

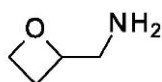
Prezenta invenție se referă la un procedeu și intermediar pentru prepararea de oxetan-2-ilmetanamină, care este un intermediar cheie în prepararea anumitor agoniști ai receptorului peptidei-1 de tip glucagon.

Oxetan-2-ilmetanamina este un intermediar cheie în prepararea anumitor agoniști ai receptorului peptidei-1 de tip glucagon, incluzând anumiți compuși 1-[2-oxetan-2-ilmetil]-1Hbenzimidazol divulgați în WO2018/109607. Procedul divulgat în WO2018/109607 pentru prepararea (S)-oxetan-2-ilmetanaminei este un procedeu în cinci etape începând cu (S)-2-((benziloxi)metil)oxiran. Prima etapă este o etapă de expansiune a inelului care extinde oxiranul la un oxetan. În penultima etapă, azotul din gruparea amină este introdus utilizând azidă de sodiu și în etapa finală, intermediarul azidă este redus pentru a furniza gruparea amină. Compușii azidă sunt extrem de toxici. Anumiți compuși azidă, prezintă de asemenea riscuri fizice semnificative deoarece ei pot fi sensibili la căldură și șocuri și se pot descompune exploziv cu un mic aport de energie externă. Ca atare, cele două etape finale ale acestui procedeu presupun o responsabilitate semnificativă și necesită măsuri de siguranță extensive și costisitoare.

Există o necesitate pentru un procedeu îmbunătățit care este mai puțin consumator de resurse, mai ieftin și/sau facilitează o producție mai eficientă. În particular, există o necesitate pentru un procedeu care evită utilizarea de compuși azidă toxici și riscanți. Mai mult, există o necesitate pentru un procedeu mai simplu care necesită mai puțină manipulare.

Procedul din prezenta invenție abordează aceste necesități prin introducerea azotului protejat înainte de etapa de expansiune a inelului. Azotul este protejat de către două grupări benzil.

Corespunzător, într-o realizare, prezenta invenție furnizează un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula:



Formula I

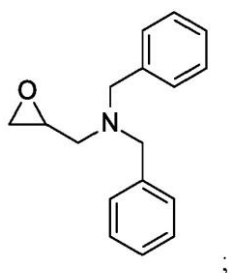
sau o sare a acestuia, cuprinzând etapele de:

i. combinare a dibenzilaminei și a unui compus cu formula:



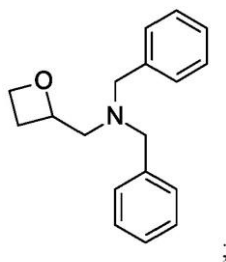
Formula II

apoi adăugarea unei baze pentru a produce un compus cu formula:



Formula III

ii. luarea halogenurii de trimetilsulfoniu în prezența unei baze și combinarea cu o soluție de compus care rezultă din etapa (i) și încălzirea peste 40°C pentru a produce un compus cu formula:



Formula IV

și iii. deprotejarea compusului care rezultă din etapa (ii).

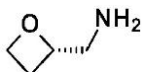
Într-o realizare, compusul cu Formula I este:



Formula Ia,

sau o sare a acestuia. Această formulă reprezintă enantiomerul S.

Într-o realizare, compusul cu Formula I este sarea clorhidrat a:



Formula Ia.

Într-o realizare, halogenura de trimetilsulfuxoniu este iodura de trimetilsulfuxoniu.

Într-o realizare, baza din etapa (ii) este o bază diferită de baza utilizată în etapa (i). Într-o realizare, baza din etapa (ii) este selectată dintre o hidrură de metal alcalin, un alcoxid de metal alcalin împiedicat steric, un litiu alchilic în solvent alcoolic împiedicat, un hexametildisililazan de metal alcalin.

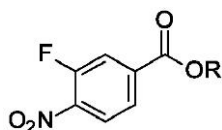
Într-o realizare particulară, baza din etapa (ii) este selectată dintre: *terț*-butoxid de potasiu, *terț*-butoxid de litiu, *terț*-butoxid de sodiu, *terț*-amilat de potasiu, *terț*-amilat de litiu, *terț*-amilat de sodiu, hidrură de potasiu litiu, hidrură de sodiu, hidrură de potasiu, litiu n-butilic în solvent alcoolic, hexametildisilazidă de litiu, hexametildisilazidă de sodiu, sau hexametildisilazidă de potasiu. Într-o realizare preferată, baza este *terț*-butoxid de potasiu.

Într-o realizare, soluția din etapa (ii) cuprinde un solvent selectat dintre: un solvent aprotic polar sau un alcool împiedicat. Într-o realizare particulară, solventul este selectat dintre: *terț*-butanol, dimetil sulfoxid, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metil-2-pirolidonă, sau alcool *terț*-amilic. Într-o realizare preferată, solventul este *terț*-butanol.

Într-o realizare, etapa (ii) este efectuată la o temperatură de mai mare de 70°C. Într-o realizare preferată, etapa (ii) este efectuată la o temperatură mai mare de 80°C. Într-o altă realizare preferată, etapa (ii) este efectuată la o temperatură între 80 și 90°C. Într-o altă realizare preferată, etapa (ii) este efectuată la o temperatură între 80 și 85°C.

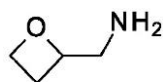
Într-o realizare, etapa (iii) este efectuată utilizând un catalizator de paladiu. Într-o realizare preferată, catalizatorul de paladiu este paladiu pe carbon.

Procedeul poate cuprinde suplimentar etapa (aici etapa (iv)) de combinare a unei baze și a unui compus cu formula:



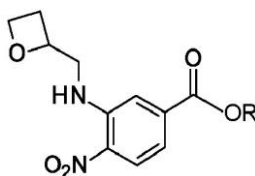
Formula V

în care R este H sau o grupare de protecție acidică, cu o soluție dintr-un compus cu formula:



Formula I

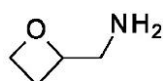
pentru a produce un compus cu formula:



Formula VI.

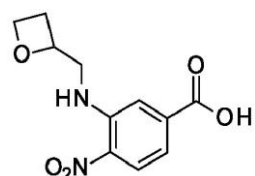
Într-o realizare din etapa (iv), R în compuşii cu formulele V și VI este H sau alchil C₁₋₄. Într-o realizare, R este H. Într-o altă realizare, R este alchil C₁₋₄, preferabil metil.

Într-o realizare, R este H și etapa (iv) cuprind combinarea unei baze și a metil-3-fluoro-4nitrobenzoic cu o soluție dintr-un compus cu formula:



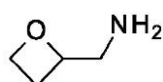
Formula I

pentru a produce un compus cu formula:



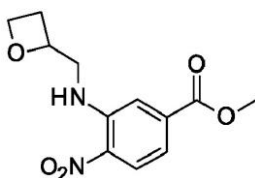
Formula VI'.

Într-o realizare, R este metil și etapa (iv) cuprinde adăugarea unei baze și a metil-3-fluoro-4nitrobenzoatului la o soluție dintr-un compus cu formula:



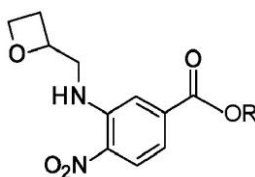
Formula I

pentru a produce un compus cu formula:



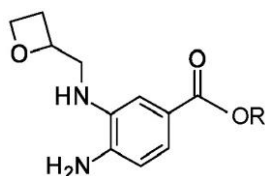
Formula VI''.

