприклад, за методиками синтезу, відомими з літератури, або за методиками, які аналогічні методикам синтезу та які відомі з літератури, як це описано, наприклад, в DE4429079, US4490369, DE3515864, US5175157, DE1921861, WO85/00808 або в публікації G. Bobowski et al., J.Heterocyclic Chem. 16, 1525, 1979, або в публікації P.D. Johnson et al., Bioorg. Med. Chem. Letter 2003, 4197, або в WO04/46138, WO05/111014, WO05/111029 або WO06/34822.

Місткові фрагменти азепінового фрагмента, наведені у формулі II-1 або II-2 можна, наприклад, одержати аналогічно опису в публікаціях J.W. Coe et al. J. Med. Chem., 2005, 48, 3474 або J.W. Coe et al., заявці на патент США US2005/0020616, WO05/111014, WO05/111029 або WO06/34822.

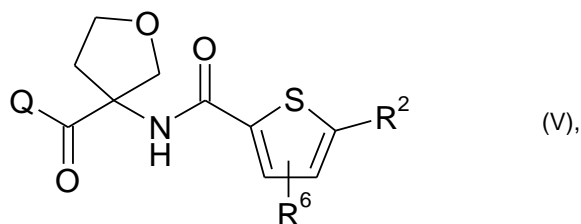
Наприклад, сполуки загальної формули (IV), у якій R<sup>3</sup> означає атом водню та A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 і X визначені у варіанті здійснення 1, можна одержати шляхом відновлення нітрогрупи сполуки загальної формули (III)



у якій A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 і X визначені у варіанті здійснення 1, у такий спосіб.

Відновлення нітрогрупи, наприклад, звичайно проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких як вода, водний розчин хлориду амонію, хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, оцтовий ангідрид, неблагородними металами, такими як залізо, цинк, олово, або сполуками сірки, такими як сульфід амонію, сульфід натрію або дитіоніт натрію, або шляхом каталітичного гідровання воднем, наприклад, при тиску від 0,5 до 100 бар, але бажано - від 1 до 50 бар, або гідразіном як відновним реагентом, звичайно в присутності каталізатора, такого як, наприклад, нікель Ренея, паладій на деревному вугіллі, оксид платини, платина або мінеральні волокна, або родій, або комплексними гідридами, такими як алюмогідрид літію, борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, діізобутилалюмінійгідрид, звичайно в розчиннику або суміші розчинників, такому як вода, метанол, етанол, ізопропанол, пентан, гексан, циклогексан, гептан, бензол, толуол, ксилол, етилацетат, метилпропіонат, гліколь, диметиловий ефір гліколю, диметиловий ефір діетиленгліколю, діоксан, тетрагідрофуран, N-метилпіролідинон або N-етилдіізопропіламін, N-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілморфолін, N-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілпіперидин, N-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілпіролідин, триетиламін, піридин, наприклад, при температурах від -30 до 250 °C, але краще - від 0 до 150 °C.

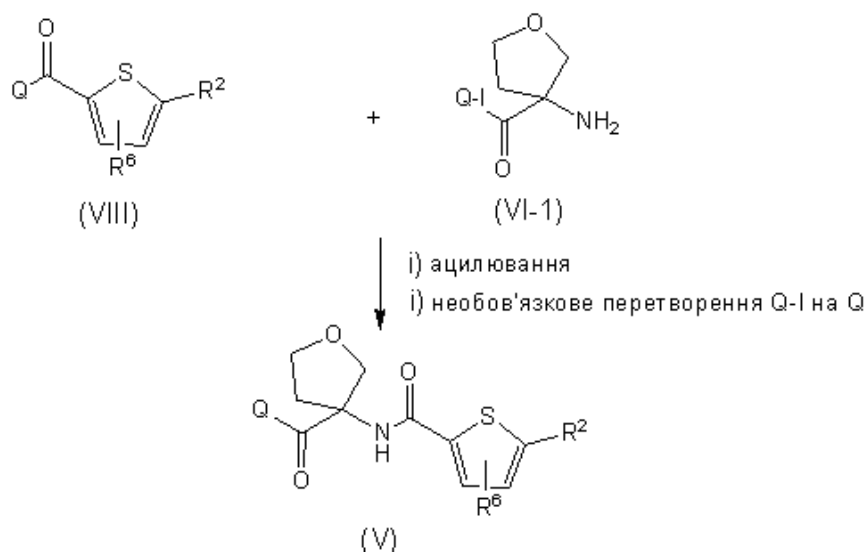
(c) Компоненти загальної формули



у якій R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>2</sup> визначені у варіанті здійснення 1 і в якій Q означає гідроксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілоксигрупу, атом галогену або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілкарбонілоксигрупу, або ацилоксигрупу

у яких необов'язково будь-які аміногрупи, гідроксигрупи, карбоксигрупи або тіогрупи, які містяться, можуть бути захищені за допомогою звичайних захисних груп, таких як, наприклад, описані в публікації T.W. Greene, P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", і їх захисні групи можна відщепити за методиками, відомими з літератури, під час проведення послідовності реакцій синтезу з одержанням сполук формули (I), відомі з літератури або їх синтез описаний у наведених як приклад варіантах здійснення, або їх можна одержати, наприклад, за методиками синтезу, відомими з літератури, або за методиками, які аналогічні методикам синтезу та які відомі з літератури, як це описано, наприклад, в WO04/46138, WO05/111014, WO05/111029 або WO06/34822.

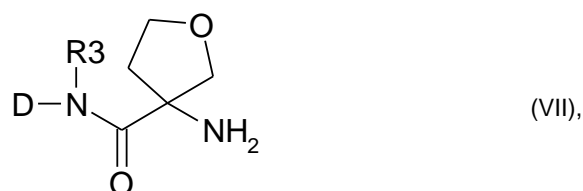
Схема 3



Наприклад, їх також можна одержати за схемою 3 за реакцією сполуки (VIII) з аміном (VI-1), де Q означає гідроксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілоксигрупу, атом галогену або алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу й Q-I означає гідроксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілоксигрупу, яку необов'язково можна перетворити на Q після стадії ацилювання за допомогою омилення й активації, як це описано вище. Ацилювання можна провести за умов ацилювання, описаних вище.

Похідні амінокислот (VI-1) відомі з літератури або їх можна одержати за методиками, які аналогічні відомим з літератури, як описано в прикладах, наприклад, з наявних у продажу похідних амінокислот.

d) Компоненти загальної формули V або



у якій D і R<sup>3</sup> визначені у варіанті здійснення 1, можна синтезувати, як це описано в наведених як приклад варіантах здійснення, або їх можна одержати, наприклад, за методиками синтезу відомими з літератури, або їх можна одержати за схемою 4.

Схема 4

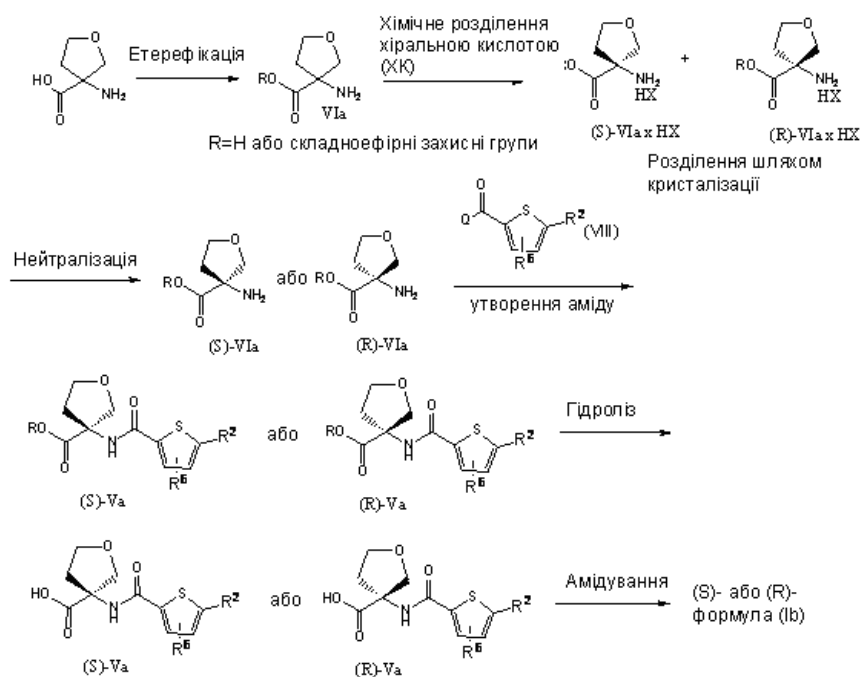


Схема 5

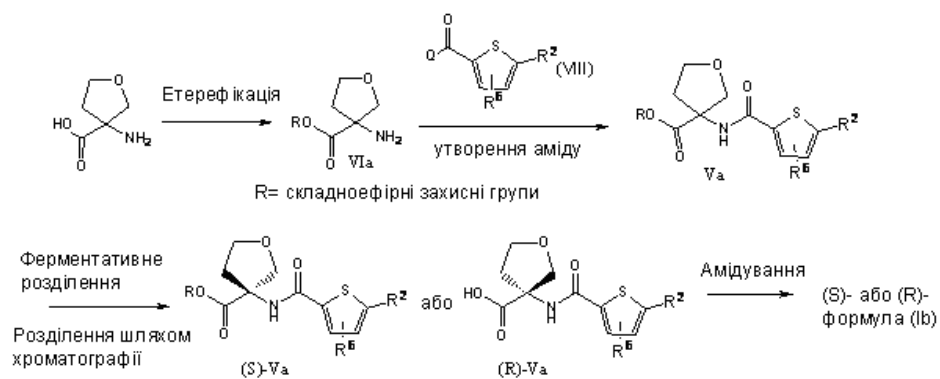


Схема 5(a)

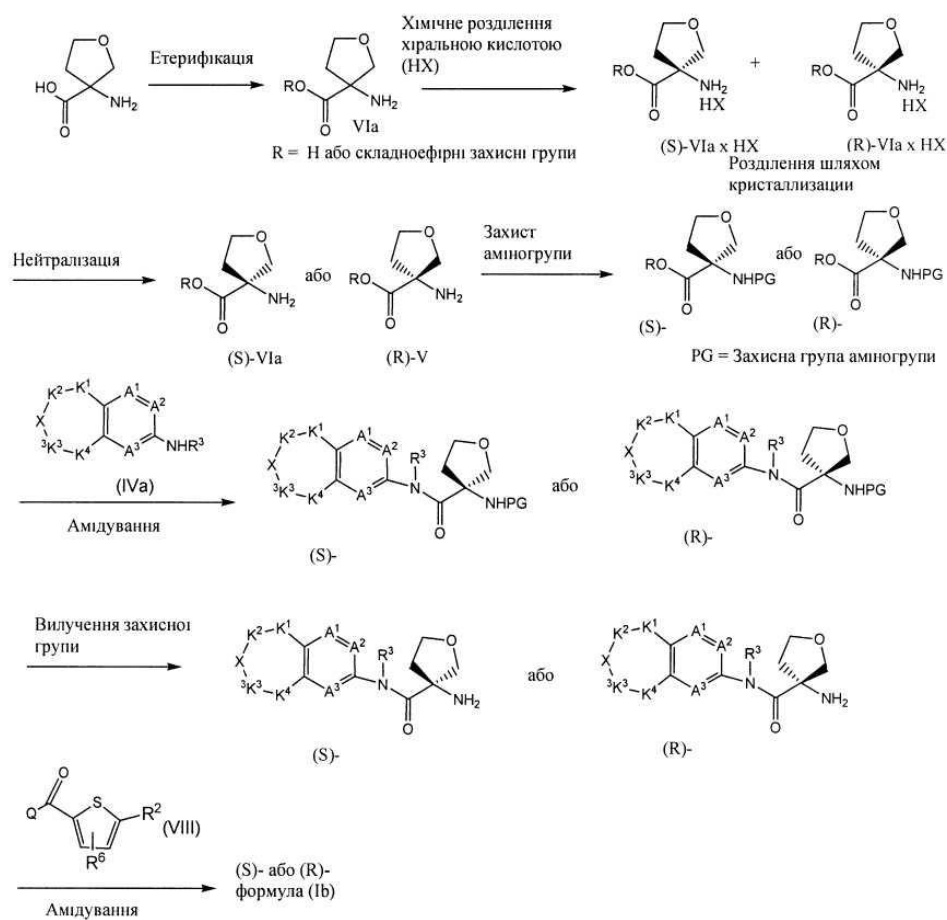
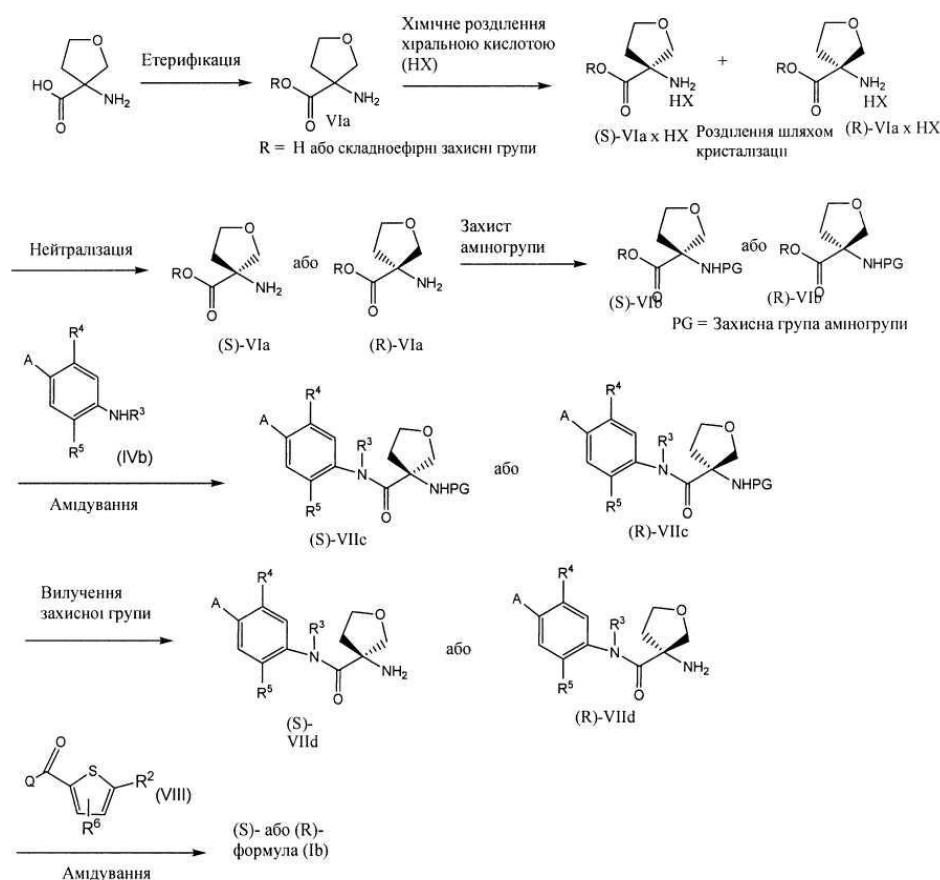


Схема 5(b)

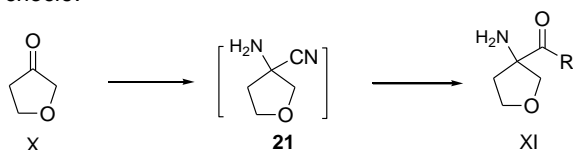


е) Одержання сполуки загальної формули (XI)



у якій R означає C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкіл, арил, або арил-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкіл або гетероцикліл, наприклад, R означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, арил, або арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, альтернативно R означає метил, н-бутил або ізобутил, бензил, фенетил.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання сполуки формули (XI). У цьому способі реакцію Штрекера використовують в одnoreакторному режимі з наступним утворенням складного ефіру *in situ*, що не вимагає виділення проміжного продукту 21 з реакційної суміші. Наприклад, новий спосіб проводять у такий спосіб:



В одному варіанті здійснення в способі використовують кетон (X) як вихідну речовину для реакції із джерелом азоту (наприклад, ацетатом амонію або аміаком) у спирті (наприклад, метанолі або

етанолі) і із джерелом ціаніду (наприклад, такого ціаніду, як ціанід натрію або ціанід калію). Реакцію проводять, наприклад, при температурі навколишнього середовища. Це приводить до одержання проміжного продукту 21. Звичайно проміжний продукт 21 не виділяють і відразу обробляють спиртом R-OH у присутності кислоти (наприклад, HCl) з одержанням цільового ефіру. Звичайно спосіб проводять у м'яких умовах і використовують легко доступні вихідні речовини.

Оптично чисті похідні сполук загальної формули (XI) можна одержати за методиками розділення, описаними нижче в даному винаході, включаючи хімічне розділення, наприклад, за допомогою L-мигдальної кислоти, або ферментативне розділення, наприклад, за допомогою алкалази.

Відповідно, в іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки загальної формули (XI) високої оптичної чистоти. В одному об'єкті сполука загальної формули (XI) високої оптичної чистоти знаходиться в R-конфігурації або в S-конфігурації.

У реакціях, описаних вище в даному винаході, будь-які реакційноздатні групи, які містяться, такі як гідроксигрупи, карбоксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи або іміногрупи, можна захистити на час проведення реакції за допомогою звичайних захисних груп, які відщеплюють після завершення реакції.

Наприклад, захисною групою гідроксигрупи може бути метоксигрупа, бензилоксигрупа, триме-

тилсилільна, ацетильна, бензоїльна, трет-бутильна, тритильна, бензильна або тетрагідропіранільна група.

Захисними групами карбоксигрупи можуть бути триметилсилільна, метильна, етильна, трет-бутильна, бензильна або тетрагідропіранільна група.

Захисною групою аміногрупи, алкіламіногрупи або іміногрупи може бути ацетильна, трифторацетильна, бензоїльна, етоксикарбонільна, трет-бутоксикарбонільна, бензилоксикарбонільна, бензильна, метоксибензильна або 2,4-диметоксибензильна група й для аміногрупи додатково фталільна група.

Наприклад, захисною групою етинільної групи може бути триметилсилільна, дифенілметилсилільна, трет-бутилдиметилсилільна або 1-гідроксильна група.

Інші захисні групи, які можна використовувати, і їх вилучення описані в публікації T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 and 1999.

Будь-яку захисну групу, яка використовується, потім необов'язково відщеплюють, наприклад, шляхом гідролізу у водному розчиннику, наприклад, у воді, сумішах ізопропанол/вода, тетрагідрофуран/вода або діоксан/вода, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, хлористоводнева кислота або сірчана кислота, або в присутності основи лужного металу, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, або шляхом розщеплення простої ефірної групи, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурах від 0 до 100 °C, краще - при температурах від 10 до 50 °C.

Однак бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють шляхом гідрогенолізу, наприклад, воднем у присутності каталізатора, такого як паладій/деревне вугілля, у розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат, диметилформамід, суміш диметилформамід/ацетон або льодяна оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як хлористоводнева кислота, при температурах від 0 до 50 °C, але краще - при кімнатній температурі й при тиску водню, що дорівнює від 1 до 7 бар, але краще - від 1 до 5 бар.

Метоксибензильну групу також можна відщепити за присутності окисного реагенту, такого як нітрат церію(IV)-амонію, у розчиннику, такому як метиленхлорид, ацетонітрил або суміш ацетонітрил/вода, при температурах від 0 до 50 °C, але краще - при кімнатній температурі.

Метоксигрупу звичайно відщеплюють у присутності триброміду бору в розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурах від -35 до -25 °C.

Однак 2,4-диметоксибензильну групу переважно відщеплюють у трифтороцтовій кислоті в присутності анізolu.

Трет-бутильну або трет-бутоксикарбонільну групу переважно відщеплюють шляхом обробки кислотою, такою як трифтороцтова кислота або хлористоводнева кислота, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, діоксан або ефір.

Фталільну групу переважно відщеплюють у присутності гідразину або первинного аміну, такого як метиламін, етиламін або н-бутиламін, у розчиннику, такому як метанол, етанол, ізопропанол, суміш толуол/вода або діоксан, при температурах від 20 до 50 °C.

Алілоксикарбонільну групу відщеплюють шляхом обробки каталітичною кількістю тетракіс-(трифенілфосфін)-паладію(0), переважно - у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і переважно - у присутності надлишку основи, такої як морфолін або 1,3-димедон, при температурах від 0 до 100 °C, переважно - при кімнатній температурі, і в атмосфері інертного газу, або шляхом обробки каталітичною кількістю трис-(трифенілфосфін)-родій(I)хлориду в розчиннику, такому як водний розчин етанолу, і необов'язково в присутності основи, такої як 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, при температурах від 20 до 70 °C.

