



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2008140942/04, 14.03.2007

(30) Конвенционный приоритет:
15.09.2006 US 60/844,771
16.03.2006 US 60/782,976

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2010 Бюл. № 12

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 16.10.2008(86) Заявка РСТ:
US 2007/006320 (14.03.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/109023 (27.09.2007)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

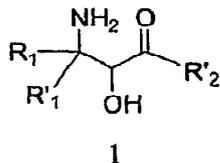
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Автор(ы):

**ТЭНОУРИ Джеральд Дж. (US),
ЧЕНЬ Миньчжан (US),
ДЗУНГ Йоунг Чунь (US),
ФОРСЛУНД Рэймонд Е. (US)**(54) **СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕРИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ**

(57) Формула изобретения

1. Способ получения оптически обогащенного соединения формулы 1



где атомы углерода альфа и бета относительно карбоксигруппы являются стереоцентрами;

R₁ и R'₁, каждый независимо представляет собой H, необязательно замещенную алифатическую группу, необязательно замещенную циклоалифатическую группу, необязательно замещенную арилалифатическую группу, необязательно замещенную гетероалифатическую группу или необязательно замещенную гетероарилалифатическую группу;

R'₂ представляет собой -NHR₂ или -OE;

R₂ представляет собой H, необязательно замещенную алифатическую группу, необязательно замещенную циклоалифатическую группу, необязательно замещенную арилалифатическую группу, необязательно замещенную гетероалифатическую группу

или необязательно замещенную гетероарилалифатическую группу; и

Е представляет собой C₁-C₆ алкил или бензил;

включающий следующие стадии:

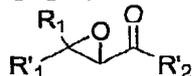
а) образование соли соединения формулы 1

б) кристаллизация указанной соли с получением соединения с больше чем 55% энантиомерным избытком.

2. Способ по п.1, где R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, R'₁ представляет собой H и R'₂ представляет собой -NHR₂, где R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ циклоалкил.

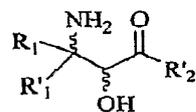
3. Способ по п.2, где R₁ представляет собой пропил и R₂ представляет собой циклопропил.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий аминирование соединения формулы ii



ii

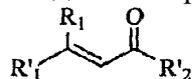
агентом аминирования с получением соединения формулы iii



iii

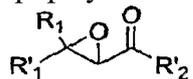
5. Способ по п.4, где агент аминирования представляет собой азидную соль и промежуточное азидо-соединение восстанавливают путем гидрирования.

6. Способ по п.4, дополнительно включающий окисление ненасыщенного соединения формулы i



i

где R'₂ представляет собой -NHR₂ или -OE, где E представляет собой C₁-C₅ алкил или необязательно замещенный бензил, при помощи окислителя с получением соединения формулы ii.



ii

7. Способ по п.6, где окислитель представляет собой трет-бутилгидропероксид.

8. Способ по п.6, где окислитель включает хиральный реагент.

9. Способ по п.8, где окислитель представляет собой смесь изопропоксида самария (III), трифениларсиноксида, S-(-)1,1'-би-2-нафтола и 4 E молекулярных сит.

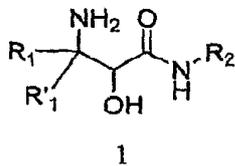
10. Способ по п.6, где окислитель представляет собой пероксид мочевины-водорода в присутствии трифторуксусного ангидрида.

11. Способ по п.6, где R'₂ представляет собой -OE.

12. Способ по п.6, где R'₂ представляет собой -NHR₂.

13. Способ по п.11, дополнительно включающий гидролиз соединения формулы ii с получением кислоты и затем преобразование кислоты в амид соединения формулы ii, где R'₂ представляет собой -NHR₂.

14. Способ получения соединения формулы 1

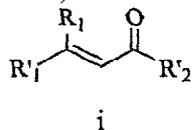


где R_1 и R'_1 , каждый независимо представляет собой H, необязательно замещенную алифатическую группу, необязательно замещенную циклоалифатическую группу, необязательно замещенную арилалифатическую группу, необязательно замещенную гетероалифатическую группу или необязательно замещенную гетероарилалифатическую группу;

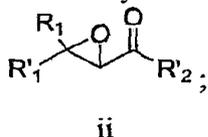
R_2 представляет собой H, необязательно замещенную алифатическую группу, необязательно замещенную циклоалифатическую группу, необязательно замещенную арилалифатическую группу, необязательно замещенную гетероалифатическую группу или необязательно замещенную гетероарилалифатическую группу; и

соединение формулы 1 имеет энантиомерный избыток больше, чем 55%, включающий следующие стадии:

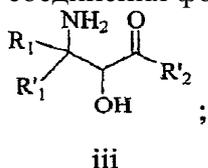
а) окисление ненасыщенного соединения формулы i



с получением соединения формулы ii



б) взаимодействие соединения формулы ii с агентом аминирования с получением соединения формулы iii



с) образование соли соединения формулы iii с оптически активной органической кислотой;

д) кристаллизация указанной соли с получением соединения с больше, чем 55% энантиомерным избытком.

15. Способ по п.14, где соединение формулы 1 представляет собой (2S,3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидроксигексанамида.

16. Способ по п.14, где органическая кислота представляет собой L-винную кислоту.

17. Способ по п.14, где органическая кислота представляет собой дезоксихолевою кислоту.

18. Соединение, которое представляет собой N-циклопропил-3-пропилоксиран-1-карбоксамид.

19. Соединение, которое представляет собой N-циклопропил-3-пропилоксиран-2-карбоксамид.

20. Соединение, которое представляет собой 3-азидо-N-циклопропил-2-гидроксигексанамида.

21. Соединение, которое представляет собой 3-амино-N-циклопропил-2-гидроксигексанамида, соль L-винной кислоты.

22. Соединение, которое представляет собой 3-амино-N-циклопропил-2-гидроксигексанамида, соль дезоксихолевоу кислоты.