Ca urmare a etapei (iv), procedeul poate cuprinde suplimentar etapa (aici etapa (v)) de reducere a grupării nitro a compusului cu formula:



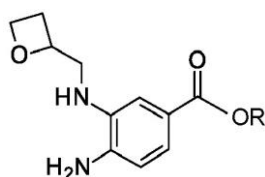
Formula VI

pentru a produce un compus cu formula:



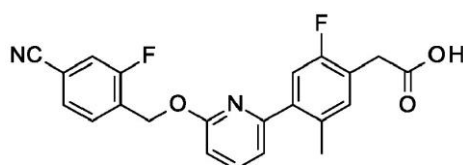
Formula VII.

Într-o realizare din etapa (v), R în compușii cu formulele VI și VII este H. Într-o altă realizare din etapa (v), R în compușii cu formulele VI și VII este alchil C₁₋₄, preferabil metil. Ca urmare a etapei (v), procedeul poate cuprinde suplimentar etapele de: vi. efectuarea unei reacții de cuplare amidice cu un compus cu formula:



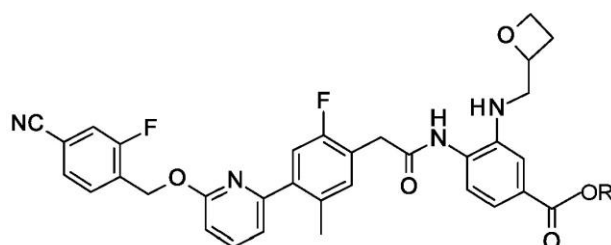
Formula VII

și un compus cu formula:



Formula VIII

pentru a produce un compus cu formula:

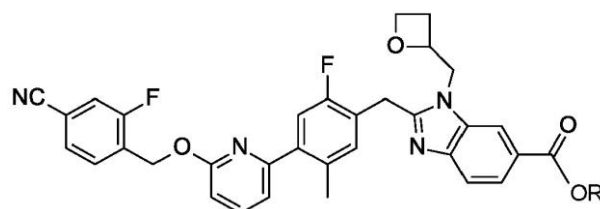


Formula IX

, sau

o sare a acestuia;

vii. efectuarea unei reacții de ciclizare asupra compusului care rezultă din etapa (vi) pentru a produce un compus cu formula:



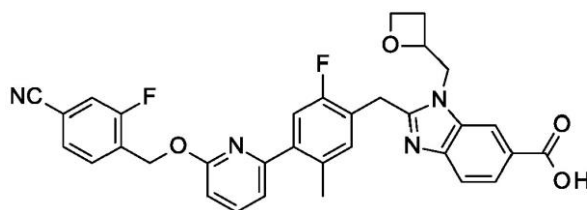
Formula X

și opțional

punerea în reacție pentru a forma o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-o realizare din etapele (vi) și (vii), R în compușii cu formulele VII, IX și X este H. Într-o altă realizare din etapele (vi) și (vii), R în compușii cu formulele VII, IX și X este alchil C₁₋₄, preferabil metil.

Într-o realizare, R în compușii cu Formulele VI, VII, IX și X este o grupare de protecție acidică și procedeul cuprinde în plus etapa (aici etapa (viii)) de hidrolizare a grupării ester pentru a produce compusul acid cu formula X în care R este H:

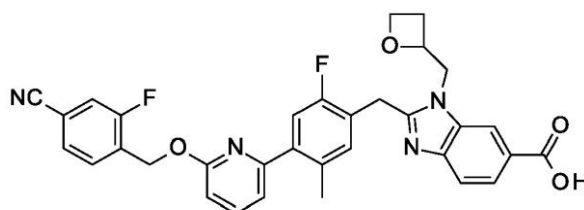


Formula X'

și opțional

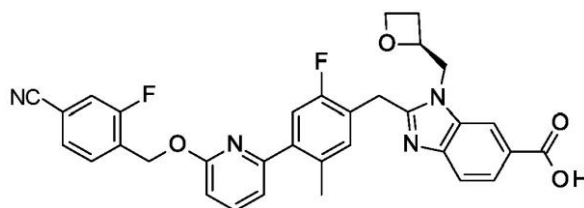
punerea în reacție pentru a forma o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-o realizare, compusul format în etapa (vii) sau etapa (viii) este sarea de *terț*-butilamină a:



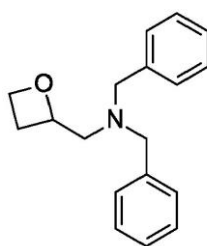
Formula X'.

Preferabil, compusul este sarea de *terț*-butilamină a:



Formula Xa'.

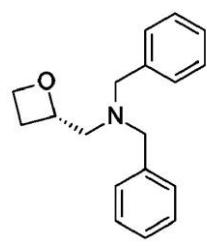
Într-o realizare, este prevăzut un compus cu formula:



Formula IV

sau o sare a acestuia.

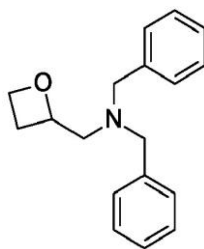
Într-o realizare preferată, compusul este un compus cu formula:



Formula IVa

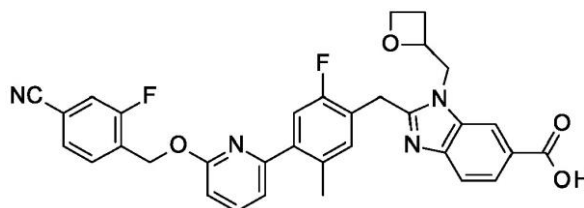
sau o sare a acestuia. Această formulă reprezintă enantiomerul S.

În continuare, este furnizată aici utilizarea compusului cu formula:



Formula IV

în prepararea unui compus cu formula:



Formula X'

sau

a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia.

Formarea epoxidului din etapa (i) este cunoscută, de exemplu, schema 1 de Comunicații Sintetice, 45: 2576-2582, 2015 și Exemplul 1 din WO 2012/153155. O persoană calificată va aprecia că pot fi utilizate diferite baze și solvenți în această etapă. Solvenții adecvați includ alcoolii împiedicați steric, în particular, 2-propanolul. Există un număr de baze adecvate incluzând hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și hidroxid de litiu. Această etapă poate fi efectuată prin adăugarea epiclorohidrinei la dibenzilamină și 2-propanol la o temperatură scăzută, preferabil sub 5°C. Amestecul de reacție poate fi apoi încălzit la temperatura ambiantă, preferabil între 20 și 25°C, și agitat. Soluția poate fi apoi răcită sub 5°C înainte de adăugarea bazei și apoi reîncălzită la temperatura ambiantă, preferabil la aproximativ 20°C. Alternativ, adăugarea de epiclorohidrină la dibenzilamină și 2-propanol poate fi efectuată la o temperatură între 10 și 20°C, urmată de adăugarea bazei și agitare la 20 până la 25°C.

Etapă de deprotejare (etapa (iii)) poate fi efectuată printr-un număr de diferite metode cunoscute în domeniu, „Protective Groups in Organic Synthesis” de T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Wiley, ed. a 3-a, 1999, Hoboken, NJ, pag. 579-580. De exemplu, poate fi utilizat un catalizator de paladiu. Dacă compusul cu Formula I este sarea clorhidrat, atunci este preferabil să se utilizeze între 0,8 și 1 echivalenți molari de acid clorhidric, preferabil aproximativ 0,9 echivalenți molari. În această etapă, poate fi utilizat un număr de solvenți incluzând, de exemplu, etanol sau metanol. Într-o realizare, compusul care rezultă din etapa (ii) este luat direct în etapa (iii) în soluție, de exemplu, în soluție de etanol.