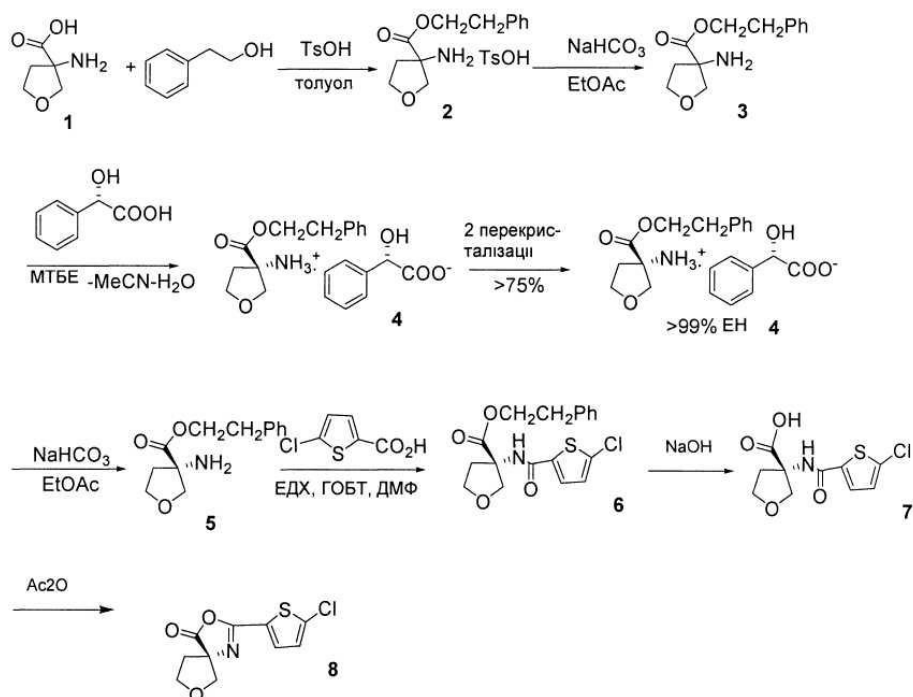
Крім того, одержані сполуки формули (I) можна перетворити на солі, переважно - призначені для застосування у фармацевтиці фізіологічно прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами. Кислоти, які можна використовувати для цієї мети, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, фосфорну кислоту, фумарову кислоту, бурштинову кислоту, молочну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту й малеїнову кислоту.

Крім того, якщо нові сполуки формули (I) містять карбоксигрупу, то після цього їх при необхідності можна перетворити на солі з неорганічними або органічними основами, переважно - призначені для застосування у фармацевтиці фізіологічно прийнятні солі. Придатні основи, які можна використовувати для цієї мети, включають, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, циклогексиламін, етаноламін, діетаноламін і триетаноламін.

У контексті даного винаходу оптично чисті похідні 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, наприклад, I, V, VI, VII або IX можна одержати, наприклад, за аналогією з наступними методиками:

Методика I: Хімічне розділення за допомогою мигдальної кислоти

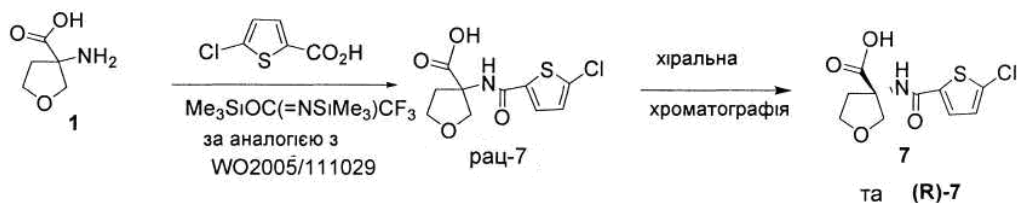




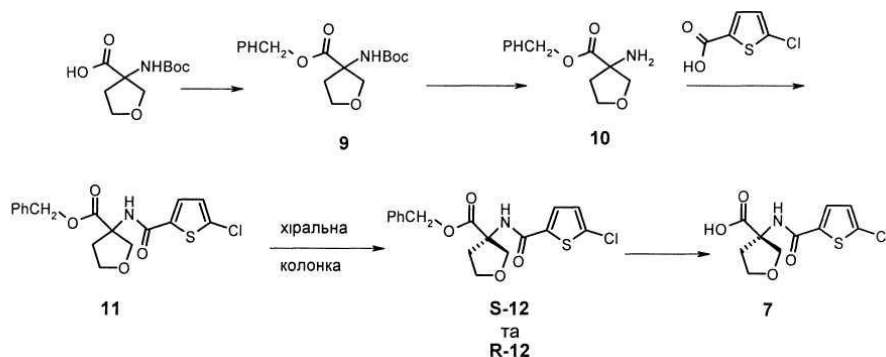
Методика II: Розділення енантіомерів за допомогою хіральної хроматографії

Розділення можна провести на різних колонках DAICEL, таких як AD-H, OD-H, AS-H, OJ-H, IA, IB і Kromasil DMB, TBB. Особливо кращими є колонки DAICEL AD-H, OJ-H і IA.

Хіральну хроматографію можна використовувати для розділення рацемічного 7 на S- і R-енантіомери



або б) розділення рацемічних похідних 11, таких як

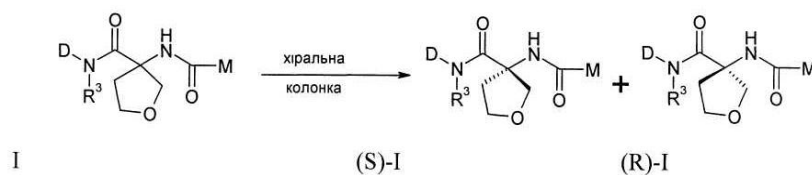


або с) розділення сумішей I

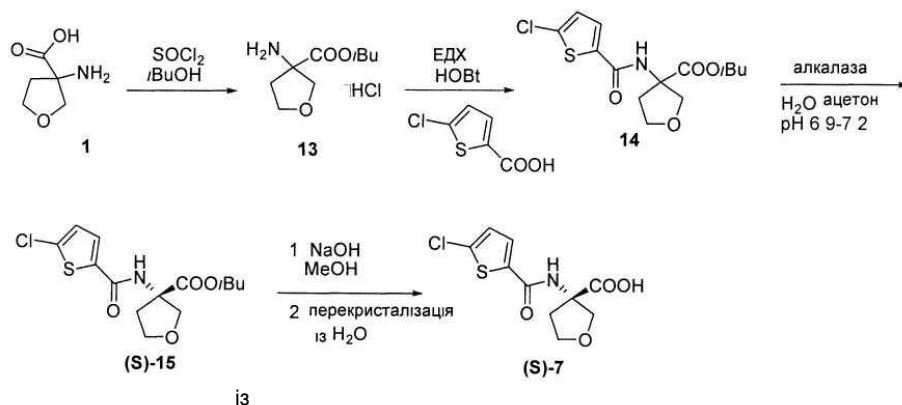
51

96973

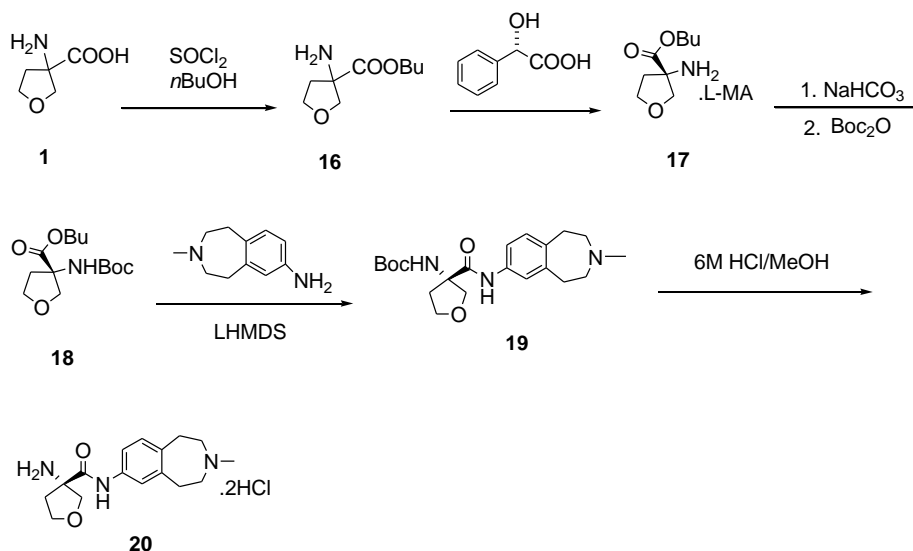
52



### Методика III: Ферментативне розділення



### Методика IV: Альтернативне хімічне розділення за допомогою мигдальної кислоти



Відповідно, в іншому варіанті здійснення даного винаходу стосується способу одержання сполуки формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця шляхом ферментативного розділення рацемічної суміші зазначеної сполуки формули (V), переважно - за допомогою алкалази, у якій  $R^2$  і  $R^6$  є такими, як визначено вище в даному винаході, і в якій Q означає лінійну або заміщену  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілоксигрупу, алілоксигрупу або заміщену алілоксигрупу,  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу, переважно, якщо Q означає лінійну або заміщену  $C_1$ - $C_4$ -алкілоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу стосується сполуки формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагі-

дрофуранового кільця, у якій  $R^2$  і  $R^6$  є такими, як визначено вище в даному винаході, і в якій Q означає гідроксигрупу або заміщену  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілоксигрупу, атом галогену або  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу, або заміщену алілоксигрупу, переважно, якщо Q означає заміщену  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілоксигрупу або заміщену алілоксигрупу. В одному об'єкті даного винаходу фрагмент - амід амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти сполука загальної формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця має S-конфігурацію. В іншому об'єкті сполука загальної формули (V) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця одержують описаним вище способом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання сполуки формули (VI) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця шляхом ферментативного розділення рацемічної суміші зазначеної сполуки формули (VI), переважно - за допомогою алкалази, у якій Q означає лінійну або заміщену  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілоксигрупу, або  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу, або заміщену алілоксигрупу, переважно, якщо Q означає заміщену  $C_1$ - $C_4$ -алкілоксигрупу, і PG означає атом водню або захисну групу аміногрупи, визначену вище в даному винаході.

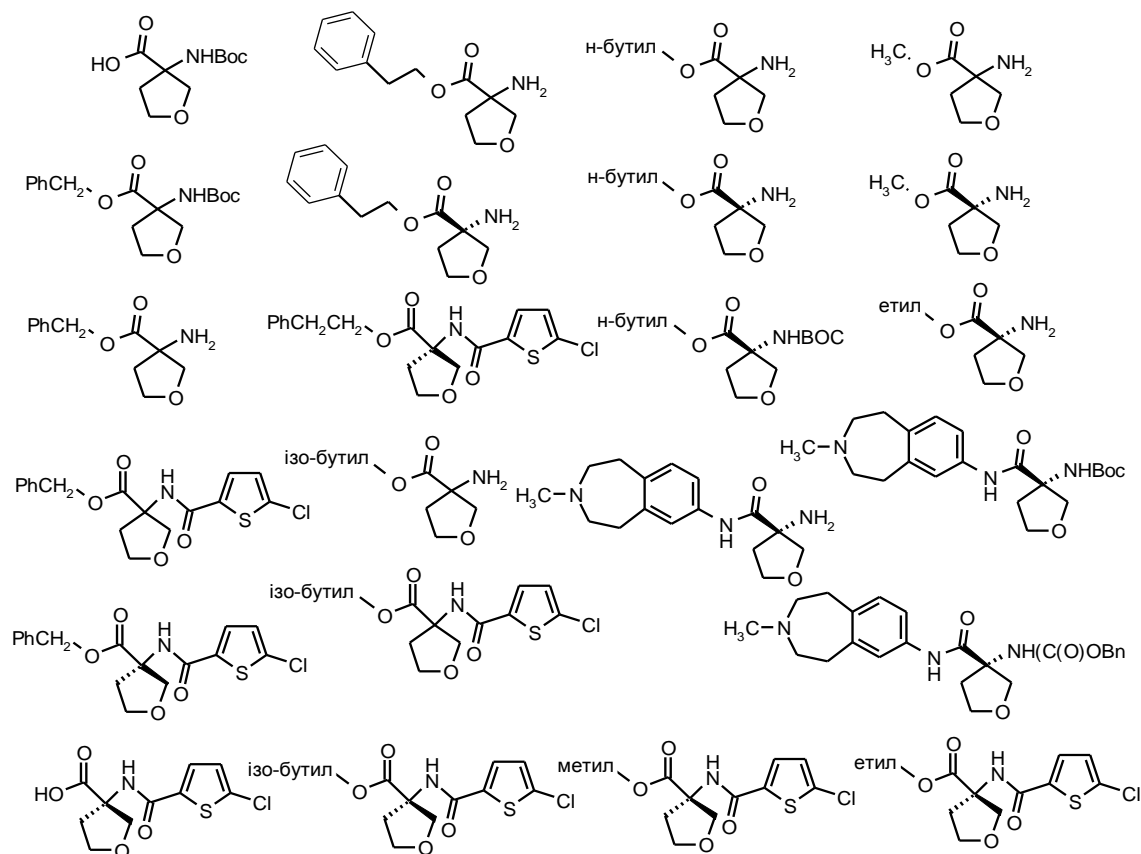
В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VI) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, у якій Q означає гідроксигрупу або лінійну або заміщену  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілоксигрупу, атом галогену або  $C_1$ - $C_{12}$ -алкілкарбонілоксигрупу або ацилоксигрупу, або заміщену алілоксигрупу, переважно Q означає лінійну або заміщену  $C_1$ - $C_4$ -алкілоксигрупу, і PG означає атом водню або захисну групу аміногрупи, визначену вище в даному винаході. В одному об'єкті даного винаходу фрагмент - амід амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти сполуки загальної формули (VI) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця має S-конфігурацію. В іншому об'єкті сполуку загальної формули (VI) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофура-

нового кільця одержують описаним вище способом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання сполуки формули (VII) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця шляхом хімічного розділення рацемічної суміші зазначеної сполуки формули (VII) за допомогою хіральної кислоти, переважно - за допомогою L-мигдальної кислоти, у якій D і  $R^3$  є такими, як визначено вище в даному винаході.

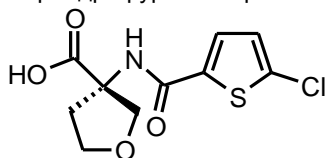
В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VII) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця, у якій D і  $R^3$  є такими, як визначено вище в даному винаході. В одному об'єкті даного винаходу фрагмент - амід амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти сполуки загальної формули (VII) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця має S-конфігурацію. В іншому об'єкті сполуку загальної формули (VII) високої оптичної чистоти за атомом вуглецю в положенні 3 тетрагідрофуранового кільця одержують описаним вище способом.

Попередниками 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, особливо корисними для одержання заміщених амідів 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти загальної формули (I), є наступні сполуки:



Визначення абсолютної стереохімічної конфігурації

Абсолютну конфігурацію сполук можна визначити за допомогою рентгенографії кристалів, як це як приклад описано в експериментальній частині для (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти 7:



Опис фармацевтично корисних характеристик сполук

Як вже відзначено вище в даному винаході, сполуки загальної формули (I) і їх таутомери, енантіомери, діастереоізомери й фізіологічно прийнятні солі мають цінні фармакологічні характеристики, зокрема, антитромботичну активність, яка переважно заснована на впливі на тромбін або фактор Ха, наприклад, на активність інгібування тромбіну або інгібування фактора Ха, на пролонгований вплив на активований частковий тромбопластиновий час і на інгібуючий вплив на споріднені серинпротеази, такі як, наприклад, урокіназу, фактор VIIa, фактор IX, фактор XI і фактор XII.

Для сполук, перерахованих в експериментальному розділі, вплив на інгібування фактора Ха досліджували в такий спосіб:

Методика:

Дослідження кінетичних характеристик ферменту за допомогою хромогенного субстрату. Кількість п-нітроаніліну (ПНА), який виділився із безбарвного хромогенного субстрату при впливі фактора Ха людини, визначають фотометрично при довжині хвилі 405 нм. Вона пропорційна активності ферменту, який використовується. Інгібування активності ферменту досліджуваною речовиною (у порівнянні з розчинником, який є контролем) визначають при різних концентраціях досліджуваної речовини й за цими даними розраховують  $IC_{50}$ , як концентрацію, при якій фактор Ха, що використовується, інгібується на 50 %.

Матеріал:

Трис(гідроксиметил)-амінометановий буфер (100 ммоль) і хлорид натрію (150 ммоль), рН 8,0 з додаванням 1 мг/мл фракції V альбуміну людини, яка не містить протеази

Фактор Ха (Calbiochem), питома активність: 217 МО/мг, кінцева концентрація: 7 МО/мл для кожної реакційної суміші

Субстрат S 2765 (Chromogenix), кінцева концентрація: 0,3 мМ/л (1 КМ) для кожної реакційної суміші

Досліджувана речовина: кінцева концентрація 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 мкмоль/л

Методика:

10 мкл розведеного в 23,5 рази концентрованого вихідного розчину досліджуваної речовини або розчинника (контроль), 175 мкл буферу TRIS/HSA

(трис(гідроксиметиламінометан)/сироватковий альбумін людини) і 25 мкл 65,8 Од/л робочого роз-

чину фактора Ха інкубують протягом 10 хв при 37 °С. Після додавання 25 мкл робочого розчину S 2765 (2,82 ммоль/л) зразок досліджують за допомогою фотометра (SpectraMax 250) при 405 нм протягом 600 с при 37 °С.

Визначення характеристик:

1. Визначення максимального збільшення (зміна оптичної густини/хв) за 21 значенням.

2. Визначення вираженого в % у порівнянні з розчинником (контролем).

3. Побудова залежності доза/активність (вираженої в % інгібування від концентрації речовини).

4. Визначення  $IC_{50}$  шляхом інтерполяції значення X (концентрації речовини) за залежністю доза/активність при Y=50 % інгібування.

Всі досліджувані сполуки мають значення  $IC_{50}$ , менші, ніж 10 мкмоль/л. За даними дослідження фактора Ха несподівано виявлено, що сполуки з S-конфігурацією фрагмента амід амінотетрагідрофуранкарбонової кислоти мають більш високу активність.

Наприклад:

амід (S)-3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти має значення  $IC_{50}$  при концентрації в плазмі, яка приблизно в 9 разів менша, ніж (R)-енантіомер,

амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти має значення  $IC_{50}$  при концентрації в плазмі, яка приблизно в 8 разів менша, ніж (R)-енантіомер,

амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти має значення  $IC_{50}$  при концентрації в плазмі, яка приблизно в 10 разів менша, ніж відповідний (3R, 5R)-діастереоізомер і

амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти має значення  $IC_{50}$  при концентрації в плазмі, яка приблизно в 7 разів менша, ніж відповідний (3R, 5S)-діастереоізомер;

N-{3-[3-метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти має значення  $IC_{50}$  при концентрації в плазмі, яка приблизно в 17 разів менша, ніж (R)-енантіомер,

N-{3-[3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти має значення  $IC_{50}$  при концентрації в плазмі, яка приблизно в 16 разів менша, ніж (R)-енантіомер,

N-{3-[4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти має значення  $IC_{50}$  при концентрації в плазмі, яка приблизно в 15 разів менша, ніж (R)-енантіомер і

N-{3-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти має значення

IC<sub>50</sub> при концентрації в плазмі, яка приблизно в 15 разів менша, ніж (R)-енантіомер.

Завдяки своїм фармакологічним характеристикам нові сполуки і їх фізіологічно прийнятні солі застосовні для попередження та лікування тромбозних захворювань вен і артерій, такого як, наприклад, попередження та лікування тромбозу глибоких вен ніг, тромбозу, попередження реоклюзії після операцій шунтування або ангіопластики (PT(C)A) і оклюзії при захворюваннях периферичних артерій, і для попередження та лікування легеневої емболії, розсіяної внутрішньосудинної коагуляції і важкого сепсису, для попередження та лікування тромбозу глибоких вен у пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, для лікування виразкового коліту, для попередження та лікування коронарного тромбозу, для попередження тромбоемболічних приступів, пов'язаних з фібриляцією передсердь, наприклад, удару та оклюзії шунтів.

Крім того, сполуки, пропоновані в даному винаході, застосовні для антитромботичної підтримки при тромболітичному лікуванні, наприклад, альтеплазою, ретеплазою, тенектеплазою, стафілокіназою або стрептокіназою, для попередження тривалого рестенозу після PT(C)A, для попередження та лікування ішемічних приступів у пацієнтів з усіма формами ішемічної хвороби серця, для попередження метастазування й росту пухлин і запальних процесів, наприклад, для лікування фіброзу легень або легеневої артеріальної гіпертензії, для попередження та лікування ревматоїдного артриту, для попередження та лікування фібрин-залежної адгезії тканини і/або утворення рубців і для стимулювання процесів загоєння ран.

Сполуки також можуть знайти застосування як антикоагулянти для приготування, зберігання, фракціонування препаратів крові або цільної крові й у покриттях інвазивних пристроїв, таких як протези, штучні клапани й катетери для зменшення небезпеки утворення тромбів.