Opțional etapa (iv) poate fi efectuată utilizând metode prezentate în domeniu, vezi de exemplu, metoda pentru prepararea intermediarului 24 din WO 2018/109607. Într-o realizare din etapa (iv), oxetan-2-ilmetanamina, sau sarea acesteia, este dizolvată în dimetil formamidă. Într-o realizare alternativă, oxetan-2-ilmetanamina poate fi utilizată în, de exemplu, o soluție de alcool alchilic inferior, în particular o soluție de etanol. Această soluție poate fi preluată în continuare direct din etapa anterioară (iii).

Într-o altă realizare din etapa (iv), etapa este efectuată la temperatura ambiantă. Într-o realizare alternativă, etapa este efectuată la o temperatură de 110 până la 120°C.

O bază preferată în etapa (iv) este trietilamina.

Metodele de efectuare a reducerii grupării nitro pentru a forma amina din etapa (v) sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, poate fi efectuată utilizând un catalizator de paladiu cum ar fi paladiu pe carbon.

Reacția de cuplare amidică din etapa (vi) poate fi efectuată utilizând metode cunoscute în domeniu. Într-o realizare, cuplarea poate fi efectuată utilizând 1,1-carbonildiimidazol. Este de preferat ca mai întâi să se adauge 1,1-carbonildiimidazol la acidul 2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobenzil)oxi)piridin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil)acetic într-un solvent, de exemplu tetrahidrofuran, și să fie lăsate o perioadă de timp adecvată pentru generarea unui intermediar activ înainte de adăugarea compusului cu Formula VII. Alternativ, etapa de cuplare amidică poate fi efectuată utilizând alte condiții de cuplare, de exemplu, utilizând HATU (3-oxid hexafluorofosfat de 1-[bis (dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3triazolo[4,5-*b*]piridiniu).

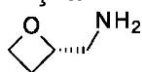
Reacția de ciclizare din etapa (vii) poate fi efectuată prin încălzire, de exemplu peste 80°C, opțional în prezența unui acid.

Așa cum se stabilește mai sus, când R în compușii cu Formulele VI, VII, IX și X din etapele (iv), (v), (vi) și (vii) este o grupare de protecție acidică, procedeul poate cuprinde în plus etapa (etapa (viii)) de hidrolizare a compusului ester pentru a furniza compusul acid final (Formula X'). Această etapă poate fi efectuată, de exemplu, prin încălzirea esterului în prezența unei baze, cum ar fi hidroxidul de litiu.

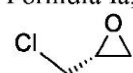
Într-o realizare particulară, R în compușii cu Formulele VI, VII, IX și X în etapele (iv), (v), (vi) și (vii) este H și etapa finală (viii) nu este necesară. Acest lucru este avantajos deoarece se reduce numărul de etape sintetice. Mai mult, dacă această etapă de hidrolizare este efectuată prin încălzirea esterului în prezența unei baze, această etapă poate conduce la o reacție secundară nedorită la gruparea nitril.

Etapele (iv), (v), (vi), și (vii) implică toate compuși având gruparea R. La fiecare apariție, R este un H sau o grupare de protecție acidică. Așa cum va aprecia o persoană calificată, gruparea R rămâne aceeași pe parcursul fiecăreia dintre aceste etape secvențiale. Într-o realizare, R este H. Într-o altă realizare, R este alchil C₁₋₄, preferabil metil. În etapa (viii), compusul cu Formula X în care R este o grupare de protecție acidică, este hidrolizat la un compus cu Formula X în care R este H (Formula X').

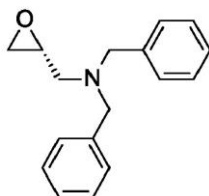
Compușii cu Formulele I, II, III, IV, VI, VII, IX și X au toți un centru chiral la punctul de atașare al oxiranului sau oxetanului. În timp ce, etapele procedurii includ utilizarea tuturor enantiomerilor individuali, și a amestecurilor acestora, precum și a racemaților, sunt preferate anumite configurații:



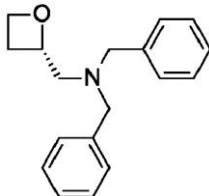
Formula Ia;



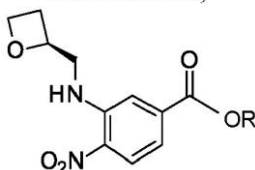
Formula IIb;



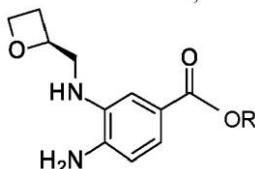
Formula IIIb;



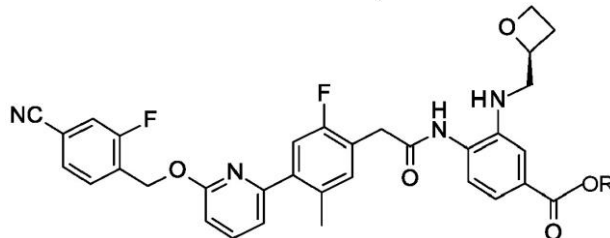
Formula IVa;



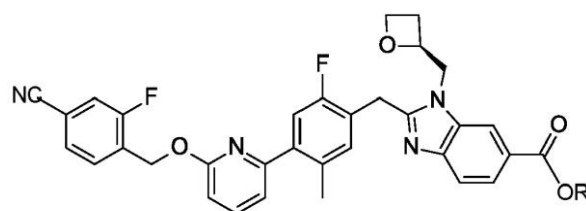
Formula VIa;



Formula VIIa;



Formula IXa;



Formula Xa.

și

Formulele Ia, IVa, VIa, VIIa, IXa și Xa reprezintă enantiomerul S. Formulele IIb și IIIb reprezintă enantiomerul R.

Termenul „sare acceptabilă farmaceutică” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o sare dintr-un compus, considerată a fi acceptabilă pentru utilizare clinică și/sau veterinară. Exemple de săruri acceptabile farmaceutice și metodologii comune pentru prepararea lor, pot fi găsite în „Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use” P. Stahl, și colab., a 2-a ed. revizuită, Wiley-VCH, 2011 și S.M. Berge, și colab., „Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66(1), 1-19. O sare preferată a compusului cu Formula X este sarea de *terț*-butil amină (sau erbumină).

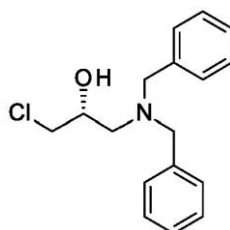
R în compușii cu formulele V, VI, VII, IX, și X descriși aici, poate fi o grupare de protecție acidică. Se înțelege că grupările de protecție pot fi variate după cum este apreciat de către o persoană calificată în domeniu depinzând de condițiile de reacție particulare și transformările particulare care urmează să fie efectuate. Grupările de protecție acidice, precum și condițiile de protejare și deprotejare sunt bine cunoscute specialistului calificat și sunt descrise în literatură (vezi de exemplu „Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”, ediția a patra, de Peter G.M. Wuts și Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. 2007).

Anumite abrevieri sunt definite după cum urmează: „ACN” se referă la acetonitril; „DCM” se referă la diclorometan; „DMEA” se referă la N,N-dimetiletilamină; „DMF” se referă la N,N-dimetilformamidă; „DMSO” se referă la dimetil sulfoxid; „ES-MS” se referă la spectrometrie de masă cu electropulverizare; „EtOAc” se referă la acetat de etil; „EtOH” se referă la etanol sau alcool etilic; „h” se referă la oră sau ore; „HPLC” se referă la cromatografie de lichide de înaltă performanță; „MeOH” se referă la metanol sau alcool metilic; „MTBE” se referă la metil-*tert*-butil eter; „min” se referă la minut sau minute; „m/z” se referă la raportul masă față de încărcare; „Pd(dppf)Cl₂” se referă la [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II); „RT” se referă la temperatura camerei; „TFA” se referă la acid trifluoroacetic; și „THF” se referă la tetrahidrofuran.

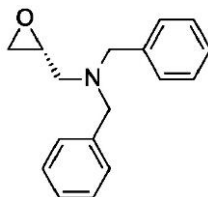
Tiparele de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) ale solidelor cristaline sunt obținute pe un difractometru cu raze X pe pulbere Bruker D4 Endeavor, echipat cu o sursă CuK α și un detector Vantec, care operează la 35 kV și 50 mA. Mostră este scanată între 4 și 40 2 θ , cu o dimensiune a pasului de 0,008 2 θ și o viteză de scanare de 0,5 secunde/etapă, și utilizând o divergență de 1,0 mm, antiîmprăștiere fixată la 6,6 mm, și fante de detectare de 11,3 mm. Pulberea uscată este ambalată pe un suport pentru mostră din cuarț și o suprafață netedă este obținută utilizând o lamelă din sticlă. Tiparele de difracție ale formei cristaline sunt colectate la temperatură ambiantă și umiditate relativă. Pozițiile maximelor cristaline sunt determinate în MDI-Jade după întreaga deplasare a tiparului pe baza unui standard NIST 675 intern cu maxime la 8,853 și 26,774 2 θ . Este bine cunoscut în domeniul cristalografiei că, pentru orice formă cristalină dată, intensitățile relative ale maximelor de difracție pot varia din cauza orientării preferate care rezultă din factori cum ar fi morfologia cristalului și aspectul exterior. Unde efectele de orientare preferată sunt prezente, intensitățile maxime sunt alterate, dar pozițiile maximelor caracteristice ale polimorfei sunt nemodificate. Vezi, *de exemplu* The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, paginile 1843-1844, 1995. Mai mult, este de asemenea bine cunoscut în domeniul cristalografiei că, pentru orice formă cristalină dată, pozițiile maximelor unghiulare pot varia puțin. De exemplu, pozițiile maximelor se pot deplasa din cauza unei variații a temperaturii la care este analizată o mostră, a deplasării mostrei, sau a prezenței sau absenței unui standard intern. În cazul prezent, o variație a poziției maximului de $\pm 0,2$ 2 θ se presupune că ține seama de aceste potențiale variații fără a împiedica identificarea fără echivoc a formei cristaline indicate. Confirmarea unei forme cristaline poate fi făcută pe baza oricărei combinații unice a maximelor distinctive.

Prepararea 1

(R)-1-Cloro-3-(dibenzilamino)propan-2-ol

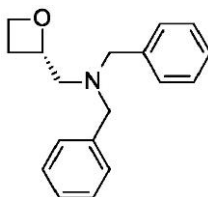


La un flacon, se adaugă dibenzilamină (200,0 g, 0,993 mol) și 2-propanol (200 mL). Se răcește soluția cu agitare sub 5°C cu o baie de apă/gheață. Se utilizează o pâlnie de adăugare pentru a adăuga (R)-(-)-epiclorohidrină (95 mL, 1,21 mol) timp de 10 min. Se încălzește amestecul până la 21°C și se agită timp de două zile, apoi se păstrează la frigider soluția rezultată care conține compusul din titlu până la utilizare în etapa următoare. ES-MS *m/z* 290 (M+H).

Preparare 2**(R)-N,N-Dibenzil-1-(oxiran-2-il)metanamină**

Metoda A: Se toarnă soluția de (R)-1-cloro-3-(dibenzilamino)propan-2-ol de la Prepararea 1 într-un flacon cu agitator mecanic și se utilizează 2-propanol (466 mL) pentru a completa transferul. Se răcește soluția de apă cu gheață până la sub 5°C, se adaugă o soluție de hidroxid de sodiu (5 mol/L în apă, 240 mL, 1,18 mol) în cinci porții și apoi se încălzește amestecul până la 20°C. După 6 ore, se transferă amestecul la o pâlnie separatoare cu toluen (500 mL) și apă (100 mL). Se agită amestecul, se permite straturilor să se separe, și se îndepărtează stratul de jos. Se adaugă apă (250 mL), se agită amestecul și se lasă să se decanteze, și apoi se îndepărtează stratul de jos. Se adaugă soluție apoasă saturată de NaCl, se agită amestecul și se lasă să se separe, și se îndepărtează stratul de jos. Se usucă soluția cu sulfat de sodiu, se filtrează, și se concentrează soluția prin evaporare rotativă. Se usucă reziduul *in vid* pentru a da compusul din titlu ca sirop (270,7 g, randament 99% în 2 etape), care prin ¹H-RMN pare să conțină 8,7% g/g toluen. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,23 (m, 10H), 3,82 (brd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,59 (brd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,10 (br, 1H), 2,79 (brd, J = 12,8 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H). ES-MS *m/z* 254 (M+H).

Metoda B (o procedură oală din (R)-(-)-epiclorohidrină): La un vas, se adaugă dibenzilamină (152 kg, 770 mol) și 2-propanol (121 kg) și se agită amestecul la 10-20°C. Se adaugă încet (R)-(-)-epiclorohidrină (105 kg, 1135 mol) și se agită amestecul la 10-20°C până când reacția atinge <1% epiclorohidrină rămasă. Se adaugă încet 20% g/g hidroxid de sodiu în apă (183 kg, 915 mol NaOH) și se agită amestecul la 20-25°C. Se adaugă o altă porțiune de 20% g/g hidroxid de sodiu în apă (20 kg, 100 mol NaOH) și se agită amestecul la 20-25°C până când există <0,5% intermediar rămas. Se separă straturile și se concentrează stratul organic sub presiune redusă până la aproximativ 200 L volum rămas. Se adaugă EtOAc (688 kg), se concentrează amestecul din nou sub presiune redusă până la aproximativ 200 L volum rămas, apoi se adaugă EtOAc (683 kg) și apă (460 kg). Se agită amestecul, apoi se stabilizează, și se separă stratul apos. Se adaugă o altă porțiune de apă (461 kg) la stratul organic. Se agită amestecul, apoi se stabilizează, și se separă stratul apos. Se adaugă o altă porțiune de apă (451 kg) la stratul organic. Se agită amestecul, apoi se stabilizează, și se separă stratul apos. Se concentrează stratul organic sub presiune redusă până la aproximativ 130 L rămași, apoi se adaugă *terț*-butanol (595 kg). Se concentrează amestecul sub presiune redusă până la aproximativ 130 L rămași. Se diluează soluția cu *terț*-butanol (167 kg) pentru a da o soluție de compus din titlu (373,4 kg soluție, 50,8% g, 189,7 kg de compus din titlu, 749 mol, randament 97%). Timpul de retenție HPLC pentru compusul din titlu este 14,0 min [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35 °C, 1,2 mL/min, detecție la 215 nm, gradient: 5-95% B în 16 min, menținut până la 18 min, 5% B la 18,1 min; solvent A = 10 mM formiat de amoniu, pH 9,0, în apă purificată, solvent B = ACN].