Завдяки своїм фармакологічним характеристикам нові сполуки і їх фізіологічно прийнятні солі також застосовні для лікування хвороби Альцгеймера й Паркінсона. Одне пояснення цього випливає, наприклад, з наведених нижче даних, на основі яких можна сказати, що інгібітори тромбіну або інгібітори фактора Ха внаслідок інгібування утворення тромбіну або пригнічення активності тромбіну можуть бути цінними лікарськими засобами для лікування хвороби Альцгеймера й Паркінсона. Клінічні й експериментальні дані показують, що нейротоксичні механізми, наприклад, запалення, яке зв'язане з активацією протеаз каскаду згортання, приймають участь у загибелі нейронів після травми головного мозку. Дані різних досліджень вказують на участь тромбіну в нейродегенеративних процесах, наприклад, після удару, повторних операцій шунтування або травматичного ушкодження головного мозку. Наприклад, виявлене посилення активності тромбіну через декілька днів після ураження периферичного нерва. Показано, що тромбін приводить до скорочення нейриту, а також до проліферації глії й апоптозу в первинних

культурах нейронах і клітинах нейробластоми (зведення даних наведено в публікації: *Neurobiol. Aging* 2004, 25(6), 783-793). Крім того, різні проведені *in vitro* дослідження головного мозку пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера, показали, що тромбін відіграє роль у патогенезі цього захворювання (*Neurosci. Lett.* 1992, 146, 152-54). У нейритних бляшках у головному мозку пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера, виявлена наявність імунореактивного тромбіну. За допомогою досліджень *in vitro* показано, що тромбін також приймає участь у регуляції й стимулюванні продукування "амілоїдного попередника білка" (АПБ), а також у розщепленні АПБ на фрагменти, які можна виявити в головному мозку пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера. Крім того, показано, що індукована тромбіном активація мікроглії приводить *in vivo* до дегенерації нигральних допамінергічних нейронів. Ці дані привели до висновку про те, що активація мікроглії, викликувана ендогенною речовиною (речовинами), такими як, наприклад, тромбін, приймає участь у нейропатологічному процесі загибелі допамінергічних нейронів такого типу, який протікає в пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера (*J. Neurosci.* 2003, 23, 5877-86).

Нові сполуки і їх фізіологічно прийнятні солі також придатні для профілактики та лікування захворювань артерій і судин за допомогою комбінованої терапії разом із засобами, які знижують вміст ліпідів, такими як інгібітори HMG-CoA редуктази й судинорозширювальні засоби, зокрема, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту, антагоністи ангіотензину II, інгібітори реніну, антагоністи β-рецептора антагоністи β-рецептора, діуретики, блокатори Са каналів або стимулятори розчинної гуанілатциклази.

Внаслідок посилення антитромботичної ефективності нові сполуки і їх фізіологічно прийнятні солі також застосовні в комбінованій терапії разом з іншими антикоагулянтами, наприклад, нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами або фондапаринуксом, або прямими інгібіторами тромбіну, наприклад, рекомбінантним гірудином або невеликими синтетичними молекулами-інгібіторами.

Аналогічним чином, сполуки і їх фізіологічно прийнятні солі також застосовні для профілактики та лікування захворювань артерій і судин за допомогою комбінованої терапії разом з інгібіторами агрегації тромбоцитів, наприклад, аспірином, клопидогрелом або антагоністом глікопротеїну IIb/IIIa або антагоністом рецептора тромбіну.

Доза, необхідна для забезпечення такого ефекту, становить від 0,001 до 3 мг/(кг маси тіла), краще - від 0,003 до 1,0 мг/(кг маси тіла) при внутрішньовенному введенні й від 0,003 до 30 мг/(кг маси тіла), краще - від 0,01 до 10 мг/(кг маси тіла) при пероральному введенні в кожному випадку при введенні від 1 до 4 разів на добу.

Для цієї мети сполуки формули (I), одержані відповідно до даного винаходу, можна приготувати необов'язково разом з іншими речовинами, разом з одним або більшою кількістю звичайних інертних носіїв і/або розріджувачів, наприклад, з кукурудзя-

ним крохмалем, лактозою, глюкозою, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, сумішшю вода/етанол, вода/гліцерин, вода/сорбіт, вода/поліетиленгліколь, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жировими речовинами, такими як твердий жир, або придатними їх сумішами й одержати звичайні галенові препарати, такі як таблетки без покриття або з покриттям, капсули, порошки, суспензії або супозиторії.

Нові сполуки і їх фізіологічно прийнятні солі можна застосовувати для лікування разом з ацетилсаліциловою кислотою, з інгібіторами агрегації тромбоцитів, такими як антагоністи фібриногенового рецептора (наприклад, абциксимаб, ептіфібатид, тирофібан, рокифібан), з фізіологічними активаторами й інгібіторами системи згортання і їх рекомбінантними аналогами (наприклад, білком С, інгібітором шляху тканевого фактора, антитромбіном), з інгібіторами індукуючої аденозиндифосфатом агрегації (наприклад, клопідогрелом, тіклопидином), з антагоністами рецептора  $P_2T$  (наприклад, кангрелором) або з комбінованими антагоністами тромбоксанового рецептора/інгібіторами синтетази (наприклад, тербогрелом) або з антагоністом рецептора тромбіну (наприклад, SCH-530348).

Експериментальна частина

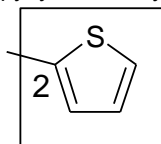
Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу, але не обмежують його обсяг.

Як правило, для одержаних сполук вимірювали температури плавлення і/або знімали ІЧ (інфрачервоні), УФ (ультрафіолетові),  $^1H$ -ЯМР (ядерного магнітного резонансу) і/або мас-спектри. Якщо не зазначено інше, значення  $R_f$  визначали з використанням пластин, що легко приготуються, для ТШХ (тонкошарова хроматографія) із силікагелем 60  $F_{254}$  (E. Merck, Darmstadt, Item no. 1.05714) без насичення камери. Значення  $R_f$ , представлені під заголовком "Alox", визначали за допомогою пластин, що легко приготуються, для ТШХ із оксидом алюмінію 60  $F_{254}$  (E. Merck, Darmstadt, Item no. 1.05713) без насичення камери. Значення  $R_f$ , представлені під заголовком "обернена фаза-8 (ОФ-8)", визначали за допомогою пластин, що легко приготуються, для ТШХ RP-8  $F_{254s}$  (E. Merck, Darmstadt, Item no. 1. 15684) без насичення камери. Наведені співвідношення кількостей розчинників, використаних як елюенти, є об'ємними. Для хроматографічного очищення використовували силікагель фірми Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70 мкм). Якщо не надані більш докладні дані про конфігурації сполук, це означає, що незрозуміло, чи являють собою продукти чисті стереоізомери або суміш енантіомерів і діастереоізомерів.

В описах досліджень використовували наступні аббревіатури:

BOC - трет-бутоксикарбоніл  
КДІ - 1,1'-карбонілдіімідазол  
ДІПЕА - N-етилдіізопропіламін  
ДМАП - 4-диметиламінопіридин  
ДМФ - N, N-диметилформамід

DMCO - диметилсульфоксид  
D-DTTA - (+)-O, O'-ди-п-толуол-D-винна кислота  
ЕДК - 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід  
EtOAc - етилацетат  
год. - година(и)  
HATU - O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N, N',N'-тетраметилуронігексафторфосфат  
ГОБТ - 1-гідроксибензотриазол  
ІПС - ізопропіловий спирт  
LiHMDS - гексаметилдисилазид літію  
NaHMDS - гексаметилдисилазид натрію  
у вакуумі - у вакуумі  
хв - хвилина(и)  
MsCl - метансульфонілхлорид  
MTBE - метил-трет-бутиловий ефір  
Me-TГФ - 2-метилтетрагідрофуран  
NMM - N-метилморфолін  
Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> - біс(добензиліденацетон)паладій (0)  
n-PrOH - 1-пропанол  
[Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> - хлор(1,5-циклооктадієн)родій  
 $R_f$  - коефіцієнт утримання  
 $R_t$  - час утримання  
КТ - кімнатна температура  
TBTU - O-(бензотриазол-1-іл)-N, N, N',N'-тетраметилуронігексафторборат  
TEA - триетиламін  
ТФК - трифтороцтова кислота  
АТФК - ангідрид трифтороцтової кислоти  
ТГФ - тетрагідрофуран  
TsCl - хлорангідрид пара-толуолсульфонової кислоти  
TsOH - пара-толуолсульфорова кислота  
Walphos - 1-[2-(2'-дифенілфосфінофеніл)ферроценіл]етилдифенілфосфін  
Термін "тіофен-2-іл" або "тієн-2-іл" означає групу, показану в рамці:



Наведені дані ВЕРХ-МС (високоєфективна рідинна хроматографія-мас-спектрометрія) були одержані при наступних параметрах:

Методика А

Як рухома фаза використовували:

А: вода з 0,15 % HCOOH

В: ацетонітрил

час у хв	%А	%В	швидкість потоку в мл/хв
0,00	95	5	1,00
2,00	95	5	1,00
9,00	2	98	1,00

Як нерухома фаза використовували колонку Zorbax StableBond C18; 8 мкм; 50 мм×90 мм

А) Визначення абсолютної стехіометрії сполуки 7:

Кристалічну структуру сполуки 7 визначали за допомогою прямих методів аналізу. Абсолютну конфігурацію визначали шляхом уточнення параметра Флака (Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881).

Кристаллографічні дані  
 $C_{10}H_{10}ClNO_4S$   
 $M_r=275,70$   
 $D_x=1,664 \text{ г см}^{-3}$   
 $a=7,8200 (16) \text{ \AA}$   
 $b=8,7700 (18) \text{ \AA}$   
 $c=16,050 (3) \text{ \AA}$   
 $\alpha=90^\circ$   
 $\beta=90^\circ$   
 $\gamma=90^\circ$   
 $V=1100,7 (4) \text{ \AA}^3$   
 $Z=4$   
 $Cu K\alpha$   
 $\mu=4,91 \text{ мм}^{-1}$   
 $T=100 (2) \text{ К}$   
 Призма, безбарвна  
 $0,1 \times 0,1 \times 0,2 \text{ мм}$   
 Збір даних  
 Saturn 944 CCD, встановлений на дифрактометрі AFC11K  
 1627 незалежних рефлексів  
 розгорнення з осцилюючою модуляцією 1610 рефлексів з  $I > 2\sigma(I)$   
 Корекція поглинання: емпіричний метод (з використанням вимірювань інтенсивності)  
 3840 вимірюваних рефлексів  
 $R_{int}=0,052$   
 $\theta_{max}=63,7^\circ$   
 Результати уточнення  
 Уточнення за  $F^2$   $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0388P)^2 + 0,2397P]$   
 де  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,030$   
 $wR(F^2) = 0,072$   
 $S=1,08$   
 1627 рефлексів  
 158 параметрів  
 $(\Delta/\sigma)_{max}=0,001$   
 $\Delta\rho_{max}=0,27 \text{ е \AA}^{-3}$   
 $\Delta\rho_{min} = -0,27 \text{ е \AA}^{-3}$   
 Корекція екстинкції: не проводилася  
 Дані для атомів Н за допомогою комбінації незалежного й вимушеного уточнення.  
 Параметр Флака: 0,009 (17)  
 Збір даних: Saturn 944 CCD, встановлений на генераторі з обертовим анодом AFC11K/RU200; уточнення для комірки: D\*trek; обробка даних: D\*trek; програма(и) для визначення структури: SHELXS97; програма(и) для уточнення структури: SHELXL97; молекулярна графіка: XP.  
 Хіральний атом вуглецю має S-конфігурацію. Структура показана на фіг. 4.  
 В) Одержання проміжних продуктів, похідних 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти:  
 Одержання продукту фенетиловий ефір рац-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти\*паратолуолсульфонова кислота (2):  
 До розчину 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти 1 (100 г, 163 ммоль) в 2-фенілетанолі (456 мл) і толуолі (400 мл) в атмосфері азоту додавали  $TsOH \cdot H_2O$  (174 г, 916 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником, збираючи воду за допомогою пастки Діна-Штарка. Після завершення реакції, реакційну суміш конче-

нтрували до 1/3 її вихідного об'єму й охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали МТБЕ (1000 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Завись фільтрували й мокрий залишок двічі промивали за допомогою МТБЕ й сушили й одержували цільовий продукт 2 (284 г) з виходом 92 %.

$^1H$  ЯМР (DMCO-D6, 400 МГц)  $\delta$  8,60 (br s, 3H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,20-7,50 (m, 5H), 7,11 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 4,44 (dt, J=6,6, 1,1 Гц, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,84 (m, 3H), 2,97 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (m, 1H)

Одержання фенетилового ефіру рац-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (3):

До 1,5 л 5 % водного розчину  $NaHCO_3$  додавали сполуку 2 (283 г) і 1,5 л етилацетату й одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Органічну фазу видаляли й водну фазу один раз екстрагували за допомогою 1,5 л етилацетату. Об'єднані органічні фази сушили й концентрували досуха й одержували 157 г сполуки 3 з виходом 97 %.

Одержання продукту фенетиловий ефір (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти\*L-мигдальна кислота (4):

Суміш сполуки 3 (157 г), МТБЕ (0,94 л), MeCN (0,94 л), води (0,094 л) і L-мигдальної кислоти (152,2 г) нагрівали при 50-52 °C протягом 30 хв. Суміш охолоджували до 41-43 °C протягом 1 год. і додавали 1,29 г затравочних кристалів. Після перемішування протягом 30 хв суміш охолоджували до 0 °C і перемішували протягом 3 год. Завись фільтрували й мокрий залишок двічі промивали за допомогою МТБЕ (75 мл) і сушили й одержували неочищену сполуку 4 (113,5 г) з виходом 43,9 % і ДН (діастереоізомерний надлишок) 87 %.

Одержану вище сіль перекристалізовували із суміші МТБЕ (908 мл),  $CH_3CN$  (908 мл) і води (54,5 мл) і одержували 102,0 г продукту з виходом 89,9 % і ДН 98,2 %. Повторна перекристалізація із МТБЕ (816 мл),  $CH_3CN$  (816 мл) і води (48,9 мл) давала 94,3 г сполуки 4 з виходом 92,5 % (35,0 % загальний вихід) і ДН 99,7 %. Енантіомерну чистоту визначали за допомогою хіральної ВЕРХ на колонці chiralpak AD-H, 250 см×4,6 мм; 5 мкм; 2 мл/хв, 220 нм; 95 % гептан/5 % ІПС;  $t_r=9,3$  хв ((S)-ізомер);  $t_r=10,1$  хв, ((R)-ізомер).

Одержання фенетилового ефіру (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти 5:

Суспензію сполуки 4 (94,3 г) в 750 мл EtOAc додавали до 750 мл 5 % розчину  $NaHCO_3$  і суміш перемішували протягом 30 хв. Після вилучення органічної фази водну фазу один раз екстрагували за допомогою EtOAc (750 мл). Об'єднані органічні фази сушили й концентрували досуха й одержували 57,6 г сполуки 5 з виходом >99 %.

Одержання фенетилового ефіру (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (6):

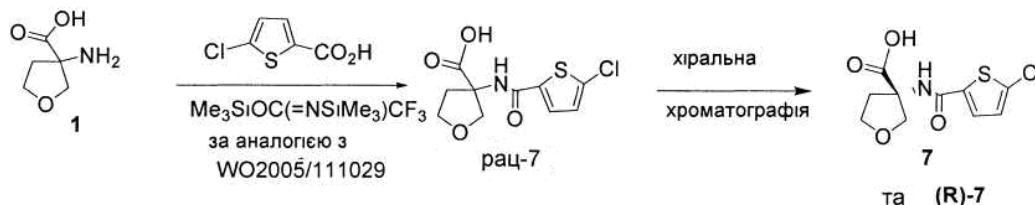
Суміш сполуки 5 (20 г, 85,1 ммоль), 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти (14,5 г, 89,4 ммоль),  $GOBT \cdot H_2O$  (13,8 г, 102 ммоль), ЕДК.HCl (19,6 г, 102,1 ммоль) і ДМФ (200 мл) охолоджували до 10-15 °C. Потім протягом 5 хв додавали TEA (17,8 мл) і суміш нагрівали до температури навко-

лишнього середовища й перемішували протягом 2 год. До суміші додавали EtOAc (200 мл) і воду (200 мл) і перемішували протягом 20 хв. Органічну фазу видаляли й водну фазу один раз екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл). Об'єднані органічні фази промивали за допомогою 200 мл 5 % розчину NaCl і сушили й концентрували й одержували сполуку 6 (29 г) з виходом 90 %.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,15-7,30 (m, 6H), 6,89 (br s, 1H), 4,42 (t,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,90-4,12 (m, 4H), 2,96 (t,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,29 (m, 1H).

Одержання (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (7):

Розчин сполуки 6 (40 г) в MeOH (200 мл) охолоджували до 10-15 °С, потім протягом 5 хв додавали 1 н. розчин NaOH (200 мл). Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й



Для розділення рацемічної сполуки на її відповідні енантіомери використовували стандартну аналітичну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL AD-H 250 мм×4,6 мм, елюючи 0,1 % розчином оцтової кислоти в суміші гексан(80 %)/EtOH(20 %). При швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 9,2 хв і 12,5 хв.

Альтернативно, розділення цього рацемата можна провести за допомогою ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL OJ-H, елюючи 0,1 % розчином оцтової кислоти в суміші гексан(80 %)/EtOH(20 %). При швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 6,05 хв і 8,07 хв відповідно.

Одержання (S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-3,7-діокса-1-азаспіро[4,4]нон-1-ен-4-ону (8)

50 мг (0,18 ммоль) (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти 7 перемішували в 45 мл ангідриду оцтової кислоти при 85 °С протягом 2 год. Реакційну суміш випарювали у вакуумі, залишок двічі переносили спочатку в толуол, потім у дихлорметан і повністю концентрували за допомогою випарювання. Неочищену цільову сполуку без додаткового очищення безпосередньо вводили в реакцію.

Одержання бензил-3-трет-бutoксикарбоніламінотетрагідрофуран-3-карбоксилату (9):

Суміш 7,0 г 3-трет-бutoксикарбоніламінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, 80 мл ДМФ і 4,6 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  перемішували протягом 15 хв, потім по краплях додавали 3,6 мл бензилброміду й суміш перемішували протягом 3 днів. Суміш фільтрували й рідку фазу концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і суміш промивали во-

перемішували протягом 30 хв. Суміш концентрували для вилучення більшої частини MeOH і додавали МТБЕ (200 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Органічну фазу видаляли й водну фазу один раз промивали за допомогою 200 мл МТБЕ. Водний шар охолоджували до 0 °С і додавали 3 н. розчин HCl до pH = 2-3. Потім додавали 200 мл Me-ТГФ і 18 г NaCl і суміш перемішували протягом 10 хв. Водну фазу один раз екстрагували за допомогою 100 мл Me-ТГФ. Об'єднану органічну фазу концентрували й додавали 100 мл гептану. Завись фільтрували й мокрий залишок промивали гептаном (50 мл×2) і сушили й одержували сполуку 7 (23,3 г) з виходом 99 %.

Рацемічна сполука 7 також може бути одержана за методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 1е:

дою й насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі й одержували цільову сполуку з виходом 58 %.

Одержання бензил-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоксилату (10):

Суміш 5,2 г бензил-3-трет-бutoксикарбоніламінотетрагідрофуран-3-карбоксилату, 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 20 мл ТФК перемішували протягом 3 год. і концентрували в вакуумі й одержували цільову сполуку з кількісним виходом.

Одержання бензилового ефіру 3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти 11 і розділення енантіомерів (S-12 і R-12):

1,59 г (9,8 ммоль) 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти розчиняли в 30 мл ДМФ і перемішували з 3,61 г (10,7 ммоль) бензил-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоксилату, 3,46 г (10,8 ммоль) TBUTU і 4,3 мл (39 ммоль) NMM при кімнатній температурі протягом 20 год. Потім суміш випарювали й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол від 100:0 до 94:6).

Вихід: кількісний

Значення  $R_f$ : 0,59 (силікагель; дихлорметан/етанол = 9:1)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$  (365,83)

Мас-спектр:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 366/368$  (ізотопи хлору)

Для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери (S-12 і R-12) використовували стандартну аналітичну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL IA, 250 мм×4,6 мм, елюючи сумішшю EtOH(2 %)/ $\text{CHCl}_3$ (20 %)/гексан (68 %). При швидкості потоку 1 мл/хв, часи утримання для енантіомерів становили 12,3 хв і 20,7 хв.

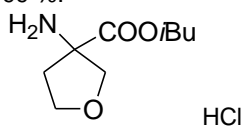
Альтернативно, розділення цього рацемату можна провести за допомогою надкритичної рі-



динної хроматографії з хіральною колонкою DAICEL IA, елюючи сумішшю EtOH(15 %)/CHCl<sub>3</sub>(10 %)/надкритичний CO<sub>2</sub>(75 %). При швидкості потоку 70 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 3,57 хв і 5,13 хв відповідно.

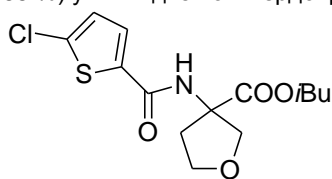
Одержання (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбоної кислоти (7):

До розчину бензилового ефіру (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбоної кислоти S-12 (5,8 г) в етанолі (100 мл) додавали 1 н. NaOH (63 мл). Суміш перемішували протягом 90 хв і концентрували у вакуумі. Додавали холодний 1 н. розчин HCl і суміш перемішували протягом ночі. Осад відфільтровували й сушили та одержували цільову сполуку з виходом 99 %.



Одержання гідрохлориду ізобутилового ефіру рац-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоної кислоти (13):

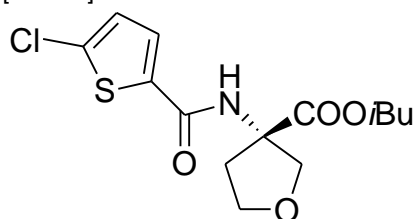
До суміші амінокислоти 1 (190,5 г, 1,45 моль) в 2-метил-1-пропанолі (1,9 л) при 0 °С протягом 20 хв по краплях додавали тіонілхлорид (211,6 мл, 2,0 екв.). Суміш нагрівали до 89 °С і витримували при 89 °С протягом 0,5 год., потім нагрівали до 108 °С і перемішували при цій температурі протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до КТ і концентрували для вилучення більшої частини 2-метил-1-пропанолу. Залишок обробляли трет-бутилметилмовим ефіром (1 л) і одержували суспензію і її перемішували при КТ протягом 0,5 год. Суміш фільтрували й відфільтрований осад двічі промивали трет-бутилметилмовим ефіром (0,2 л×2) і одержували цільову сіль 13 (287 г, 1,28 моль, 88 %) у вигляді білої твердої речовини.



Одержання ізобутилового ефіру рац-3-[(5-хлортіофен-2-карбоніл)-аміно]-тетрагідрофуран-3-карбоної кислоти (14):

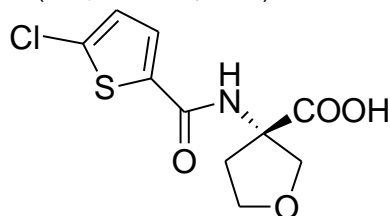
До суміші солі 13 (287 г, 1,28 моль), 5-хлортіофен-2-карбоної кислоти (219 г, 1,35 моль, 1,05 екв.), ГОБТ.Н<sub>2</sub>O (208 г, 1,54 моль, 1,2 екв.), і ЕДК.НCl (295 г, 1,54 моль, 1,2 екв.) у безводному ДМФ при 0 °С протягом 10 хв додавали триетиламін. Суміші давали нагрітиса до КТ і її перемішували протягом 3 год. Додавали EtOAc (2 л) і воду (2 л) і водний шар видаляли. Потім шар EtOAc промивали водою (2 л) і 5 % розчином NaCl (2 л) і концентрували. Залишок пропускали через тонкий шар силікагелю (елюент: гексан/EtOAc 4:1 → 1:1) і одержували цільовий амід 14 (335 г, 1,01 моль, 82 %) у вигляді масла. 14: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ = 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,26 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,90-

4,08 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 0,90 (d, 4,04 (m, J=6,8 Гц, 6H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц) δ = 172,1, 163,5, 161,6, 136,7, 136,0, 128,3, 127,1, 76,2, 72,0, 67,9, 66,0, 60,5, 37,4, 27,7, 19,0; ІЕР-МС (іонізація електророзпиленням-масс-спектрометрія): m/z 332 [M+H]<sup>+</sup>, 685 [2M+Na]<sup>+</sup>.



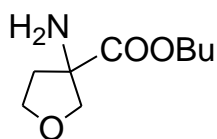
Одержання ізобутилового ефіру (S)-3-[(5-хлортіофен-2-карбоніл)-аміно]-тетрагідрофуран-3-карбоної кислоти (15):

До 0,1 М розчину фосфатного буферу (pH = 6,7, Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O: 100,5 г, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 80,8 г, H<sub>2</sub>O: 6,55 л) при КТ додавали алкалазу (564 мл, > 0,75 Од/мл, 2 Од/моль) і рацемічний складний ефір 14 (70 г, 0,211 моль) в ацетоні (3,275 л). Значення pH одержаної суміші становило приблизно 7,30. Суміш перемішували при КТ доти, поки ЕН (енантіомерний надлишок) ефіру, який залишився, за даними хіральної ВЕРХ не дорівнював 93 % (приблизно 30 год.). Додавали EtOAc (2 л) і потім водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (1 л). Об'єднаний шар, який містить EtOAc, концентрували, пропускали через шар силікагелю (гексан: EtOAc=1:1) і одержували оптично збагачений ефір 15 (28 г, ЕН 25 %, 93 %).



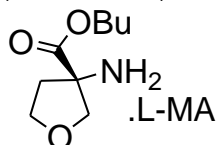
Одержання (S)-3-[(5-хлортіофен-2-карбоніл)-аміно]-тетрагідрофуран-3-карбоної кислоти [(S)-7]:

Оптично збагачений ефір 15 (43,5 г, 0,131 моль) розчиняли в MeOH (400 мл). До розчину при 0 °С додавали 1 н. розчин NaOH (400 мл) і одержану суміш перемішували при КТ протягом 0,5 год. Потім суміш концентрували для вилучення більшої частини метанолу. Одержаний водний розчин один раз промивали трет-бутилметилмовим ефіром (200 мл) і потім при 0 °С нейтралізували 3 н. розчином HCl до pH = 1-2. Суміш насичували шляхом додавання твердого NaCl і екстрагували за допомогою Me-ТГФ (500 мл). Шар, який містить Me-ТГФ, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували й одержували неочищену сполуку, кислоту (S)-7, у вигляді білої твердої речовини. Потім тверду речовину три рази перекристалізовували з води (40 мл гарячої води/г) і одержували цільову кислоту з ЕН 99,5 % (21 г, 48 %). (S)-7: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-D<sub>6</sub>, 400 МГц) δ = 12,75 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,77 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,12 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,92 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,84 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,35 (m, 2H).



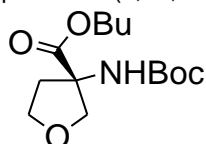
Одержання бутилового ефіру рац-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (16):

До суміші амінокислоти 1 (10 г, 76 ммоль) і н-бутанолу (100 мл) при 0 °С протягом 10 хв додавали  $\text{SOCl}_2$  (18,2 г, 153 ммоль, 2 екв.). Суміш нагрівали до 110 °С протягом 10 хв і перемішували при цій температурі протягом 4 год. Після охолодження до КТ суміш концентрували для вилучення н-бутанолу й додавали Ме-ТГФ (100 мл). До суміші обережно додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) і одержану суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. Органічний шар відокремлювали й водний шар промивали за допомогою Ме-ТГФ (50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 3 % розчином  $\text{NaCl}$  (50 мл) і концентрували й одержували неочищений бутиловий ефір 16 у вигляді масла (14,3 г, 99,4 %).



Одержання бутилового ефіру (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (S)-мигдальна кислота (17):

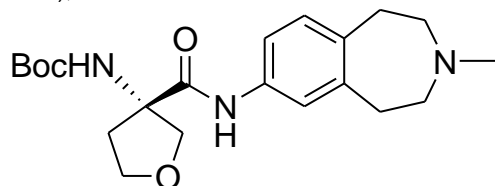
Бутиловий ефір (16, 10 г, 0,053 моль) і 50 мл  $\text{MeCN}$  розчиняли в реакторі об'ємом 250 мл. Додавали (S)-мигдальну кислоту (4,88 г, 0,032 моль, 0,6 екв.), потім додавали ще 60 мл  $\text{MeCN}$ . Суміш нагрівали до 70 °С і потім прозорий розчин охолоджували до 20 °С протягом 12 год. і витримували при 20 °С протягом 1 год. Завись фільтрували й маточний розчин поміщали назад у реактор для промивання. Відфільтрований осад промивали за допомогою МТБЕ (20 мл×2) і сушили у вакуумі й одержували 7,8 г солі з ДН 90 % (43 %). 7,5 г Солі (ДН 90 %) поміщали в реактор об'ємом 250 мл, потім додавали  $\text{MeCN}$  (90 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (0,9 мл). Суміш нагрівали до 70 °С і потім прозорий розчин охолоджували до 0 °С протягом 12 год. і витримували при 0 °С протягом 1 год. Завись фільтрували й мокрий залишок промивали за допомогою холодного МТБЕ (20 мл×2, 0-5 °С) і сушили у вакуумі й одержували сполуку 17 у вигляді білої кристалічної речовини (6,5 г, ЕН 99,0 %, 87 %).



Одержання бутилового ефіру (S)-3-трет-бутоксикарбоніламінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (18):

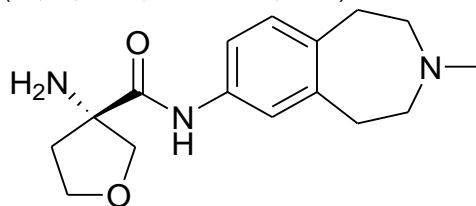
Сіль 17 (33,9 г, 100 ммоль) розчиняли в Ме-ТГФ (150 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл). До суміші при КТ порціями додавали твердий  $\text{NaHCO}_3$  (12,6 г, 150 ммоль) і суміш перемішували при КТ до закінчення

виділення газу. Органічні фази відокремлювали й водний шар промивали за допомогою Ме-ТГФ (50 мл). Об'єднані фази Ме-ТГФ промивали 3 % розчином  $\text{NaCl}$  (100 мл) і концентрували до об'єму, що дорівнює 100 мл. До суміші однією порцією додавали  $\text{Boc}_2\text{O}$  (21,8 г, 10 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °С і перемішували при цій температурі протягом 2 год. Після охолодження до КТ суміш промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) і розсоллом (100 мл) і концентрували й одержували неочищену сполуку 18 у вигляді масла (27,3 г, 95 %).



Одержання трет-бутилового ефіру [(S)-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепін-7-ілкарбамоїл)-тетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти (19):

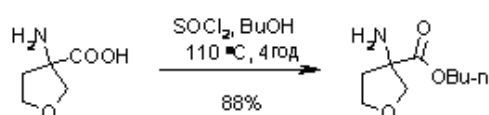
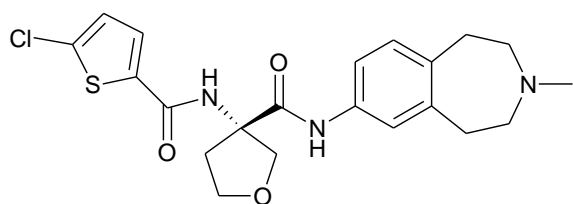
До розчину сполуки 18 (6,1 г, 34,8 ммоль) і 3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепін-7-іламіну (10 г, 34,8 ммоль) у ТГФ (100 мл) при -10 °С протягом 10 хв по краплях додавали  $\text{LHMDS}$  (87 мл, 1,0 М у ТГФ, 2,5 екв.). Суміш нагрівали до 0 °С протягом 1 год. і за протіканням реакції стежили за допомогою ВЕРХ. Для зупинки реакції при ~0 °С додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) і потім суміш розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Водний шар відокремлювали й один раз екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (50 мл) і концентрували. Світло-жовту тверду речовину перекристалізовували при 0 °С з ІПС (85 мл) і одержували сполуку 19 у вигляді білої твердої речовини (11,5 г, 85 %, чистота 98,3 А%).



2HCl

Одержання гідрохлориду (3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепін-7-іл)-аміду (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (20):

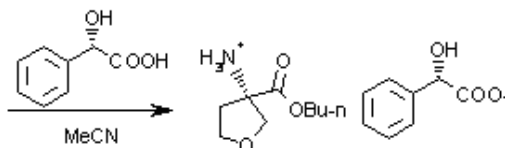
До розчину сполуки 19 (2,00 г) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) при температурі навколишнього середовища додавали суміш  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (~9 н., 10 мл). Одержаний прозорий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. і потім концентрували й одержували білу тверду речовину. Додавали  $\text{MeOH}$  (5 мл) і МТБЕ (30 мл) і завись перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Завись фільтрували, промивали за допомогою МТБЕ (5 мл) і сушили при зниженому тиску й одержували сіль 20 у вигляді білої твердої речовини (1,8 г, 96 %, чистота >99 %).



3-Амінотетрагідрофуран-3-карбонову кислоту (75 г, 0,572 моль) і 750 мл н-бутанолу поміщали в реакційну колбу об'ємом 2 л. Одержану суспензію при перемішуванні охолоджували приблизно до 3 °С. До суспензії при перемішуванні обережно протягом 25 хв додавали  $\text{SOCl}_2$  (131,6 г, 1,144 моль) (екзотермічна реакція). По закінченні додавання одержану суміш нагрівали до 110 °С протягом 1 год., під час нагрівання відбувалося виділення газоподібного  $\text{HCl}$ , що ставало інтенсивним, коли температура становила більше 100 °С. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 4 год.

Після завершення реакції за даними РХ/МС (рідинна хроматографія/мас-спектрометрія) суміш охолоджували до ~70 °С. З реакційної суміші відганяли розчинник до мінімального об'єму (~200 мл), підтримуючи температуру на рівні 70-75 °С при тиску 95-100 мбар. Збирали приблизно 460 г суміші розчинники/ $\text{SOCl}_2$ . Концентровану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали 2-метилтетрагідрофуран (Ме-ТГФ) (600 мл). При інтенсивному перемішуванні порціями обережно додавали 8 % розчин  $\text{NaHCO}_3$  (750 мл). У процесі додавання відбувалося виділення  $\text{CO}_2$ . Одержану суміш перемішували протягом 15 хв і потім фази витримували протягом 15 хв. Фази розділяли й потім водну фазу перемішували ще з 400 мл Ме-ТГФ протягом 15 хв. Після витримання суміші протягом 15 хв органічний шар відокремлювали й поєднували з першим органічним екстрактом. До об'єднаних органічних екстрактів додавали 3 % розчин  $\text{NaCl}$  (375 мл) і суміш перемішували протягом 15 хв і потім її витримували протягом 15 хв. Водний шар (~1055 г) видаляли. З органічного розчину відганяли розчинник до мінімального об'єму (~250 мл). Однією порцією додавали  $\text{MeCN}$  (1000 мл) і з одержаного розчину відганяли розчинник до мінімального об'єму (~250 мл). Збирали приблизно 800 г розчинників. Аналіз концентрованого продукту за допомогою ЯМР показав, що було одержано 94,0 г цільового рацемічного н-бутилового ефіру (88 %).

Одержання н-бутилового ефіру (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоної кислоти шляхом хімічного розділення за допомогою L-мигдальної кислоти



42%, 86% ДН

#### Хімічне розділення

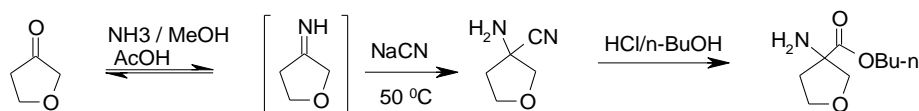
До концентрованого рацемічного н-бутилового ефіру додавали  $\text{MeCN}$  (1125 мл). На цій стадії слід проводити аналіз за допомогою ГХ (газова хроматографія), стежачи за тим, щоб вміст Ме-ТГФ становив < 5 %. Якщо кількість Ме-ТГФ становить >5 %, то слід повторити відгін розчинника й додавання 1125 мл  $\text{MeCN}$ .

До розчину ефіру при перемішуванні однією порцією додавали L-мигдальну кислоту (60,9 г, 0,4 моль) і одержували білу тверду речовину. Суміш нагрівали до 70 °С і витримували при цій температурі протягом 30 хв і одержували прозорий розчин. Розчин охолоджували при 20 °С протягом 12 год. і потім витримували при 20 °С протягом 1 год. Одержану суспензію фільтрували. Для промивання реакційної колби в неї поміщали маточний розчин. Відфільтрований осад двічі промивали за допомогою МТБЕ (200 мл×2) і одержану тверду речовину сушили при ~50 °С протягом 3 год. із використанням лабораторної вакуумної лінії. Сіль н-бутилового ефіру (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоної кислоти з L-мигдальною кислотою (82,0 г, 42 %) одержували у вигляді білої твердої речовини з ДН 86 %.

#### Методика збагачення

Ефір з ДН 86 % (82 г) поміщали в колбу об'ємом 2 л в атмосфері  $\text{N}_2$  і суспендували в 980 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$ , і 19,7 мл води. Для розчинення солі суміш нагрівали приблизно до 70 °С і одержували прозорий розчин. Розчин витримували при 70 °С протягом 30 хв і потім охолоджували до температури, що дорівнює від 20 °С до 23 °С, протягом 12 год. Одержану суспензію фільтрували й мокрий відфільтрований осад двічі промивали за допомогою 150 мл МТБЕ. Продукт сушили при 50 °С при зниженому тиску й одержували 66 г (вихід 81 %) н-бутилового ефіру (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоної кислоти сіль L-мигдальної кислоти з ДН 99 %.

Одержання н-бутилового ефіру (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоної кислоти шляхом хімічного розділення за допомогою L-мигдальної кислоти



До розчину дигідрофуран-3-ону (10,0 г, 116,2 ммоль) в MeOH (50 мл) при температурі навколишнього середовища додавали 7 н. розчин  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (33 мл). Суміш охолоджували до 0 °С і протягом 5 хв додавали 7,66 г  $\text{AcOH}$ , підтримуючи температуру на рівні не вище 25 °С. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хв і однією порцією додавали 5,64 г  $\text{NaCN}$ . Суміш нагрівали до 50 °С, перемішували протягом 2 год. і потім концентрували для вилучення MeOH і аміаку. До концентрованої суміші додавали  $\text{EtOAc}$  (40 мл) і потім суміш перемішували протягом 15 хв. Завись фільтрували й мокрий залишок двічі промивали за допомогою 20 мл  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані фільтрати, які містять цільовий 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонітрил, концентрували й до залишку додавали 20 мл  $n\text{-BuOH}$ . Одержану суміш охолоджували до 0 °С і потім додавали 100 мл 5,5 н. розчину  $\text{HCl}$  у  $n\text{-BuOH}$ . Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 год.

Суміш охолоджували до 0 °С і додавали 20 мл води. Потім суміш концентрували для вилучення більшої частини  $n\text{-BuOH}$ . До залишку додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  до  $\text{pH} > 7$  і одержану суміш двічі екстрагували за допомогою 200 мл 2-метилтетрагідрофурану. Органічні екстракти один раз промивали розсолон (80 мл) і потім концентрували й одержували 18,3 г цільової сполуки (загальний вихід 85 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , част./млн): 2,02 (s, 2H), 2,09-2,15 (m, 1H), 2,43-2,50 (m, 1H), 3,75-3,78 (d,  $J=9,04$ , 1H), 3,98-4,08 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , част./млн) 40,80, 54,03, 67,51, 78,72, 122,63.

Хімічне розділення

До концентрованого рацемічного  $n$ -бутилового ефіру додавали MeCN (1125 мл). На цій стадії слід проводити аналіз за допомогою ГХ (газова хрома-

тографія), стежачи за тим, щоб вміст Ме-ТГФ становив <5 %. Якщо кількість Ме-ТГФ становить >5 %, то слід повторити відгін розчинника й додавання 1125 мл MeCN.

До розчину ефіру при перемішуванні однією порцією додавали  $L$ -мигдальну кислоту (60,9 г, 0,4 моль) і одержували білу тверду речовину. Суміш нагрівали до 70 °С і витримували при цій температурі протягом 30 хв і одержували прозорий розчин. Розчин охолоджували до 20 °С протягом 12 год. і потім витримували при 20 °С протягом 1 год. Одержану суспензію фільтрували. Для промивання реакційної колби в неї поміщали маточний розчин. Відфільтрований осад двічі промивали за допомогою МТБЕ (200 мл $\times$ 2) і одержану тверду речовину сушили при ~50 °С протягом 3 год. із використанням лабораторної вакуумної лінії.  $n$ -Бутиловий ефір (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонної кислоти сіль  $L$ -мигдальної кислоти (82,0 г, 42 %) одержували у вигляді білої твердої речовини з ДН 86 %.