Prepararea 3**(S)-N,N-dibenzil-1-(oxetan-2-il)metanamină**

Metoda A: Se echipează un flacon cu agitator mecanic, o sursă de azot, o manta de încălzire, condensator, și termocuplă. Se adaugă iodură de trimetilsulfoxoniu (66,5 g, 0,278 mol), urmată de *terț*-butoxid de potasiu solid (45,7 g, 0,371 mol) și *terț*-butanol (500 mL) la flacon. Se agită și se încălzește soluția până la 85°C și se adaugă o soluție de (R)-N,N-dibenzil-1-(oxiran-2-il)metanamină (material

pur din Prepararea 2, Metoda A, 50,0 g, 0,186 mol) în *terț*-butanol (250 mL) prin transfer de presiune. Se încălzește amestecul la 80-85°C (reflux ușor) timp de 5 ore, apoi se răcește și se îndepărtează solidele prin filtrare. Se spală solidele cu hexani (200 mL) și se combină filtratul de spălare cu hexani cu filtratul inițial. Se concentrează parțial soluția de produs prin evaporare rotativă și se transferă la o pâlnie separatoare cu hexani (500 mL) și apă (200 mL). Se agită amestecul, se lasă să se stabilizeze, și se scurge stratul de jos. Se adaugă apă (200 mL), se agită amestecul, se lasă să se stabilizeze, și se scurge stratul de jos; se repetă acest lucru de două sau mai multe ori. Se spală stratul organic cu soluție apoasă saturată de NaCl și se usucă pe sulfat de sodiu. Se îndepărtează sulfatul de sodiu prin filtrare și se concentrează soluția prin evaporare rotativă până la un ulei. Se purifică uleiul prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând 15% EtOAc în hexani pentru a da compusul din titlu (23,4 g, 40%) ca ulei galben care prin ^1H -RMN pare să fie ~85% pur. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,22 (m, 10H), 5,03 (brpent, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,63 (td, $J = 6,1, 8,0$ Hz, 1H), 4,46 (td, $J = 5,9, 9,1$ Hz, 1H), 3,70 (brd, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,62 (brd, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,82 (dd, $J = 6,1, 13,5$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 4,5, 13,5$ Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 1H). ES-MS m/z 268 (M+H).

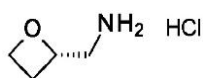
Pentru a evalua puritatea optică a compusului din titlu, se prepară compusul din titlu ca amestec racemic în mod esențial cum s-a descris în Preparările 1 până la 3 începând cu epiclorohidrina racemică.

Se analizează amestecul racemic prin HPLC chirală (coloană: Chiralcel® OD-H 4,6 × 150 mm; debit 1 mL/min; detecție la 254 nm; eluent: 2:98 EtOH/heptan (v/v) + 0,1% DMEA). Timpii de retenție pentru enantiomerii individuali din mostra racemică utilizând această metodă sunt de 7,48 min și 8,59 min. Analiza materialului optic pur prezintă 96% ee (1,8% la 7,49 min și 86,0% la 8,61 min după zona maximului UV).

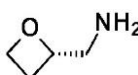
Metoda B: Se adaugă iodură de trimetilsulfoxoniu (250 kg, 1136 mol) la un vas. Se adaugă *terț*-butoxid de potasiu (170,1 kg, 1516 mol), și *terț*-butanol (744 kg). Se agită la 50-55°C timp de 2-3 ore, apoi la 65-75°C timp de 15-30 min, apoi se încălzește până la 75-80°C. Se adaugă încet o soluție de (*R*)-*N,N*-dibenzil-1-(oxiran-2-il) metanamină în *terț*-butanol (din Prepararea 2, Metoda B, 372,2 kg de soluție, 50,8% g, 189 kg, 749 mol). Se încălzește amestecul până la 80-90°C timp de 6-8 ore, apoi se răcește la 30-40°C și se adaugă EtOAc (534 kg). Se filtrează amestecul și se spală cu EtOAc (51 + 54 + 60 + 59 + 59 + 60 + 60 + 60 kg). Se concentrează amestecul sub presiune redusă până la aproximativ 200-400 L rămași, apoi se adaugă EtOAc (858 kg) și se concentrează din nou sub presiune redusă până la aproximativ 200-400 L rămași. Se adaugă EtOAc (861,5 kg) și apă (570 kg) și se ajustează temperatura amestecului la 20-30°C. Se agită, apoi se stabilizează amestecul și se separă straturile. Se adaugă apă (571 kg), se agită, apoi se stabilizează amestecul și se separă straturile.

Se purifică stratul organic în porțiuni. Se adaugă o porțiune din stratul organic într-un vas (176 kg) și se concentrează sub presiune redusă până la aproximativ 32 L rămași. La amestec se adaugă o soluție 4:1 v:v de heptan:EtOAc (25 kg), apoi gel de siliciu (46 kg), și apoi heptan (107 kg). Se agită amestecul timp de 2-3 ore la 20-30°C, apoi se filtrează și se clătește gelul de siliciu cu trei porții (~60 kg fiecare) dintr-o soluție 10:1 w:w heptan:EtOAc, cu 1,7% g trietilamină. Se combină filtratele și se concentrează sub presiune redusă până la aproximativ 20 L rămași, apoi se adaugă heptan (11 kg). Se cromatografiază soluția de heptan printr-un strat de gel de siliciu (60 kg) eluând un amestec de 10:1 w:w heptan:EtOAc, cu 1,7% g trietilamină, combinând fracțiunile care conțin produs pentru procesare în continuare. Se procesează porțiunile rămase de organice în mod similar și se combină toate fracțiunile de produs cromatografiate.

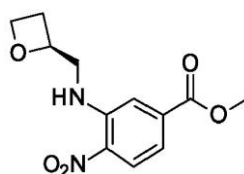
Se concentrează fracțiunile de produs sub presiune redusă până la aproximativ 200 L rămași. Se adaugă EtOH (470 kg) la amestec și se concentrează sub presiune redusă până la aproximativ 200 L rămași. Se diluează amestecul cu EtOH (297 kg) pentru a da o soluție de compus din titlu (407,8 kg soluție, 18,7% g, 76,3 kg de compus din titlu, 285 mol, randament 38%). Timpul de retenție HPLC pentru compusul din titlu este 9,8 min [HPLC: Agilent Zorbax Bonus RP (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35°C, 1,2 mL/min, detecție la 215 nm, gradient: 5-50% B în 15 min, până la 95% B la 20 min, menținut până la 22 min, 5% B la 22,1 min; solvent A = 0,05% TFA în apă purificată, solvent B = 0,05% TFA în ACN].

Prepararea 4**Clorhidrat de (S)-oxetan-2-ilmetanamină**

Într-o sticlă de presiune, se dizolvă (S)-N,N-dibenzil-1-(oxetan-2-il)metanamină (material pur din Prepararea 3, Metoda A, 46,0 g, 172 mmol) în EtOH (460 mL) și se adaugă HCl apos (5 M, 31 mL, 155 mmol). Se adaugă paladiu pe carbon (60% apă din masă, 5% Pd încărcare pe bază uscată, 9,2 g) și se agită amestecul la temperatura ambiantă sub 40 psig hidrogen timp de 20 ore. Se îndepărtează catalizatorul prin filtrare prin Celite® și se îndepărtează solventul prin evaporare rotativă. Reziduul este un ulei incolor, care cristalizează în repaus pentru a da compusul din titlu (20,8 g, 98%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (br, 3H), 4,90 (m, 1H), 4,52 (ddd, *J* = 5,9, 7,2, 8,6 Hz, 1H), 4,46 (td, *J* = 6,2, 9,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* = 6,4, 13,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 4,3, 13,5 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 1H).

Prepararea 5**(S)-Oxetan-2-ilmetanamină**

Se adaugă soluție EtOH de (S)-N,N-dibenzil-1-(oxetan-2-il)metanamină din Prepararea 3, Metoda B într-un vas (203,6 kg de soluție, 18,7% g, 38,1 kg de materie primă, 142 mol). Se adaugă carbon activat (3,9 kg) la soluție și se clătește cu EtOH (5 kg). Se agită amestecul timp de 4-6 ore, apoi se filtrează și se clătește cu EtOH (38 + 39 + 38 kg). Se concentrează soluția până la aproximativ 152 L rămași (187,6 kg de soluție, 19,9% g, 37,3 kg de materie primă, 140 mol), apoi se adaugă acid acetic (10 kg) și se clătește cu EtOH (2 kg). Se adaugă paladiu pe carbon (50% apă din masă, 10 g% Pd încărcare pe bază uscată, 1,87 kg) la amestec și se clătește cu EtOH (3 × 5 kg). Se supune amestecul la 0,3-0,5 Mpa presiune de hidrogen și se încălzește la 40-50°C. După 5-6 ore, se adaugă o altă porțiune de paladiu pe carbon (1,87 kg) la amestecul de reacție și se clătește cu EtOH (5 + 10 + 6 kg). Se resupune amestecul de reacție la 0,3-0,5 Mpa de hidrogen la 40-50°C. După 5-6 ore, se adaugă o altă porțiune de paladiu pe carbon (1,87 kg), se clătește cu EtOH (10 + 10 + 11 kg), și se resupune amestecul de reacție la 0,3-0,5 Mpa de hidrogen la 40-50°C. După 5-6 ore, se adaugă o altă porțiune de paladiu pe carbon (1,87 kg), se clătește cu EtOH (10 + 5 + 6 kg), și se resupune amestecul de reacție la 0,3-0,5 Mpa de hidrogen la 40-50°C. După 6-8 ore, se adaugă o altă porțiune de paladiu pe carbon (0,38 kg), se clătește cu EtOH (6 + 7 + 5 kg), și se resupune amestecul de reacție la 0,3-0,5 Mpa de hidrogen la 40-50°C. După 5-6 ore, se răcește amestecul de reacție până la 15-25°C, se filtrează prin diatomite (7 kg), și se clătește cu EtOH (40 + 48 kg). Compusul din titlu este obținut ca o soluție de EtOH (381 kg soluție, 2,8% g, 10,75 kg de compus din titlu, 123 mol, randament 87%). Timpul de retenție pentru compusul din titlu este 6,6 min [GC: DB-624, 30 m × 0,32 mm ID × 1,8 μm, detecție FID la 280°C, flux de alcătuire (N₂) 30 mL/min, flux de H₂ 40 mL/min, flux de aer 400 mL/min, 60°C timp de 1 min, pantă 30°C/min până la 130°C, menținere 6 min, pantă 30°C/min până la 240°C, menținere 22 min. Temperatura injectorului 240°C, raport de divizare 10: 1].

Prepararea 6**(S)-4-Nitro-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoat de metil**

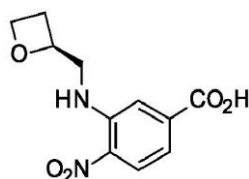
Se dizolvă clorhidratul de (S)-oxetan-2-ilmetanamină (20,8 g, 168 mmol) în DMF (150 mL) și se adaugă 3-fluoro-4-nitro-benzoat de metil (30,0 g, 151 mmol), urmat de trietilamină (45,7 g, 452 mmol). Se agită amestecul timp de 20 ore la temperatura ambiantă. Se toarnă amestecul într-o pâlnie separatoare și se adaugă MTBE (400 mL) și apă (400 mL). Se agită amestecul, se lasă să se

stabilizeze, și se îndepărtează stratul de jos. Se spală stratul organic secvențial cu apă, soluție apoasă saturată de NaCl, și apoi se usucă cu sulfat de sodiu. După filtrare, se concentrează soluția prin evaporare rotativă și se cromatografiază pe gel de siliciu (1,5 kg) utilizând EtOAc /izohexani (eluare gradient, 0 până la 40% (vol/vol) EtOAc la izohexani). Se combină fracțiunile bogate în produs și se concentrează prin evaporare rotativă pentru a da produsul ca solid galben (33,3 g, 125 mmol, randament 83%). Analiza HPLC chirală indică că produsul a avut 94,2% ee (e.r. = 97,1 : 2,9).

Condiții pentru HPLC chirală: 3:7 (v/v) EtOH/heptan cu 0,1% (g/g) DMEA, Chiralpak AD-H, 4,6 × 150 mm, 1 mL/min, 254 nm, enantiomer S = 7,93 min, enantiomer R = 9,50 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (br, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,76 (ddd, J = 6,1, 7,6, 8,4 Hz, 1H), 4,64 (td, J = 6,0, 9,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H). ES-MS m/z 267 (M+H).

Prepararea 7

Acid (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoic

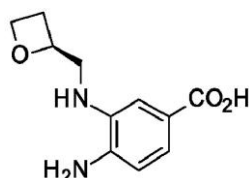


Se adaugă o soluție de EtOH de (S)-oxetan-2-ilmetanamină (din Prepararea 5, 6,9 kg corectate de test, 79 mol) la acidul 3-fluoro-4-nitrobenzoic (15,3 kg, 83 moli, 1,05 echivalenți). Se adaugă încet trietilamină (26 kg, 257 mol, 3,1 echivalenți), se clătește cu EtOH (3 kg), și se încălzește amestecul până la 110-120°C într-un vas etanșat până când acidul 3-fluoro-4-nitrobenzoic rămas este <2%. Se răcește amestecul, se transferă la un tambur, și se clătește cu EtOH (15 kg). Într-o manieră similară, se procesează un total net de 20,7 kg de (S)-oxetan-2-ilmetanamină (238 mol) și 45,6 kg de acid 3fluoro-4-nitrobenzoic (246 mol) în trei loturi. Se concentrează soluțiile EtOH combinate ale compusului din titlu până la aproximativ 100 L rămași, apoi se adaugă EtOH (71 kg) și se concentrează din nou până la aproximativ 100 L rămași. Se răcește amestecul până la 5-15°C și se adaugă încet 15% g/g acid citric în apă (287 kg). Se agită timp de 1-2 ore, apoi se filtrează amestecul și se clătește cu apă

(88 + 86 kg). Se agită turta umedă de la filtrare în EtOH (113 kg) și se încălzește amestecul până la 40-50°C. După 4-6 ore, se răcește amestecul până la 5-15°C, se agită timp de 2-4 ore, apoi se filtrează și se spală turta cu EtOH (28 kg). Se usucă turta umedă pentru a obține compusul din titlu ca un solid oranj (34,6 kg, 32,4 kg corectate de test, 137 moli, randament 58%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,50 (s, 1H), 8,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60 - 4,38 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 2H), 2,71 - 2,50 (m, 2H). Timpul de retenție HPLC pentru compusul din titlu este 12,5 min [HPLC: Agilent Zorbax Bonus RP (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35°C, 1,2 mL/min, detecție la 237 nm, gradient: 5-95% B în 20 min, 5% B la 20,1 min; solvent A = 0,05% TFA în apă purificată, solvent B = 0,05% TFA în ACN].