Методика збагачення

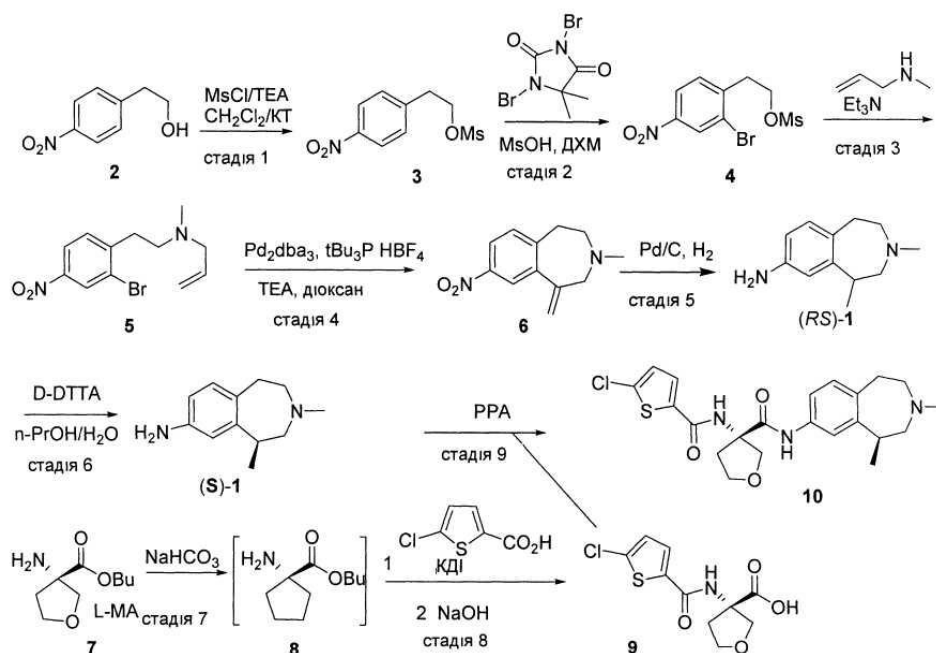
Ефір з ДН 86 % (82 г) поміщали в колбу об'ємом 2 л в атмосфері  $\text{N}_2$  і суспендували в 980 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$ , і 19,7 мл води. Для розчинення солі суміш нагрівали приблизно до 70 °С і одержували прозорий розчин. Розчин витримували при 70 °С протягом 30 хв і потім охолоджували до температури, що дорівнює від 20 °С до 23 °С, протягом 12 год. Одержану суспензію фільтрували й мокрий відфільтрований осад двічі промивали за допомогою 150 мл МТБЕ. Продукт сушили при 50 °С при зниженому тиску й одержували 66 г (вихід 81 %) солі  $n$ -бутилового ефіру (S)-3-амінотетрагідрофуран-3-карбонної кислоти з  $L$ -мигдальною кислоту з ДН 99 %.

Альтернативно, як показано в наведеній нижче таблиці, використовували різні спирти (ROH).

№	Спирт (ROH)	Умови	Вихід складних ефірів
1	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{H}_2\text{SO}_4$ , 90 °С, 6 год.	10 %
2	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{H}_2\text{SO}_4$ , $\text{CuI}$ , 90 °С, 6 год.	9 %
3	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{TsOH}$ , 90 °С, 6 год.	~39 %
4	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{TsOH}$ , $\text{CuI}$ , 90 °С, 6 год.	~39 %
5	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Концентрована $\text{HCl}$ , 75 °С, 3 год.	15 %
6	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2 н. $\text{HCl}$ , КТ, 18 год.	слідові кількості
7	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	6 н. $\text{HCl}$ , КТ, 2 год.	~30 %
8	MeOH	9 н. $\text{HCl}$ , КТ, 18 год.	Вихід продукту не визначали з допомогою РХ
9	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	~7 н. $\text{HCl}$ , КТ, 18 год.	~33 %
10	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	~6 н. $\text{HCl}$ , КТ, 18 год.	~9 %
11	$n\text{-BuOH}$	~2 н. $\text{HCl}$ , 50 °С, 2 год.	~15 %
12	$n\text{-BuOH}$	~9 н. $\text{HCl}$ , КТ, 18 год.	~70 %
13	$n\text{-BuOH}$	~9 н. $\text{HCl}$ , КТ, 18 год.	~73 %
14	ізо-BuOH	~9 н. $\text{HCl}$ , КТ, 18 год.	~69 %

Одержання ((S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)-аміду (S)-3-[(5-

хлортіофен-2-карбоніл)-аміно]-тетрагідрофуран-3-карбонної кислоти



Розділення (RS)-1 для одержання (S)-1:

У колбу з кожухом об'ємом 2 л, оснащену холодильником і механічною мішалкою, поміщали неочищений (RS)-1 (84 г), *n*-PrOH (840 мл) і D-DTTA (122 г). Суміш нагрівали до 60 °C і потім додавали воду (252 мл). Потім суміш кип'ятили зі зворотним холодильником і одержували прозорий розчин. Після перемішування при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ~ 0,5 год. суміш охолоджували до температури навколишнього середовища протягом 2 год. і потім охолоджували до 0 °C протягом 0,5 год. і витримували при 0 °C протягом 1 год. Завісь фільтрували й промивали холодним розчинником і одержували сіль (101 г) з виходом 39 % і ДН 95 %.

Потім сіль перекристалізовували із суміші *n*-PrOH/вода (800 мл/200 мл) і одержували (S)-1 (95 г) з ДН > 99 % і загальним виходом 37 %.

Одержання сполуки 4 із сполуки 2:

У реакційну колбу об'ємом 2 л при 20-25 °C поміщали 2-(4-нітрофеніл)етанол 2 (150 г, 0,882 моль), дихлорметан (1 л) і метансульфонілхлорид (75,8 мл, 0,971 моль, 1,1 екв.). Суміш охолоджували до -10 °C і потім повільно протягом 2 год. додавали триетиламін (107 г, 1,06 моль, 1,2 екв.), підтримуючи внутрішню температуру на рівні < 5 °C. Потім суміш нагрівали до 25 °C і перемішували при цій температурі протягом 1,5 год. Однією порцією додавали ще MsCl (4 мл, 0,05 екв.). Потім суміш перемішували при 20-25 °C протягом 1 год. Додавали 1 н. розчин HCl (800 мл) і суміш перемішували при 20-25 °C протягом 10 хв. Органічний шар відокремлювали й водний шар видаляли. Органічну фазу промивали 5 % розчином NaCl (500 мл) і концентрували до об'єму, що дорівнює приблизно 800 мл. До розчину однією порцією додавали метансульфонову кислоту (285 мл, 4,41 моль, 5 екв.), потім декількома порціями протягом 5 хв додавали 1,3-дибром-5,5-гідантоїн (151 г, 0,53 моль, 0,6 екв.). Суміш перемішували при 25-32 °C

протягом 2 год. Додавали ще 1,3-дибром-5,5-гідантоїн (25 г, 0,09 моль, 0,1 екв.) і потім суміш перемішували при 25-30 °C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і обережно протягом 30 хв додавали воду (800 мл), підтримуючи температуру на рівні < 35 °C. Органічну фазу відокремлювали й послідовно промивали за допомогою 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 мл), 3 % NaHCO<sub>3</sub> (500 мл), 5 % NaCl (500 мл) і концентрували й одержували неочищену сполуку 4 у вигляді масла, яке безпосередньо використовували на наступній стадії.

Одержання сполуки 5 шляхом амінування:

До розчину TEA (180 мл) і метиламіну (96,5 г) у ДМФ (250 мл) при 5 °C протягом 1 год. по краплях додавали розчин неочищеної сполуки 4 у ДМФ (200 мл), підтримуючи температуру на рівні < 15 °C. Суміш перемішували при 15-18 °C протягом 2 год., потім реакцію зупиняли за допомогою 3 % NaHCO<sub>3</sub> (1 л) і EtOAc (1 л). Органічну фазу відокремлювали й потім водну фазу один раз екстрагували за допомогою EtOAc (500 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон, концентрували до об'єму, що дорівнює приблизно 1 л, і охолоджували до 0-5 °C. Через розчин пропускали газоподібний HCl (~64,8 г) і одержували суспензію. Завісь фільтрували й мокрий залишок промивали за допомогою EtOAc (200 мл), сушили при 20-25 °C протягом 12 год. із використанням лабораторної вакуумної лінії й одержували цільовий хлорид сполуки 5 у вигляді білої твердої речовини (241 г, 0,75 моль, загальний вихід з 285 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,17 (m, 2H), 3,09 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Синтез сполуки 6 за допомогою реакції Хека:

В 3-горлу колбу об'ємом 2 л, оснащену механічною мішалкою й термометром, при кімнатній температурі в атмосфері аргону поміщали ариламін (85 г, 256 ммоль), діоксан (640 мл) і триетила-

мін (52 г, 511 моль, 2 екв.). Суміш дегазували за допомогою аргону протягом 15 хв, потім в атмосфері додавали  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (11,7 г) і  $\text{PtBu}_3\cdot\text{HBF}_4$  (7,4 г). Всю суміш ще раз дегазували при кімнатній температурі протягом 5 хв і потім її нагрівали до  $100^\circ\text{C}$  і перемішували при цій температурі в атмосфері аргону протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до  $\sim 50^\circ\text{C}$  і переганяли з використанням лабораторної вакуумної лінії для вилучення більшої частини діоксану й потім додавали  $\text{EtOAc}$  (0,8 л) і 3 % розчин  $\text{NaHCO}_3$  (0,5 л). Суміш фільтрували через шар діатомової землі для вилучення частинок паладію, які випали в осад. Органічну фазу відокремлювали й водну фазу один раз екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу промивали розсолom (0,4 л) і концентрували до об'єму, який дорівнює приблизно 0,5 л. При  $0^\circ\text{C}$  додавали 5-6 М розчин  $\text{HCl}$  в ІПС (56 мл) і одержану суспензію фільтрували. Мокрий залишок промивали й сушили й одержували хлорид сполуки 6 у вигляді жовтуватої твердої речовини (66 г, вихід 84 %, чистота 94 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,03 (dd,  $J=8,2$ , 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,37 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 5,35 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Одержання сполуки 9 з використанням КДІ як реагента сполучення:

До суспензії 5-хлортіофенкарбонової кислоти (25,7 г) в 100 мл EtOAc при 20-25 °С однією порцією протягом 10 хв додавали КДІ (24,85 г), при цьому відбувалося інтенсивне виділення газу. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали ДМАП (1,44 г), потім однією порцією додавали бутіловий ефір амінокислоти 8 (22 г) в EtOAc (150 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 год. і охолоджували до 0-5 °С. Додавали 3 н. розчин HCl (150 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Органічну фазу відокремлювали, промивали 5 % розчином NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) і 5 % розчином NaCl (50 мл). Органічну фазу концентрували до об'єму, який дорівнює ~ 50 мл і додавали MeOH (150 мл). Потім суміш концентрували до об'єму, що дорівнює ~ 100 мл.

До вищезазначеного розчину додавали 2 н. розчин NaOH (90 мл, 1,5 екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш переганяли для вилучення більшої частини MeOH і потім охолоджували до 0 °С. По краплях додавали 12 н. розчин HCl (~20 мл) для доведення значення рН до 1~2, підтримуючи внутрішню температуру на рівні <30 °С. Одержану суміш екстрагували за допомогою Me-ТГФ (200 мл), Органічний шар відокремлювали, промивали 5 % розчином NaCl (150 мл) і концентрували до об'єму ~100 мл. До залишку додавали гептан (100 мл) і одержува-

ли суспензію, яку фільтрували й одержували цільовий продукт 9 (31,3 г, вихід 96 %, чистота >98 %) у вигляді білої твердої речовини.

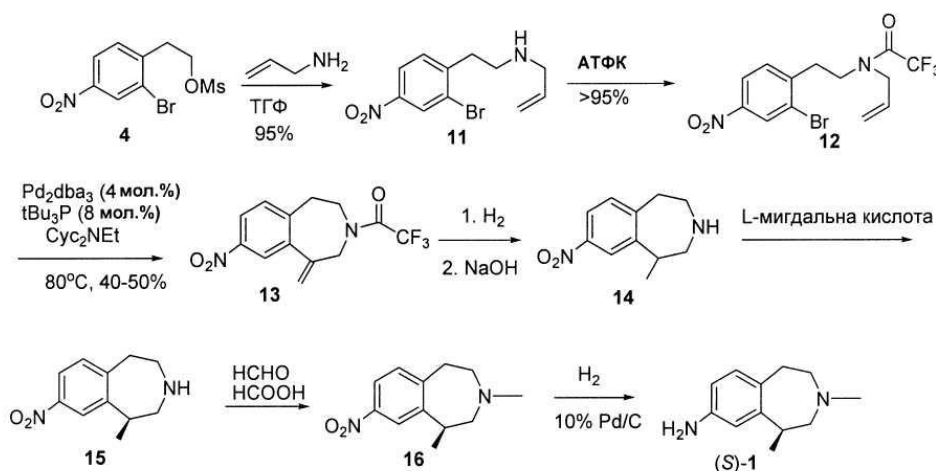
Одержання (S)-1 шляхом асиметричного гідрування гідрохлориду сполуки 6:

[Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (4,9 мг, 0,01 ммоль) і Walphos (13,16 мг, 0,02 ммоль) перемішували в 2 мл дегазованого MeOH протягом 10 хв, потім суміш переносили в розчин сполуки 6 (127 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. при тиску H<sub>2</sub>, який дорівнює 100 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>. ВЕРХ показала, що відбулося повне відновлення подвійного зв'язку. До суміші додавали 10 % Pd/C (10 мг). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. при тиску H<sub>2</sub>, що дорівнює 100 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, потім фільтрували й концентрували й одержували чисту сполуку (S)-1. Хіральна ВЕРХ показала ЕН 79 %.

Одержання сполуки 10:

Карбонову кислоту 9 (3,04 г, 11,0 ммоль, 1,05 екв.) розчиняли при кімнатній температурі в сухому ТГФ (50 мл), потім послідовно додавали TEA (5,11 мл, 36,8 ммоль, 3,5 екв.) і ангідрид пропілфосфінової кислоти в EtOAc (50 % мас/мас, 7,0 г, 6,48 мл, 11,0 ммоль, 1,05 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. До суміші при кімнатній температурі додавали анілін (S)-1 (2,0 г, 10,5 ммоль, 1,0 екв.) у ТГФ (10 мл). Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником. РХ показала, що утворилося 88 % продукту, а також 12 % змішаного ангідриду Реакцію зупиняли шляхом додавання 40 мл насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і потім суміш концентрували для вилучення більшої частини ТГФ. До залишку додавали Ме-ТГФ (40 мл). Органічну фазу відокремлювали й потім водний шар промивали за допомогою Ме-ТГФ (20 мл). Об'єднані екстракти в Ме-ТГФ промивали розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії (EtOAc/EtOH/ $\text{Et}_3\text{N}$ =2:1:0,06) і одержували цільовий продукт 10 (4,13 г, 9,2 ммоль, 83 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,34 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,19-4,31 (m, 2H), 4,15 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,19 (br, 1H), 3,03 (br, 1H), 2,75-2,95 (m, 3H), 2,71 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,33 (br, 2H), 1,38 (d, J=7,2 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  18,5, 35,4, 35,9, 47,6, 57,3, 64,3, 65,1, 68,1, 72,6, 117,7, 127,2, 127,7, 129,9, 135,7, 136,1, 137,4, 138,0, 146,2, 160,6, 171,7; ІЕР-МС: 448 [M+H].

Одержання (S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іламіну



Одержання сполук 11 і 12:

До розчину 4 (120 г, 370 ммоль) у сухому ДМФ (750 мл) при температурі навколишнього середовища додавали аліламін (127 г, 2220 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. ВЕРХ показала, що реакція завершилася. До реакційної суміші додавали  $\text{EtOAc}$  (500 мл) і воду (500 мл). Органічний шар відокремлювали й водний шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали розсолем ( $2 \times 250$  мл) і концентрували й одержували цільовий продукт 11 (103 г) з виходом 97 %.

До розчину 11 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 л) при  $0^\circ\text{C}$  протягом 0,5 год. додавали TEA (2 екв.) і АТФК (1,2 екв.). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і її перемішували протягом 3 год. Для зупинки реакції додавали воду (0,5 л) і потім одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Органічний шар відокремлювали й водний шар екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл). Об'єднаний шар  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  промивали водою (0,5 л), розсолем (0,5 л), потім концентрували й одержували цільовий продукт у вигляді коричневої твердої речовини (вихід 95 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), [7,44 (d,  $J=8,4$  Гц, інтенсивний); 7,40 (d,  $J=8,4$  Гц, слабкий); 1H], [5,82 (m, слабкий), 5,68 (m, інтенсивний); 1H], 5,20-5,32 (m, 2H), 3,92 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,62 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 3,18 (m, 2H).

Одержання сполуки 13:

До суміші арилброміду 12 (2,6 г, 6,82 ммоль, 1,0 екв.),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (250 мг, 0,273 ммоль, 0,04 екв.) і N-метилдициклогексиламіну (2,00 г, 10,23 ммоль, 1,5 екв.) у безводному діоксані (60 мл, 0,1 M) в атмосфері аргону додавали 10 % (мас./мас.)  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  у гексані (1,62 мл, 0,55 ммоль, 0,08 екв.). Суміш перемішували в атмосфері аргону при  $80^\circ\text{C}$  протягом 2 год. і потім охолоджували до кімнатної температури, реакцію зупиняли шляхом додавання води (40 мл) і  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Органічну фазу відокремлювали й водний шар один раз промивали за допомогою  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Об'єднаний шар  $\text{EtOAc}$  промивали водою (40 мл) і розсолем (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і очищали за допомогою колонкової хроматографії й одержували сполуку

13 (1,1 г, 3,77 ммоль, 54 %) у вигляді жовтої твердої речовини разом з 5-10 % 8-членного циклічного побічного продукту (два атропоізомери):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 5,40-5,60 (m, 2H), 4,48 (d,  $J=15,9$  Гц, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,15 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33,1, 35,22, 44,8, 46,2, 47,7, 50,4, 50,7, 114,9, 117,7, 118,7, 120,5, 122,3, 123,1, 123,4, 123,6, 123,7, 130,5, 130,6, 141,0, 141,4, 142,7, 143,2, 143,3, 143,9, 147,4.

Одержання сполуки 14:

В автоклав об'ємом 300 мл додавали каталізатор Вілкінсона  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (1,78 г, 1,92 ммоль, 0,04 екв.), потім розчин сполуки 18 (14,4 г, 48,0 ммоль, 1,0 екв.) у ТГФ (100 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. при тиску  $\text{H}_2$ , що дорівнює 30-40 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>. РХ показала на повне перетворення й не було виявлено слідів побічного продукту, який піддався подальшому відновленню. Примітка: Виявлено приблизно 10 % 8-членного циклічного побічного продукту, який утворився за реакцією Хека. Суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан  $\rightarrow$  гексан/ $\text{EtOAc}=3/1$ ) і одержували цільовий гідрований продукт у вигляді білої твердої речовини. До розчину гідрованого продукту в ТГФ (80 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали розчин  $\text{NaOH}$  (1,98 г, 49,6 ммоль) у воді (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. РХ показала, що гідроліз завершився. Суміш концентрували й залишок обробляли за допомогою Me-ТГФ (250 мл) і водою (100 мл). Шар Me-ТГФ відокремлювали й водний шар промивали за допомогою Me-ТГФ (100 мл). Об'єднаний шар Me-ТГФ промивали розсолем (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували й одержували неочищений продукт (8,9 г, 43,2 ммоль, вихід 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання сполуки 15:

Суміш рацемічного аміну 14 (8,0 г, 38,8 ммоль, 1 екв.) і L-мигдальної кислоти (4,43 г, 29,1 ммоль, 0,75 екв.) в ацетоні (90 мл) і воді (9 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником і одержували прозорий розчин. Суміш при перемішуванні охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  протягом 6 год. Одержану суспензію фільтрували й одержували енантіомерно збагачену

сіль із ЕН 58 % (7,0 г, вихід 50,4 %). Потім сіль 5 разів послідовно перекристалізовували із суміші етанол-вода й одержували сіль (2,5 г, вихід 18 %) з ЕН 97,0 %. Потім сіль обробляли 2 н. розчином NaOH (20 мл) і за допомогою Ме-ТГФ (50 мл). Шар Ме-ТГФ відокремлювали й водний шар екстрагували за допомогою Ме-ТГФ. Об'єднаний шар Ме-ТГФ промивали розсолем (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували й одержували сполуку 15 у вигляді жовтої кристалічної твердої речовини (1,44 г, 7,0 ммоль, ЕН: 97,0 %, вихід 18 %).

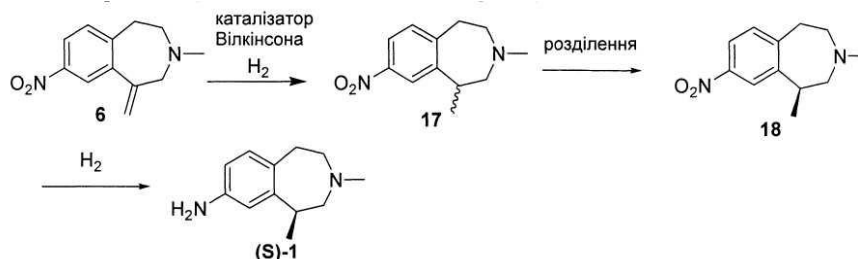
Одержання сполук 16 і (S)-1:

Проміжний продукт 15 (1,44 г, 7,0 ммоль) розчиняли в 10 мл НСООН. До суміші при кімнатній температурі додавали 37 % розчин НСНО (0,81 г, 37 % мас/мас, 10,5 ммоль). Суміш перемішували при 90 °С протягом 3 год. і концентрували й одержували жовтий масляподібний продукт. Залишок розбавляли за допомогою Ме-ТГФ (50 мл) і 2 н. NaOH (20 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім водний шар промивали за допомогою Ме-ТГФ і об'єднаний шар Ме-

ТГФ промивали розсолем і концентрували й одержували метиловану сполуку 16.