Prepararea 8

Acid (S)-4-amino-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoic

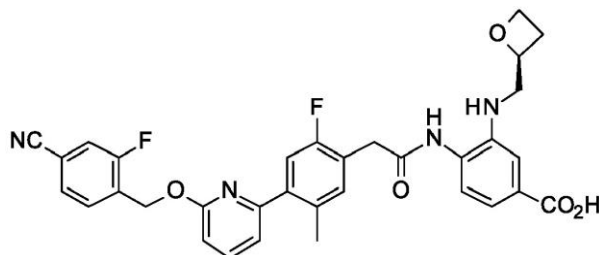


La un vas, se adaugă acid (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoic (3,55 kg, 13,9 moli) și THF (35 L). Se adaugă paladiu pe carbon (50% apă din masă, 10% g Pd încărcare pe bază uscată, 356 g). Se supune amestecul de reacție la presiune de hidrogen (0,3 Mpa) la 35°C până când reacția este completă. Se filtrează amestecul de reacție prin Celite® pentru a îndepărta catalizatorul, apoi se concentrează până la aproximativ 7 L rămași. Se adaugă înapoi 17 L de EtOAc și se concentrează

din nou până la aproximativ 7 L rămași. Se adaugă înapoi alți 17 L de EtOAc și se concentrează până la aproximativ 7 L rămași. Se filtrează și se clătește cu EtOAc. Se usucă turta umedă sub vid la 4550°C pentru a obține compusul din titlu ca solid maro (2,89 kg, 12,6 mol, randament 91%). Timpul de retenție HPLC pentru compusul din titlu este 6,2 min [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35°C, 1,2 mL/min, detecție la 237 nm, gradient: 5-95% B în 20 min, 5% B la 20,1 min; solvent A = 0,05% TFA în apă purificată, solvent B = 0,05% TFA în ACN].

Prepararea 9

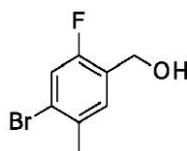
Acid (S)-4-(2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobenzil)oxi)piridin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil) acetamido)-3((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoic



La un vas, se adaugă acid 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acetic (4,75 kg, 13,6 mol) (Preparările 9a până la 9f de mai jos) și THF (25 kg). Se adaugă 1,1carbonildiimidazol (2,6 kg, 17,7 mol, 1,3 echivalenți) și se clătește cu THF (4 kg). Se încălzește amestecul până la 35-40°C timp de 0,5-1 oră, apoi se adaugă acid (S)-4-amino-3((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoic (2,8 kg, 14,3 mol, 1,05 echivalenți) și se clătește în cu THF (4,2 kg). Se agită amestecul la 35-40°C până când reacția este completă, apoi se răcește la 20-30°C și se adaugă 5% acid citric în apă (18,5 kg). Se adaugă EtOAc (22 kg), se agită amestecul, apoi se stabilizează și se separă straturile. Se adaugă o altă porțiune de 5% acid citric în apă (18,5 kg) la stratul organic. Se agită, apoi se stabilizează și se separă straturile. Se adaugă apă (23,9 kg) la stratul organic. Se agită, apoi se stabilizează și se separă straturile. Se adaugă THF (32,8 + 26 kg), apoi se adaugă captator Si-Tiol (0,5 kg) și se agită amestecul timp de 6-8 ore. Se filtrează captatorul și se clătește cu THF (11 kg). Se concentrează amestecul până la aproximativ 10-15 L rămași, apoi se adaugă EtOAc (21 kg). Se repetă acest lucru de două ori cu două porțiuni de 20 kg de EtOAc. Se concentrează amestecul din nou până la aproximativ 10-15 L rămași, apoi se adaugă EtOAc (20 kg). Se concentrează amestecul a treia oară până la aproximativ 10-15 L rămași, apoi se adaugă EtOAc (20 kg). Se filtrează, apoi se clătește turta umedă cu EtOAc (13 kg). Se usucă turta umedă sub vid la 30-40°C pentru a obține compusul din titlu ca solid alb practic (4,35 kg, 8,2 mol, randament 60%). Timpul de retenție HPLC pentru compusul din titlu este 16,0 min. [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35°C, 1,2 mL/min, detecție la 230 nm, gradient: 5-40% B în 7 min, până la 95% B la 19 min, menținut până la 21 min, până la 5% B la 21,1 min; solvent A = 0,05% TFA în apă purificată, solvent B = 0,05% TFA în ACN]. Acidul 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acetic, una dintre materiile prime din Prepararea 9 de mai sus poate fi preparat în conformitate cu preparările de mai jos:

Prepararea 9a

(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)metanol

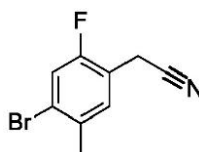


La un flacon se adaugă: acid 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoic (100 g, 421 mmol), THF (200 mL) și boran (complex de dimetil sulfură, 2 mol/L soluție în THF, 210 mL, 10 mmol). Se agită amestecul la RT peste noapte. Se stinge amestecul de reacție cu HCl (1,0 N soluție apoasă, 50 mL) și se filtrează amestecul. Se concentrează filtratul *in vid* și se partiționează reziduul între EtOAc (400 mL) și apă

(400 mL). Se spală organicele cu soluție apoasă saturată de NaCl (400 mL), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, și se concentrează pentru a da compusul din titlu ca solid (93,5 g, 99%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Prepararea 9b

2-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetonitril



Se dizolvă (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)metanol (92 g, 420 mmol) în DCM (500 mL) și se adaugă trietilamină (120 mL, 861 mmol). Se răcește amestecul la -15°C și se adaugă o soluție de clorură de metansulfonil (40 mL, 517 mmol) în DCM (30 mL) în picătură la amestecul de reacție. Se agită amestecul timp de 30 min la RT. Se partiționează amestecul de reacție între DCM (500 mL) și apă (500 mL). Se spală organicele cu soluție apoasă saturată de NaCl (500 mL), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, și se concentrează. Se dizolvă reziduul în DMF (400 mL) și se răcește amestecul cu o baie cu gheață. Se adaugă NaCN (21,0 g, 429 mmol) într-o porție la amestecul de reacție și se agită la RT peste noapte. Se partiționează amestecul între EtOAc (400 mL) și apă (500 mL). Se spală organicele cu soluție apoasă saturată de NaCl (500 mL), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, și se concentrează. Se purifică reziduul prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 10 până la 30% EtOAc în hexani pentru a da compusul din titlu (47,0 g, 48%) ca un ulei. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Prepararea 9c

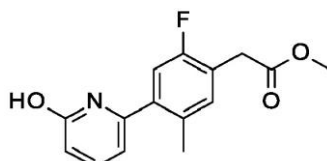
2-(4-Bromo-2-fluoro-5-metil-fenil)acetat de metil



La un flacon se adaugă: 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetonitril (1,20 g, 5,10 mmol), EtOH (5 mL), apă (3 mL), și hidroxid de potasiu (0,90 g, 16 mmol). Se încălzește amestecul la 90°C peste noapte. Se răcește amestecul cu o baie cu gheață și se acidulează cu 1,0 M HCl la pH 4-5, apoi se partiționează amestecul între EtOAc (30 mL) și apă (30 mL). Se spală organicele cu soluție apoasă saturată de NaCl (30 mL), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, și se concentrează pentru a da acidul 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metil-fenil)acetic ca solid. Se dizolvă acesta în DCM (10 mL), apoi se adaugă DMF (0,05 mL, 0,6 mmol) și clorură de oxalil (0,5 mL, 6 mmol) la RT. Se agită amestecul la RT timp de 30 min, apoi se adaugă MeOH (2 mL, 49,4 mmol) în picătură. După 30 min, se îndepărtează solventul *in vid* și se partiționează reziduul între EtOAc (40 mL) și 5% NaHCO_3 (30 mL). Se spală organicele cu soluție apoasă saturată de NaCl (40 mL), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, și se concentrează pentru a da compusul din titlu ca un ulei (1,1 g, 80%). ES/MS m/z (^{79}Br , ^{81}Br) 278,280 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Prepararea 9d

2-[2-Fluoro-4-(6-hidroxi-2-piridil)-5-metil-fenil]acetat de metil

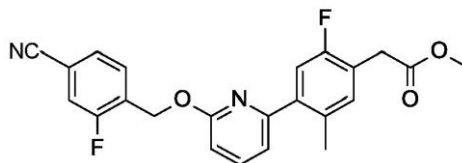


La un flacon se adaugă ester pinacol al acidului 6-hidroxipiridin-2-boronic (1,6 g, 6,9 mmol), 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metil-fenil)acetat de metil (2,2 g, 8,4 mmol), THF (15 mL), apă (1 mL), și carbonat de potasiu (2,0 g, 14 mmol). Se purjează amestecul cu azot timp de 10 min, apoi se adaugă

Pd(dppf)Cl_2 (0,26 g, 0,35 mmol) și se încălzește la 75°C timp de 2 ore. Se partiționează amestecul între EtOAc (30 mL) și apă (30 mL). Se spală organicele cu soluție apoasă saturată de NaCl (30 mL), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da compusul din titlu (1,4 g, 74%) ca solid. ES/MS m/z 276 (M+H), 274 (M-H).

Prepararea 9e

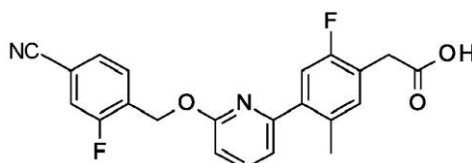
2-[4-[6-[(4-Ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acetat de metil



La un flacon se adaugă 2-[2-fluoro-4-(6-hidroxi-2-piridil)-5-metilfenil]acetat de metil (1,40 g, 5,09 mmol), 1,4-dioxan (35 mL), carbonat de argint (1,7 g, 6,2 mmol), și 4-(bromometil)-3fluorobenzonitril (1,4 g, 6,2 mmol). Se încălzește amestecul la 60°C peste noapte. Se filtrează solidul și se concentrează filtratul. Se purifică reziduul prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând 12 până la 55% EtOAc în hexani pentru a da compusul din titlu (1,60 g, 77%) ca solid. ES/MS m/z 409 (M+H), 407 (M-H).

Prepararea 9f

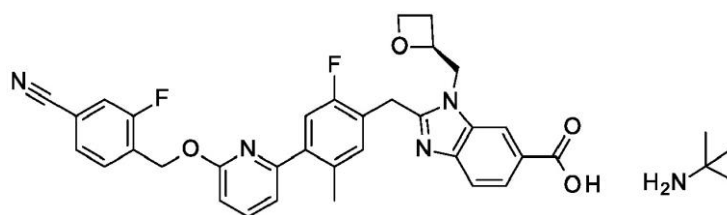
Acid 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-fenil]acetic



La o fiolă se adaugă 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acetat de metil (1,6 g, 3,9 mmol), ACN (20 mL), apă (6 mL), și hidroxid de litiu (0,45 g, 19 mmol). Se încălzește amestecul la 45°C timp de 2 ore, se răcește amestecul într-o baie cu gheață, și se acidulează cu 1,0 M HCl la pH = 4-5. Se partiționează amestecul între EtOAc (50 mL) și apă (50 mL).

Se spală organicele cu soluție apoasă saturată de NaCl (50 mL), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da compusul din titlu (1,55g, 100%) ca solid. ES/MS m/z 395 (M+H).

Prepararea 10 terț-butilamoniu;2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-fenil]metil]3-[(2S)-oxetan-2-il]metil]benzimidazol-5-carboxilat



Se amestecă acidul (S)-4-(2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobenzil)oxi)piridin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamido)-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoic (2,05 kg, 3,4 moli) și THF (19 kg), se încălzește amestecul până la 115-125°C într-un vas etanșat până când reacția este completă, apoi se clătește într-un tambur cu THF (7 kg). Se combină această reacție cu o altă reacție rulată într-o manieră similară pe o scală de 2,05 kg. Se recirculează soluția produsului printr-un filtru de cartuș cu carbon activat timp de 6-8 ore, apoi se clătește filtrul cu THF (7,8 kg). Se recirculează această soluție printr-un filtru de cartuș cu carbon proaspăt activat timp de 4-6 ore, apoi se clătește filtrul cu THF (8,4 kg). Se concentrează soluția până la 8-12 L rămași, apoi se adaugă acetonă (17 kg). Se concentrează soluția din nou până la 8-12 L rămași, apoi se adaugă acetonă (18 kg). Se concentrează soluția a treia oară până la 8-12 L rămași și se adaugă acetonă (38 kg). Se încălzește amestecul până la 45-55°C și se adaugă apă purificată (1,7 kg). Se prepară o soluție de 2-metil-2-propanamină (0,7 kg, 9,6 mol, 1,4 echivalenți) în acetonă (3,4 kg). Se adaugă 1/5 din soluția de 2-metil-2-propanamină la soluția

produsului. Se adaugă cristale de însămânțare ale compusului din titlu (18,57 g) și se agită amestecul timp de 1-2 ore, apoi se adaugă încet soluția rămasă de 2-metil-2-propanamină. Se agită amestecul timp de 1-2 ore, apoi se răcește încet la 15-20°C. Se filtrează solidul și se clătește cu acetonă (10 kg). Se usucă solidul sub vid la 45-55°C pentru a obține compusul din titlu ca solid alb (3,48 kg, 5,1 mol, randament 75%). Timpul de retenție HPLC pentru compusul din titlu este 14,8 min. [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35°C, 1,2 mL/min, detecție la 220 nm, gradient: 5-40% B în 6 min, până la 95% B la 28 min, până la 5% B la 28,1 min; solvent A = 0,05% TFA în apă purificată, solvent B = 0,05% TFA în ACN].

O mostră preparată a compusului din titlu este caracterizată printr-un tipar XRD utilizând radiație CuKα ca având maxime de difracție (valori 2-teta) cum s-a descris în Tabelul 1 de mai jos, și în particular având maxime la 6,9 în combinație cu unul sau mai multe din maximele selectate din grupul constând din 16,3 și 22,5; cu o toleranță pentru unghiurile de difracție de 0,2 grade.

Tabelul 1. Maximele de difracție cu raze X pe pulbere ale terț-butilamoniu;2-[[4-[6-[(4-ciano-2fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-fenil]metil]-3-[[[(2S)-oxetan-2il]metil]benzimidazol-5-carboxilat

Maxim	Unghi (°2-Teta) +/- 0,2°	Intensitate relativă (% celor mai intense maxime)
1	5,5	26,20%
2	6,9	64,90%
3	11,2	49,20%
4	16,3	100,00%
5	17,1	34,70%
6	19,6	53,00%
7	21,8	43,10%
8	22,5	93,80%
9	27,3	41,10%
10	28,0	37,90%