Зазначений вище залишок (1,8 г, 8,2 ммоль, ЕН 98,2 %) розчиняли в MeOH (20 мл) і додавали 10 % Pd/C (200 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. при тиску H<sub>2</sub>, що дорівнює 100 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, фільтрували для вилучення Pd/C і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [елюент: EtOAc(Et<sub>3</sub>N 0,06 об./об.)/ MeOH=100/0 → 50/50] і одержували анілін (S)-1 (1,57 г, 8,2 ммоль, 100 %, ЕН 98,2 %, ВЕРХ чистота 98,5 А%) у вигляді коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,82 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (dd, J=7,8, 2,2 Гц, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (br, 2H), 1,32 (d, J=7,3 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 19,2, 35,6, 47,9, 59,2, 66,0, 114,4, 114,6, 131,0, 132,3, 146,9, 147,0; ІЕР-МС: 191 [M+H].

Одержання (S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іламіну



Одержання сполуки 17:

До розчину олефіну 6 (200 мг, 0,92 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (34 мг, 0,037 ммоль, 0,04 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. при тиску H<sub>2</sub>, що дорівнює 30-40 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, потім концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії й одержували цільовий амін 17 у вигляді густого масла. 17: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,22 (m, 1H),

2,80-3,10 (m, 2H), 2,89 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,30 (m, 2H), 1,44 (d, J=7,2 Гц, 3H).

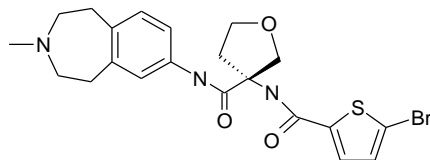
Одержання сполуки 18:

Аналогічну методику використовували для розділення (RS)-1 з використанням DTTA.

С) Приклади:

Приклад 1

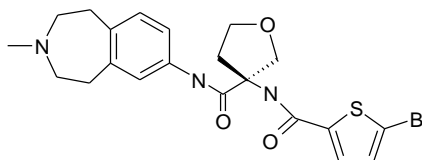
Амід (R)- і (S)-3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



(a) 7-Нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін

8,4 г (29,0 ммоль) 3-трифторацетил-7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну суспендували в атмосфері азоту в 80 мл метанолу й поєднували з 5 мл розчину NaOH (50 %) і перемішували при 70 °С протягом 2 год.

Метанол відганяли з використанням роторного випарника, залишок поєднували з водою й екстрагували трет-бутиловим ефіром. Органічну фазу промивали розчином NaOH (50 %) і насиченим



розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію й випарювали досуха у вакуумі.

Вихід: 5,1 г (91 %)

Значення R<sub>f</sub>: 0,28 (оксид алюмінію; дихлорметан/етанол = 95:5)

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (192,22)

Мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup> = 193

(b) 3-Метил-7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін

5,0 г (26,0 ммоль) 7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну при кімнатній температурі вводили в суміш 9,8 мл мурашиної кислоти з 15,5 мл



водного розчину формаліну (37 %) і перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш підлугували розчином NaOH (50 %) при охолодженні на бані з льодом і екстрагували трет-бутилметилмовим ефіром. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію й випарювали досуха у вакуумі.

Вихід: 4,8 г (90 %)

Значення  $R_f$ : 0,65 (оксид алюмінію; дихлорметан/етанол = 95:5)

$C_{11}H_{14}N_2O_2$  (206,24)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 207$

(с) 3-Метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепін-7-іламін

4,8 г (23,2 ммоль) 3-метил-7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепіну розчиняли в 45 мл метанолу й поєднували з 400 мг 10 % Pd/C. Суміш гідрували в реакторі Парра протягом 5 год. при кімнатній температурі й тиску водню, що дорівнює 3 бар. Каталізатор відфільтровували й фільтрат випарювали вакуумі.

Вихід: 3,9 г (96 %)

Значення  $R_f$ : 0,36 (оксид алюмінію; дихлорметан/етанол = 98:2)

$C_{11}H_{16}N_2$  (176,26)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 177$

(d) Гідрохлорид 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

3,5 г (15,1 ммоль) 3-трет-

бутоксикарбоніламінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти розчиняли в 150 мл 1 М хлористоводневої кислоти й перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім реакційну суміш ліофілізували.

Вихід: 2,5 г (100 %)

$C_5H_9NO_3 \cdot HCl$  (167,59)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 132$

(e) 3-[(5-Бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонова кислота

3,1 г (14,9 ммоль) 5-бромтіофен-2-карбонової кислоти в 50 мл дихлорметану при перемішуванні при кімнатній температурі поєднували з 5,4 мл (74,6 ммоль) тіонілхлориду й перемішували протягом 3,5 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш випарювали досуха.

2,5 г (14,9 ммоль) гідрохлориду 3-амінотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти розчиняли в 2,0 мл (14,9 ммоль) ТЕА й 150 мл ацетонітрилу й при перемішуванні поєднували з 5,9 мл (22,4 ммоль) N, O-біс-(триметилсиліл)-трифторацетаміду й суміш перемішували протя-

гом 4 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш поєднували з 4,1 мл (29,8 ммоль) ТЕА й розчином приготовленого хлорангідриду кислоти в 50 мл ацетонітрилу, перемішували протягом 15 хв при кип'ятінні зі зворотним холодильником і потім повільно охолоджували до кімнатної температури. Потім суміш випарювали досуха у вакуумі, залишок поєднували з водою й 2 г розчином карбонату натрію й промивали діетиловим ефіром. Значення pH водної фази доводили до 1 за допомогою 20 мл концентрованої хлористоводневої кислоти, осад відфільтровували з відсмоктуванням і сушили при 50 °С у вакуумній сушильній шафі.

Вихід: 3,6 г (75 %)

$C_{10}H_{10}BrNO_4S$  (320,16)

Мас-спектр:  $(M-H)^- = 318/320$  (ізотопи бром)

(f) Амід 3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

700,0 мг (2,19 ммоль) 3-[(5-бромтіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти при перемішуванні при кімнатній температурі поєднували з 890,0 мг (2,34 ммоль) HATU і 601,0 мг (5,47 ммоль) NMM в 10 мл ДМФ і суміш перемішували протягом 10 хв. Потім додавали 385,0 мг (2,19 ммоль) 3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепін-7-іламіну й суміш перемішували при 65 °С протягом ночі. Реакційну суміш поєднували з водою й насиченим розчином гідрокарбонату натрію, осад відфільтровували й очищали за допомогою хроматографії на оксиді алюмінію (елюент: дихлорметан/етанол від 100:0 до 98:2).

Вихід: 850,0 мг (81 %)

Значення  $R_f$ : 0,62 (оксид алюмінію; дихлорметан/етанол = 95:5)

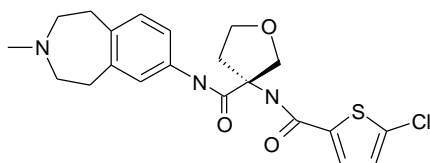
$C_{21}H_{24}BrN_3O_3S$  (478,40)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 478/480$  (ізотопи бром)

Для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери використовували стандартну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL AD-H 250 мм×4,6 мм, елюючи сумішшю (0,2 % діетиламін у гексані)/ізопропанол 70/30. При швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 13,6 хв і 16,4 хв.

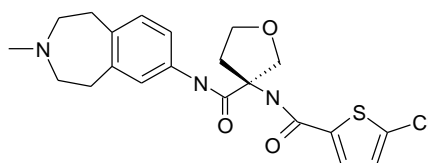
Приклад 2

Амід (R)- і (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



(a) Бензил-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбоксилат

1,59 г (9,8 ммоль) 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти розчиняли в 30 мл ДМФ і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. із 3,61 г (10,7 ммоль) бензил-3-амінотетрагідрофуран-3-карбоксилату, 3,46 г (10,8 ммоль) TBUTU і 4,3 мл



(39 ммоль) NMM. Потім суміш випарювали й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол від 100:0 до 94:6).

Вихід: кількісний

Значення  $R_f$ : 0,59 (силікагель; дихлорметан/етанол = 9:1)

$C_{17}H_{16}ClNO_4S$  (365,83)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 366/368$  (ізотопи хлору)  
(b) 3-[(5-Хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонова кислота

3,6 г (9,8 ммоль) бензил-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбоксилату розчиняли в 60 мл етанолу й поєднували з 39,1 мл (39,1 ммоль) 1 г водного розчину гідроксиду натрію й перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Після випарювання у вакуумі залишок поєднували з 1 г водним розчином хлористоводневої кислоти при охолодженні в бані з льодом, осад відфільтровували з відсмоктуванням і сушили при 60 °C у вакуумній сушильній шафі.

Вихід: 2,5 г (91 %)

Значення  $R_f$ : 0,13 (силікагель; дихлорметан/етанол 9:1)

$C_{10}H_{10}ClNO_4S$  (275,71)

Мас-спектр:  $(M-H)^- = 274/276$  (ізотопи хлору)

(c) Амід 3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

Одержували аналогічно одержанню сполуки прикладу 2(a) з 3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та 3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іламіну з TBUT і TEA в ТГФ при кімнатній температурі з наступним очищенням за допомогою хроматографії на оксиді алюмінію (елюент: дихлорметан/етанол від 100:0 до 97:3).

Вихід: 67 %

Значення  $R_f$ : 0,63 (оксид алюмінію; дихлорметан/етанол = 95:5)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$  (433,95)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 434/436$  (ізотопи хлору)

Для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери використовували стандартну аналітичну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL IA 250 мм×4,6 мм, елюючи за допомогою EtOH. При швидкості потоку 0,5 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 13,10 хв і 16,30 хв.

Альтернативно, для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери використовували стандартну аналітичну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL AD-H 250 мм×4,6 мм, елюючи сумішшю (0,2 % циклогексиламін у гексані)/ізопропанол 70/30. При швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 12,8 хв і 15,2 хв

d) Амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти також одержували за наступною методикою:

До суміші 1,08 г (6,13 ммоль) сполуки 7 і 1,86 г (6,75 ммоль) 3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іламіну в 50 мл ТГФ додавали 2,98 мл TEA й 4,7 мл циклічного ангідриду 1-пропільфосфонові кислоти (50 % в EtOAc). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год., розчинники видаляли у вакуумі й неочищену суміш очищали за допомогою хроматографії (методика А) і одержували цільову сполуку з виходом 89 %.

Або за наступною методикою:

До розчину 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти в MeCN (0,1 г, 0,615 ммоль) однією порцією додавали TsCl (0,106 г, 0,554 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °C, потім повільно додавали NMM (0,38 мл, 310 мг, 3,08 ммоль, 5 екв.) і суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 3 год., потім нагрівали до 50 °C протягом 0,5 год. За протіканням реакції стежили за допомогою ВЕРХ і на її закінчення вказувало зникнення TsCl (<1 % площі). Додавали сіль 20 (0,141 г, 0,388 ммоль, KF ~1 %) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. і потім концентрували для вилучення MeCN. Додавали EtOAc (50 мл) і насичений розчин  $NaHCO_3$  (50 мл) і суміш перемішували при КТ протягом 15 хв. Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$  (50 мл) і розсолем (50 мл) і концентрували й одержували цільову сполуку (S)-2 у вигляді білої твердої речовини (75 % за даними аналізу за допомогою ВЕРХ).

Наведені нижче характеристики розчинності й твердого стану аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти і його безводної кристалічної форми стосуються даного винаходу.

Характеристики розчинності аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

Розчинність і швидкість розчинення у водних середовищах

У наведеній нижче таблиці представлені дані з розчинності аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти в різних водних середовищах.

середовище	розчинність [мг/мл]	pH насиченого розчину
вода	0,28	8,6
0,1 н. HCl	> 10	1,0
pH 2,2	> 10	2,4
pH 4,0	> 10	4,3
pH 6,0	> 10	6,3
pH 7,4	1,8	7,5
0,01 н. NaOH	0,046	11,8

У наведеній нижче таблиці зазначені значення характеристичної швидкості розчинення аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти у водному середовищі. Характеристичну швидкість розчинення визначали у водному середовищі в діапазоні pH 1,1-7,4 за методикою обертового диска, яка забезпечувала постійну площу поверхні. 5 мг Лікарської речовини спресовували під тиском 356,1 Н протягом 60 с і одержували диск. Ці диски поміщали в спеціально розроблений тримач, який підходив до приладу для дослідження розчинення Sotax. Середовище для розчинення (37 °C) перемішували при 200 обертів/хв. Зразки автоматично

відбирали із посудини для розчинення кожну другу хвилину й аналізували за допомогою УФ-спектрофотометрії. Характеристичну швидкість розчинення, виражену в  $\text{мкг/см}^2/\text{хв}$ , розраховували за кутом нахилу залежності концентрації від часу й використовували кут нахилу лінійної частини кривої розчинності, об'єм середовища розчинення (35 мл) і площу досліджуваного диска (діаметр: 2-мм).

рН водного середовища	Швидкість розчинення [мкг/см <sup>2</sup> /хв]
1,1	8220
2,3	4520
3,2	4000
4,1	3110
5,1	4015
6,0	4140
7,4	240

З наведених вище результатів можна зробити висновок, що амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти має залежну від рН розчинність у водних середовищах, з високою розчинністю в кислому середовищі і зменшеною розчинністю в нейтральному та лужному середовищі, обумовленою більшою низькою розчинністю вільної основи. Крім того, сполука має високу швидкість розчинення до рН 6,0 і прийнятну швидкість розчинення навіть при рН 7,4.

Характеристики твердого стану аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

У твердому стані амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти являє собою білий мікрокристалічний порошок.

Спосіб одержання безводної кристалічної форми аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти.

Безводну кристалічну форму аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти можна одержати шляхом висушування аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти при температурі вище 130 °C і його витримання в сухій атмосфері.

Характеристики твердого стану (ступінь кристалічності й поліморфізм) безводної кристалічної форми аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти

Амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти має

високу кристалічність. Порошкова рентгенограма наведена на фіг. 1.

Відбиття на порошковій рентгенограмі й інтенсивності (стандартизовані) наведені в представленій нижче таблиці.

2 $\Theta$ [°]	Міжплощинна від- стань [Å]	Інтенсивність I/I <sub>0</sub> [%]
5,17	17,07	39
8,39	10,54	85
11,48	7,70	10
12,29	7,19	11
12,93	6,84	23
14,93	5,93	11
15,56	5,69	6
16,23	5,46	26
16,81	5,27	8
17,28	5,13	28
18,85	4,70	85
19,11	4,64	100
19,72	4,50	8
20,26	4,38	13
20,46	4,34	30
20,75	4,28	4
21,06	4,22	4
21,79	4,08	5
21,97	4,04	6
22,43	3,96	12
22,82	3,89	13
23,09	3,85	7
24,02	3,70	20
24,69	3,60	15
25,54	3,49	9
26,01	3,42	5
26,59	3,35	32
27,52	3,24	3
27,78	3,21	3
28,89	3,09	25
29,31	3,05	9
30,13	2,96	9
30,95	2,89	6

У наведеній вище таблиці значення "2  $\Theta$  [°]" означає кут дифракції в градусах і значення "d<sub>hkl</sub> [Å]" означає зазначені відстані в Å між площинами ґратки.

Відповідно до даних, наведених в таблиці, даний винахід також стосується безводної кристалічної форми аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, який характеризується тим, що на порошковій рентгенограмі, зокрема спостерігаються характеристичні значення d=3,35 Å, 4,34 Å, 4,64 Å, 4,70 Å, 10,54 Å і 17,07 Å (найбільш інтенсивні піки рентгенограми).

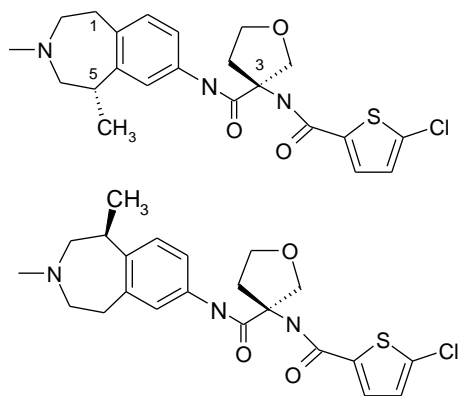
Ця речовина кристалізується у вигляді стрижньоподібних кристалів, наведених на фіг. 2.

Термічний аналіз кристалічної безводної форми аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, пропо-

нованої в даному винаході, як показано на фіг. 3 (діаграма ДСК/ТГ (диференціальна скануюча калориметрія/термогравіметрія)), приводить до  $T_{fus}=185\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  (ДСК: швидкість нагрівання  $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ ) у вигляді інтенсивного ендотермічного піка. При більш докладному розгляді на діаграмі ТГ (підтверджено за допомогою спільних досліджень за допомогою ТГ і ІЧ) помітна втрата маси, що складає приблизно 1,0-2,0 %, до температури приблизно, що дорівнює  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Цю втрату маси можна приписати адсорбції води на поверхні мікрокристалічного матеріалу. Термічне розкладання починається вище  $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що вказує на конгруентне плавлення при  $185\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Таким чином, даний винахід також стосується кристалічної безводної форми аміду (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, яка характеризується температурою плавлення  $T_{пл.} = 185 \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  (визначена за допомогою ДСК; оцінка за максимумом піка; швидкість нагрівання:  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ ).

З наведених вище даних можна зробити висновок, що амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-



(a) 1-Метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін

8,0 г (37 ммоль) 2-хлор-N-(2-фенілетил)-пропанаміду й 15 г (112 ммоль) трихлориду алюмінію обережно змішували при  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  і нагрівали при  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 6 год. Суміш розбавляли водою й метанолом і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й очищали за допомогою хроматографії (методика А) і одержували цільову сполуку.

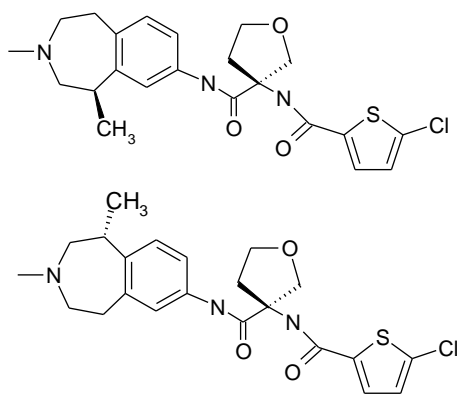
(b) 1-Метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін

2,7 г (15 ммоль) 1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну додавали до 46 мл 1M розчину комплексу  $\text{BH}_3\text{-TGF}$  і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Обережно додавали 50 мл метанолу, потім 30 мл 2M розчину  $\text{HCl}$ . Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й очищали за допомогою хроматографії (методика А) і одержували цільову сполуку у вигляді солі мурашиної кислоти.

карбоніламіно]-N-(3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти характеризується високою розчинністю в кислих середовищах і високою кристалічністю. Кристалічна поліморфна форма, охарактеризована, як безводна форма, присутня у вигляді єдиної стабільної поліморфної форми.

#### Приклад 3

Амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти і амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти і амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1R)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти і амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1S)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



(c) 1,3-Диметил-7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін і 1,3-диметил-8-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін

1-Метил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін метилували за методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 1b, і одержували 1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін.

1,79 г (10 ммоль) 1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну при  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  змішували з 3,7 мл концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і 0,71 мл 65 %  $\text{HNO}_3$  і перемішували протягом 1 год. при температурі від  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Суміш виливали в 100 мл охолодженої льодом води й додавали 10 M розчин  $\text{NaOH}$ . Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан:95 % етанол/5 % аміак від 99:1 до 95:5) і одержували суміш цільових сполук.

(d) 3,5-Диметил-7-аміно-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін і 3,5-диметил-8-аміно-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін

1,4 г (6,3 ммоль) суміші 1,3-диметил-7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну й 1,3-

диметил-8-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну, 20 мл метанолу й 0,20 г 10 % падацію на деревному вугіллі перемішували протягом 5,5 год. в атмосфері водню (50 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>). Суміш фільтрували, концентрували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан:95 % етанол/5 % аміак від 99:1 до 80:20) і одержували

0,45 г регіоізомеру В: рац-7-аміно-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну

Значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель; дихлорметан/етанол/аміак = 80:20:2)

$C_{12}H_{18}N_2$  (190,28)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 191$

і 0,55 г регіоізомеру А: рац-7-аміно-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепіну

Значення  $R_f$ : 0,70 (силікагель; дихлорметан/етанол/аміак = 80:20:2)

$C_{12}H_{18}N_2$  (190,28)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 191$ .

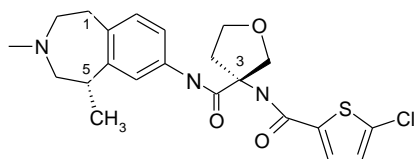
е) Регіоізомер А і карбонову кислоту 7 в S-конфігурації вводили в реакцію сполучення за методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 2d, і одержували суміш 3S-діастереоізомерів.

Значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель; дихлорметан/етанол/аміак = 80:20:2)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$  (447,979)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 448/450$  ізотопи хлору.

Для розділення суміші діастереоізомерів на окремі чисті стереоізомери, амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та амід (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, використовували стандартну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL AD-H 250 мм×4,6 мм, елюючи сумішшю 0,2 % циклогексиламін у гексані (80 %)/EtOH(20 %). При швидкості потоку 1 мл/хв часи



Регіоізомер А можна ввести в реакцію сполучення окремо з енантіомером карбонової кислоти 7 в R-конфігурації за методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 3, з одержанням 3R-діастереоізомерів.

Обидва діастереоізомери мають наступні характеристики

утримання для енантіомерів становили 10,75 хв і 16,5 хв

Кожний з діастереоізомерів має наступні характеристики:

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 448/450$  ізотопи хлору.

Альтернативно, розділення суміші діастереоізомерів можна провести за допомогою надкритичної рідинної хроматографії з хіральною колонкою DAICEL AD-H, елюючи сумішшю 0,2 % циклогексиламін в EtOH(45 %)/надкритичний  $CO_2$ (65 %). При швидкості потоку 70 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 3,94 хв і 4,08 хв відповідно.

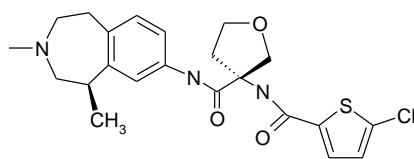
ф) Регіоізомер В і карбонову кислоту 7 в S-конфігурації можна ввести в реакцію сполучення за методикою, описаною вище, з одержанням суміші регіоізомерів: амиду (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1R)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та амиду (3S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1S)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти. Діастереоізомери можна розділити за допомогою хіральної хроматографії (колонку DAICEL AS-H, 250×4,6 мм, елюенти: метанол і 45 % діетиламін). При швидкості потоку 5 мл/хв часи утримання для стереоізомерів становили 6,5 хв і 8,5 хв.

Кожний з діастереоізомерів має наступні характеристики:

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 448/450$  ізотопи хлору.

Приклад 3-А

Амід (3R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5R)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та амід (3R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((5S)-3,5-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



Значення  $R_f$ : 0,6 (силікагель; дихлорметан/етанол/аміак = 80:20:2)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$  (447,979)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 448/450$  ізотопи хлору.

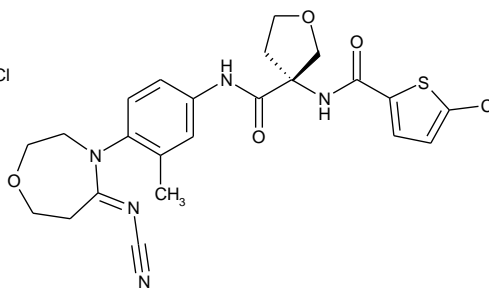
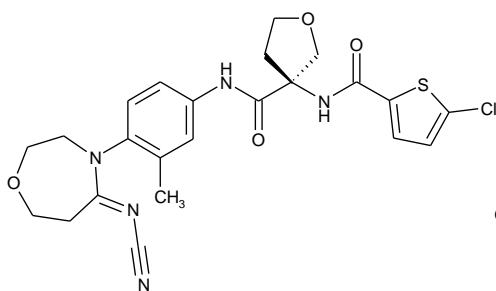
Приклад 4

N-{3-[3-Метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)- і (S)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти

91

96973

92



500 мг (1,9 ммоль) 2-(5-хлортиофен-2-іл)-3,7-діокса-1-азаспіро[4,4]нон-1-ен-4-ону перемішували при 80 °С протягом 5 год. із 0,45 г (1,8 ммоль) 3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-аніліну в 4,5 мл толуолу з 5,0 мл ДМФ і 500 мкл льодяної оцтової кислоти. Потім реакційну суміш концентрували, виливали в суміш 100 мл розведеного вдвічі насиченого розчину гідрокарбонату натрію/100 мл EtOAc. Після екстрагування за допомогою EtOAc об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію й випарювали у вакуумі. Рацемічну суміш

розділяли на енантіомери за допомогою хіральної колонкової хроматографії (500×50 мм, колонка DAICEL AD, елюент: етанол 30 мл/хв):

Енантіомер 1:  $R_t=86$  хв

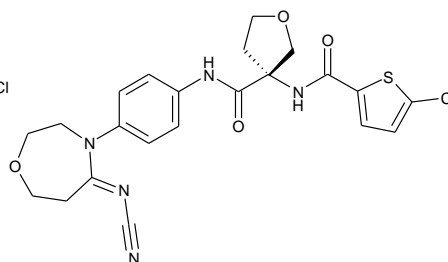
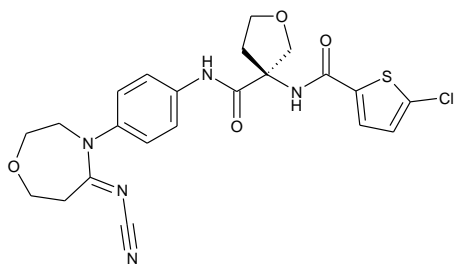
Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 502/504$  (ізотопи хлору)

Енантіомер 2  $R_t=136$  хв.

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 502/504$  (ізотопи хлору)

Приклад 5

N-{3-[4-(5-Ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)- і (S)-5-хлортиофен-2-карбонової кислоти



(S)-Енантіомер одержували за методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 4, і з використанням (S)-2-(5-хлортиофен-2-іл)-3,7-діокса-1-азаспіро[4,4]нон-1-ен-4-ону 8 та 3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-аніліну.

$C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$  (487,96)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 488/490$  (ізотопи хлору)

(R)-Енантіомер одержували за такою ж методикою з використанням (R)-2-(5-хлортиофен-2-іл)-

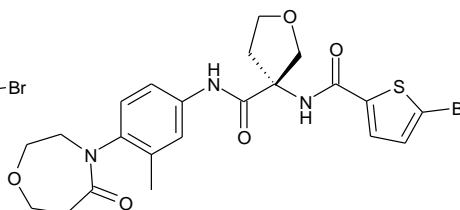
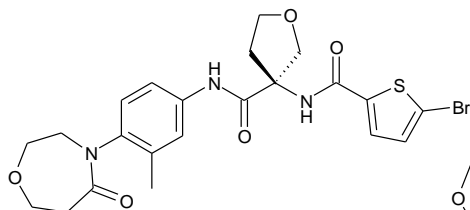
3,7-діокса-1-азаспіро[4,4]нон-1-ен-4-ону й 3-метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-аніліну.

$C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$  (487,96)

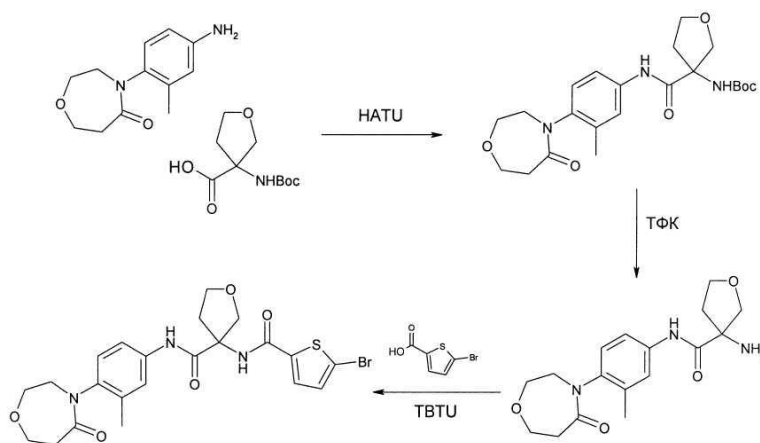
Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 488/490$  (ізотопи хлору)

Приклад 6

N-{3-[3-Метил-4-(5-оксо-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)- і (S)-5-бромтиофен-2-карбонової кислоти



Рацемічну суміш одержували відповідно до наведеної нижче схеми, як описано в WO2005111029:



Для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери використовували стандартну аналітичну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL AD-H 250 мм×4,6 мм, елююючи сумішшю 0,2 % циклогексиламін у гексані (80 %)/ІПС (20 %). При швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 23,70 хв і 28,40 хв.

Енантіомер 1:  $R_t=23,70$  хв

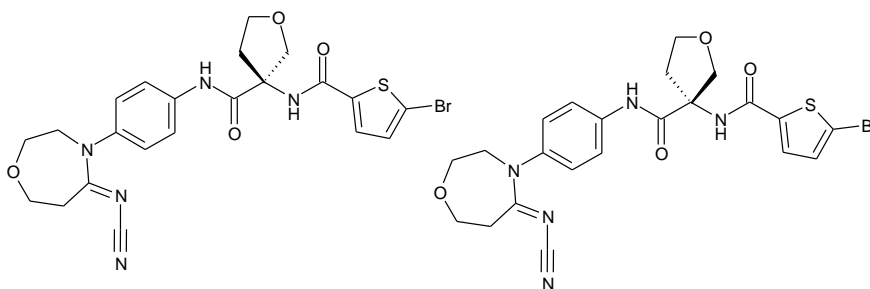
Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 520/522$  (ізотопи бромів)

Енантіомер 2:  $R_t=28,40$  хв.

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 520/522$  (ізотопи бромів)

Приклад 7

N-{3-[4-(5-Ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (R)- і (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



Рацемічну суміш одержували з рац-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти рац-7 та 4-(5-ціаніміно-[1,4]оксазепан-4-іл)аніліну (одержували за методикою, яка аналогічна тій, яка описана в WO2005/111029) аналогічно методиці, яка описана для одержання сполуки 4.

$C_{22}H_{22}BrN_5O_4S$  (532,411)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 532/534$  (ізотопи бромів)

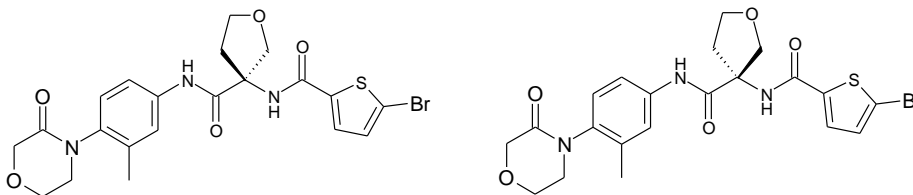
Для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери використовували стандартну аналітичну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL AD-H 250 мм×4,6 мм, елююючи сумішшю 0,2 % оцтова кислота в гексані (80 %)/EtOH (20 %). При

швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 9 хв і 12,2 хв.

Альтернативно, розділення цього рацемату можна провести з використанням ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL OJ-H, елююючи сумішшю 0,2 % оцтова кислота в гексані(80 %)/EtOH(20 %). При швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 6,10 хв і 8,10 хв відповідно.

Приклад 8

N-{3-[3-Метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (R)- і (S)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти

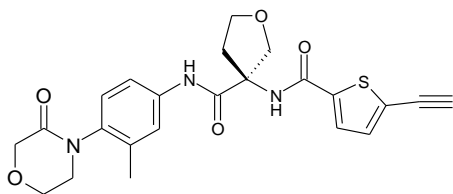


Рацемічну суміш одержували так, як описано в WO2005/111029.

Для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери використовували стандартну систему

ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL OD 250 мм×20 мм, елююючи спочатку гексаном і, після появи першого піка, елююючи сумішшю гексан/етанол 55/45.

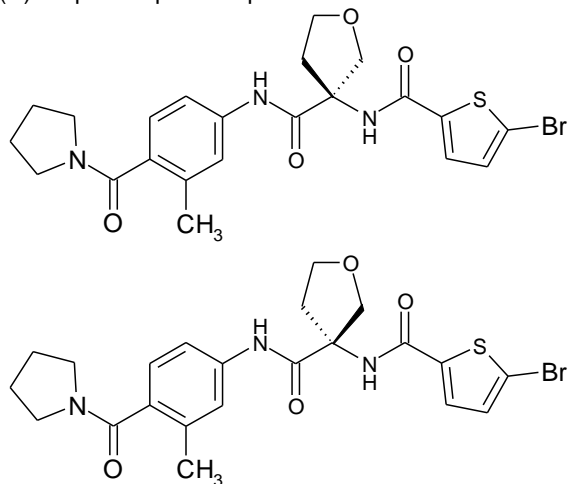
$C_{21}H_{22}BrN_3O_5S$  (508,39)  
 Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 508/510$  (ізотопи бром)  
 для кожного енантіомера.  
 Приклад 9



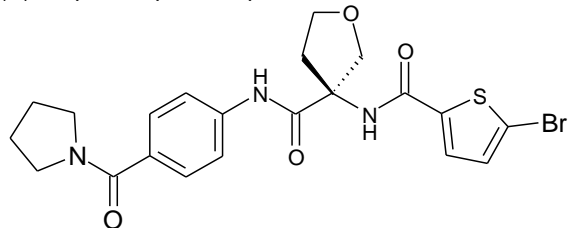
Рацемічну суміш одержували так, як описано в WO2006/034822. Для розділення рацемічної суміші на відповідні енантіомери використовували стандартну аналітичну систему ВЕРХ із хіральною колонкою DAICEL AD-H 250 мм×4,6 мм, елюючи сумішшю гексан/етанол 1/1. При швидкості потоку 1 мл/хв часи утримання для енантіомерів становили 13,9 хв і 22,2 хв. Для препаративного розділення використовували хіральну колонку DAICEL AD-H 500 мм×50 мм, елюючи етанолом.

Наведені нижче рацемічні сполуки можна одержати в енантімерно чистій формі за методиками, які аналогічні описаним для одержання сполук наведених вище прикладів, або за допомогою шляхів синтезу, відомих з літератури:

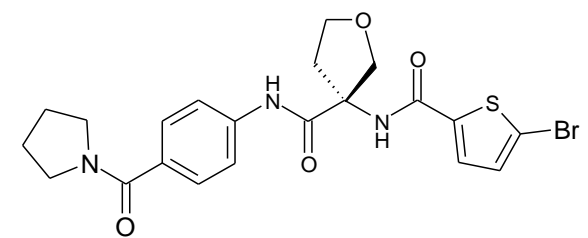
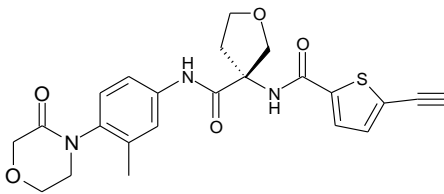
А N-{3-[3-Метил-4-(піролідин-1-іл-карбоніл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти-



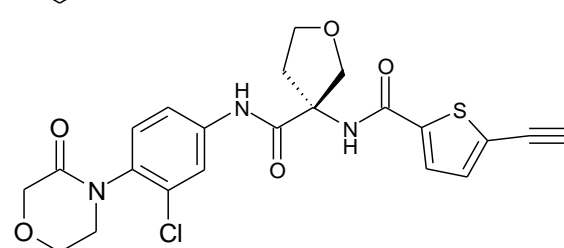
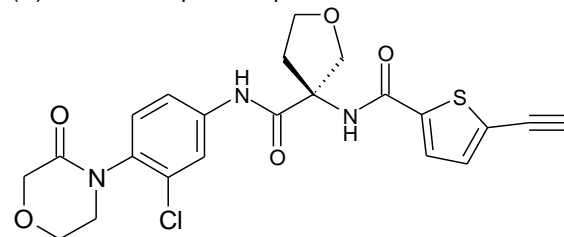
В N-{3-[4-(Піролідин-1-іл-карбоніл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



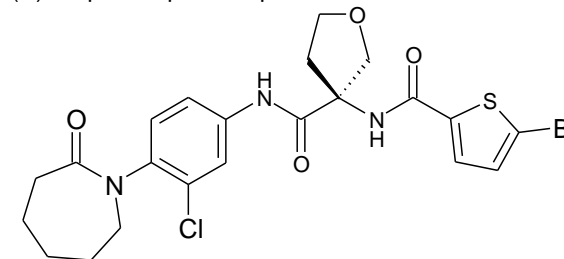
N-{3-[4-(3-Оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (R)- і (S)- 5-етинілтіофен-2-карбонової кислоти



С N-{3-[3-Хлор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-етинілтіофен-2-карбонової кислоти

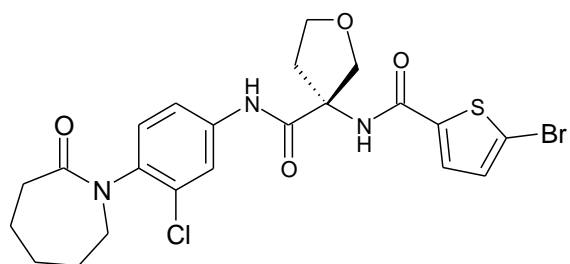


Д N-{3-[3-Хлор-4-(2-оксоазепан-1-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти-

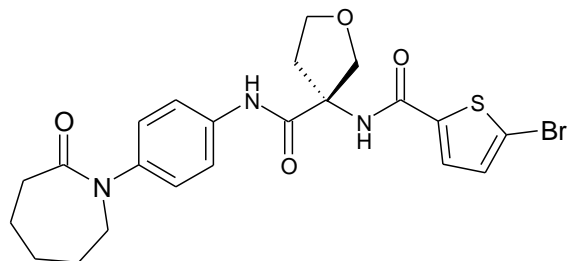
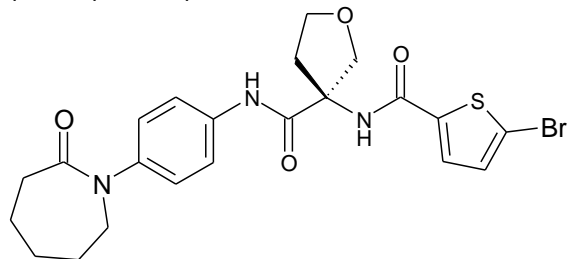




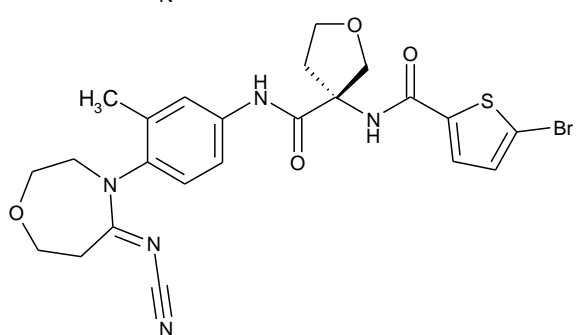
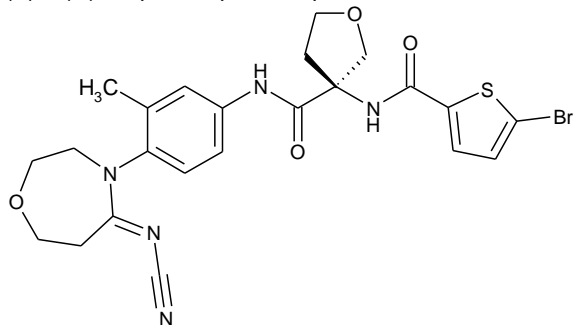
97



Е N-{3-[4-(2-Оксоазепан-1-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідротіофен-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



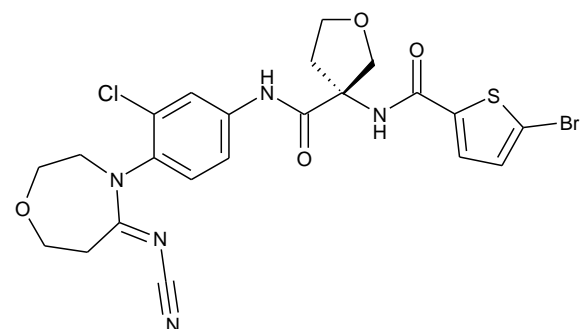
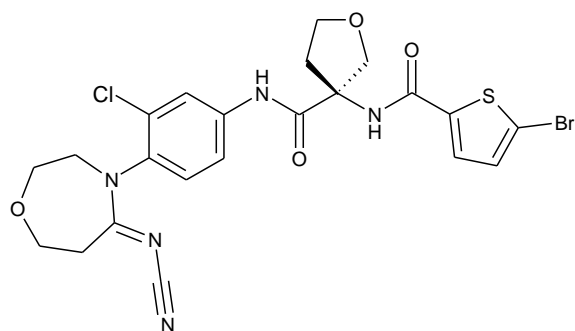
Ф N-{3-[3-Метил-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти



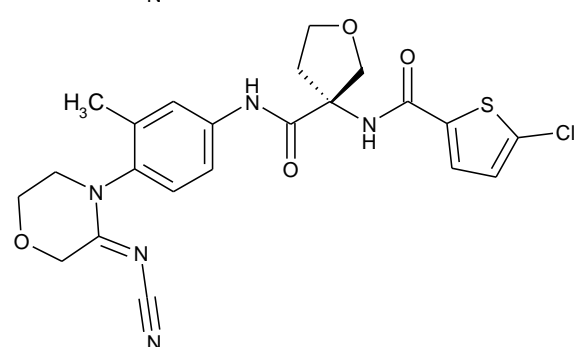
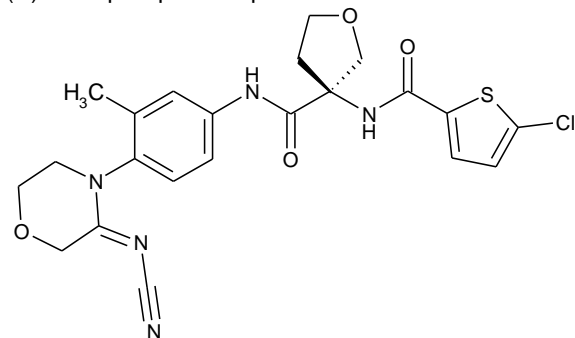
Г N-{3-[3-Хлор-4-(5-ціанімін-[1,4]оксазепан-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-бромтіофен-2-карбонової кислоти

96973

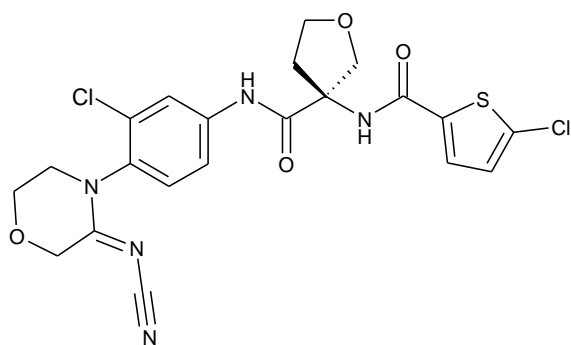
98



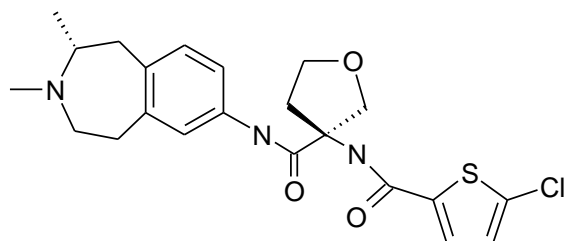
Н N-{3-[3-Метил-4-(3-ціаніміноморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти



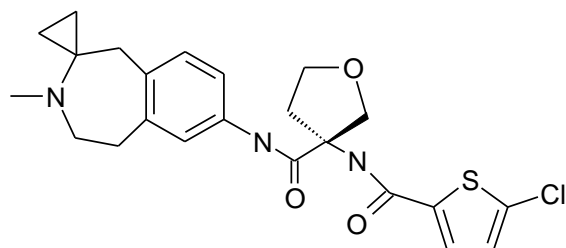
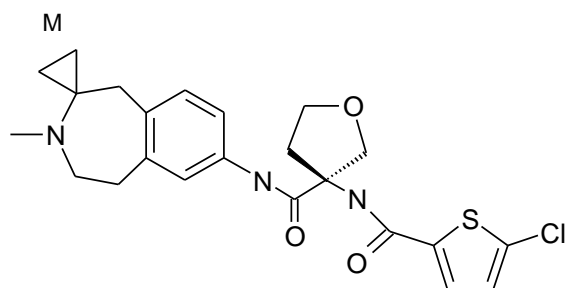
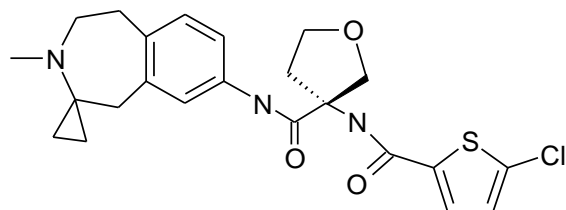
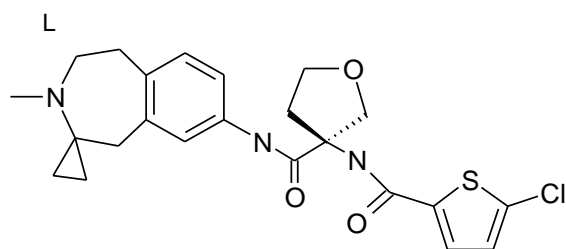
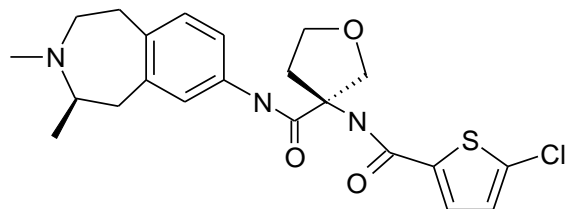
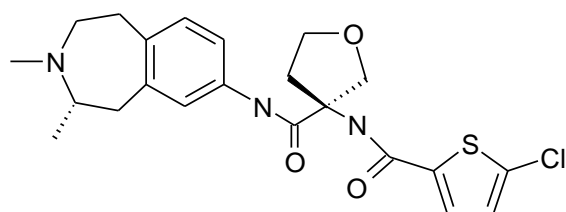
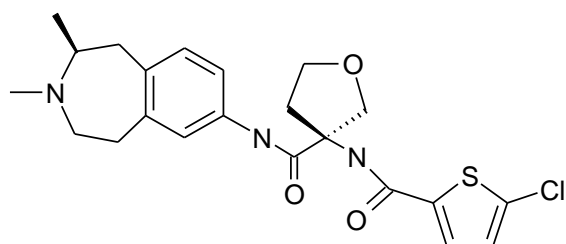
І N-{3-[3-Хлор-4-(3-ціаніміноморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-тетрагідрофуран-3-іл}-амід (S)- і (R)-5-хлортіофен-2-карбонової кислоти



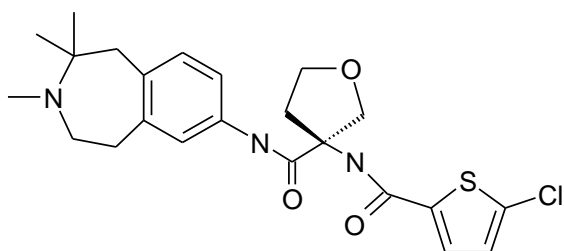
J Амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((2S)-2,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((2R)-2,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



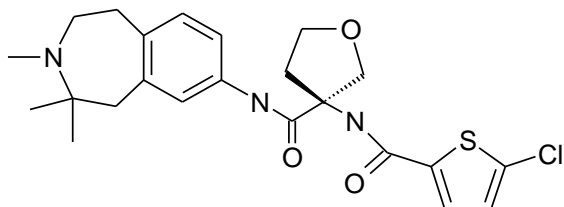
K Амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((4S)-3,4-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти та амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((4R)-3,4-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



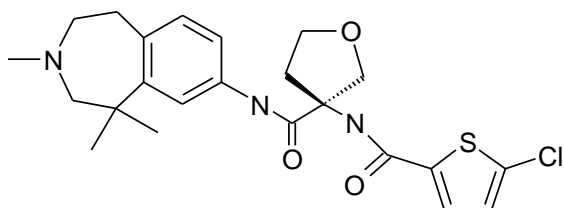
N Амід (S)- і (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(2,2,3-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



О Амід (S)- і (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,4,4-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



Р Амід (S)- і (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,5,5-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



Амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3,5,5-триметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової

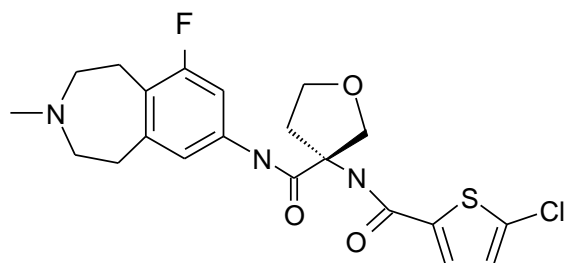
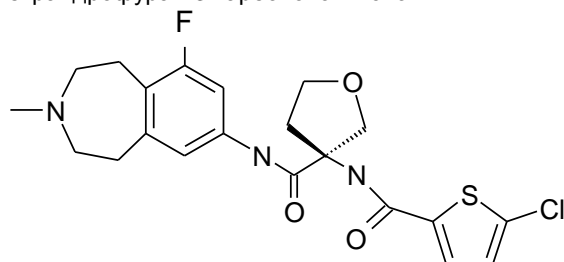
кислоти одержували за методиками, які аналогічні описаним вище.

Значення  $R_f$ : 0,38 (RP-8; метанол/5 % розчин NaCl=6:4)

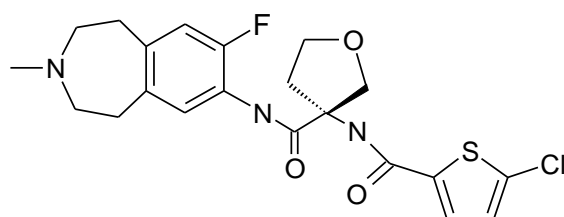
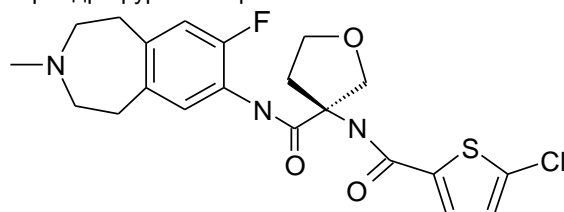
$C_{23}H_{28}ClN_3O_3S$  (462,01)

Мас-спектр:  $(M+H)^+ = 462/464$  (ізотопи хлору)

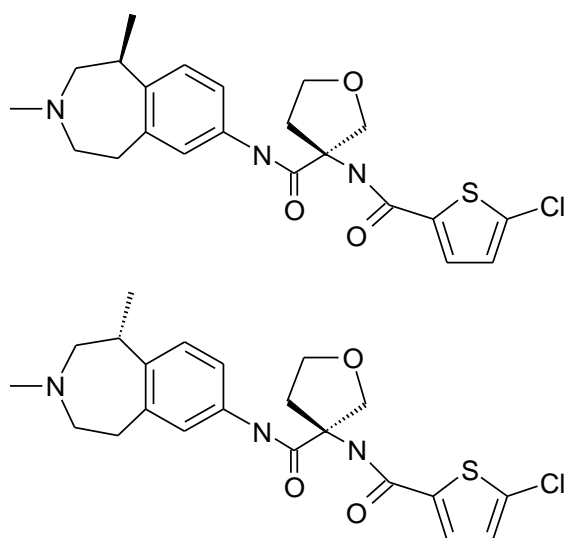
Q Амід (S)- і (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



R Амід (S)- і (R)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-(3-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



S Амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1S)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти і амід (S)-3-[(5-хлортіофен-2-іл)-карбоніламіно]-N-((1R)-1,3-диметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-іл)-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



У наведених нижче прикладах описано одержання фармацевтичних препаратів, які містять як активну сполуку будь-яку необхідну сполуку загальної формули I.

Приклад А - Ампула із сухою речовиною, яка містить 75 мг активної сполуки в 10 мл

Склад:

Активна сполука	75,0 мг
Маніт	50,0 мг
Вода для ін'єкцій	до 10,0 мл

Приготування:

Активну сполуку і маніт розчиняють у воді. Після розфасовки розчин сушать виморожуванням. Для одержання готового для ін'єкцій розчину продукт розчиняють у воді.

Приклад В - Ампула із сухою речовиною, яка містить 35 мг активної сполуки в 2 мл

Склад:

Активна сполука	35,0 мг
Маніт	100,0 мг
Вода для ін'єкцій	до 2,0 мл

Приготування:

Активну сполуку і маніт розчиняють у воді. Після розфасовки розчин сушать виморожуванням. Для одержання готового для ін'єкцій розчину продукт розчиняють у воді.

Приклад С - Таблетка, яка містить 50 мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	50,0 мг
(2) Лактоза	98,0 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	50,0 мг
(4) Полівінілпіролідон 1	5,0 мг
(5) Стеарат магнію	2,0 мг
	215,0 мг

Приготування:

Компоненти (1), (2) і (3) змішують і гранулюють із використанням водного розчину компонента (4). До висушеної гранульованої речовини додають компонент (5). Із цієї суміші пресуванням приготують плоскі таблетки з фаскою з обох боків, з розділовою насічкою з одного боку.

Діаметр таблеток: 9 мм.

Приклад D - Таблетка, яка містить 350 мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	350,0 мг
(2) Лактоза	136,0 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	80,0 мг
(4) Полівінілпіролідон	30,0 мг
(5) Стеарат магнію	4,0 мг
	600,0 мг

Приготування:

Компоненти (1), (2) і (3) змішують і гранулюють із використанням водного розчину компонента (4). До висушеної гранульованої речовини додають компонент (5). Із цієї суміші пресуванням приготують плоскі таблетки з фаскою по обидва боки, з розділовою насічкою з одного боку.

Діаметр таблеток: 12 мм.

Приклад Е - Капсули, які містять 50 мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	50,0 мг
(2) Сухий кукурудзяний крохмаль	58,0 мг
(3) Порошкоподібна лактоза	50,0 мг
(4) Стеарат магнію	2,0 мг
	160,0 мг

Приготування:

Компонент (1) розтирають із компонентом (3). Цю розтерту суміш при енергійному перемішуванні додають до суміші компонентів (2) і (4).

На машині для заповнення капсул цю порошкоподібну суміш розфасовують у капсули із твердого желатину 3 розміру.

Приклад F - Капсули, які містять 350 мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	350,0 мг
(2) Сухий кукурудзяний крохмаль	46,0 мг
(3) Порошкоподібна лактоза	30,0 мг
(4) Стеарат магнію	4,0 мг
	430,0 мг

Приготування:

Компонент (1) розтирають із компонентом (3). Цю розтерту суміш при енергійному перемішуванні додають до суміші компонентів (2) і (4).

На машині для заповнення капсул цю порошкоподібну суміш розфасовують у капсули із твердого желатину 0 розміру.

Приклад G - Супозиторії, які містять 100 мг активної сполуки

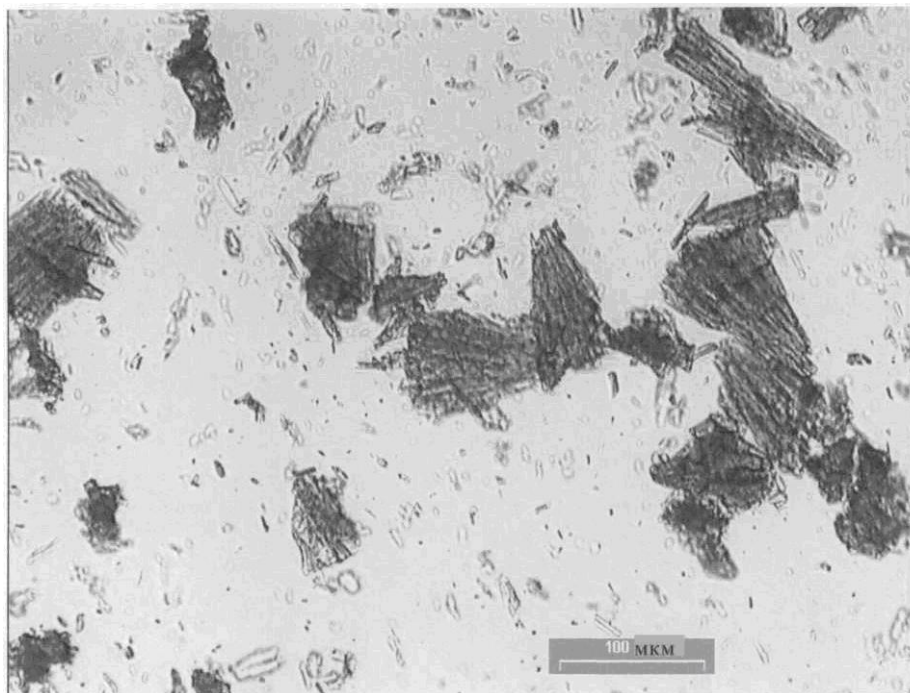
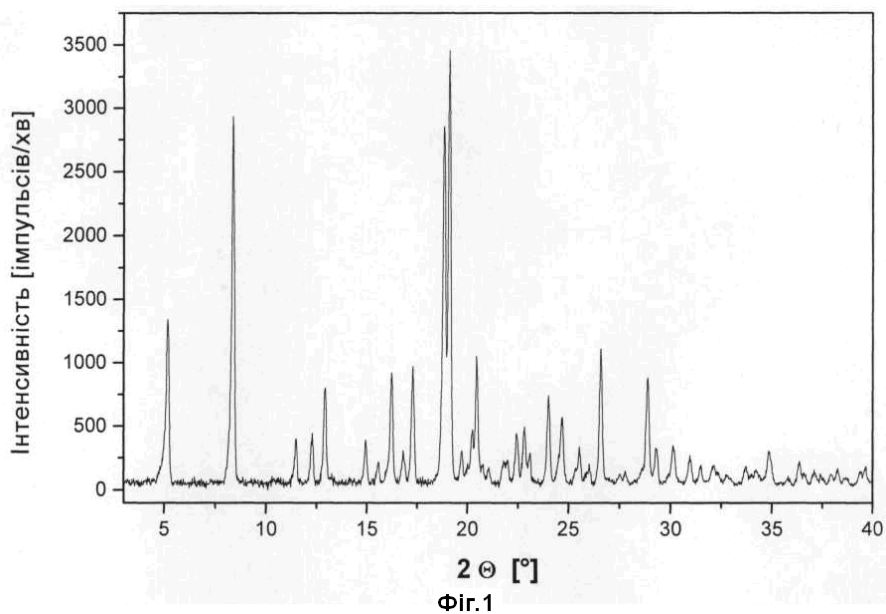
1 Супозиторій містить:

Активну сполуку	100,0 мг
Поліетиленгліколь (ММ* 1500)	600,0 мг
Поліетиленгліколь (ММ 6000)	460,0 мг
Поліетиленсорбітанмоностеарат	840,0 мг
	2,000,0 мг

\*ММ - молекулярна маса

Приготування:

Поліетиленгліколь розплавляють із поліетиленсорбітанмоностеаратом. У розплаві при 40 °С рівномірно диспергують розмелену активну сполуку. Розплав охолоджують до 38 °С і виливають у не сильно охолоджені форми для супозиторіїв.



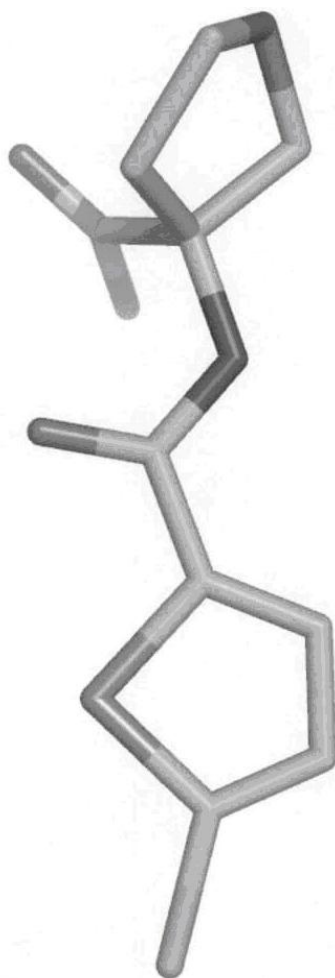
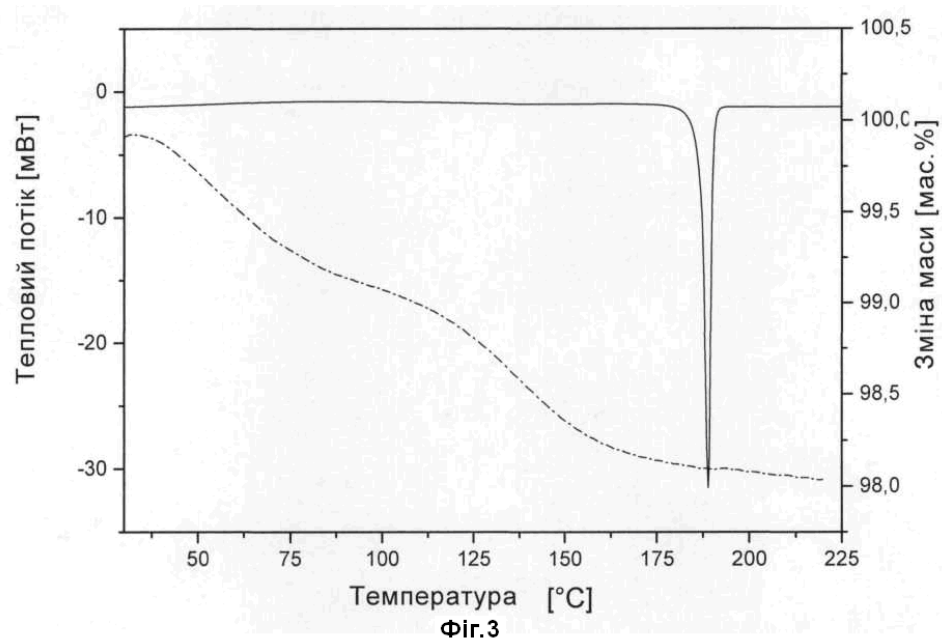


Fig.4

