



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2011101972/04, 19.06.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.06.2008 JP 2008-162073

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2012 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.01.2011(86) Заявка РСТ:
JP 2009/061226 (19.06.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/154276 (23.12.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

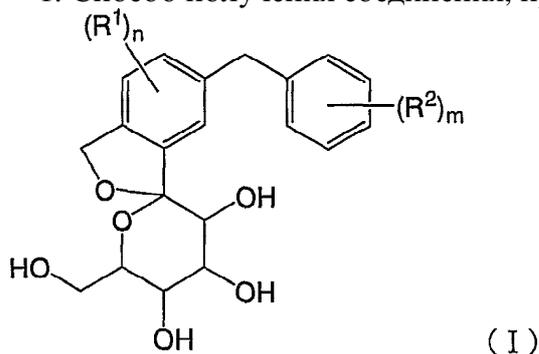
(71) Заявитель(и):

ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ КАЙСЯ (JP)

(72) Автор(ы):

**МАРУКАТА Масатоси (JP),
ИКЕДА Такума (JP),
КИМУРА Нобуаки (JP),
КАВАСЕ Акира (JP),
НАГАСЕ Масахиро (JP),
ЯМАМОТО Кейсуке (JP),
ТАКАТА Норюки (JP),
ЙОСИДЗАКИ Синити (JP),
ТАКАНО Кодзи (JP)**(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СПИРОКЕТАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СПИРОКЕТАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**(57) **Формула изобретения**

1. Способ получения соединения, представленного формулой (I):



где n представляет собой целое число от 0 до 3, m представляет собой целое число от 0 до 5;

R^1 и R^2 являются независимо выбранными из C_{1-10} -алкила, необязательно замещенного одним или более Ra, C_{3-10} -циклоалкила, необязательно замещенного одним или более Ra, C_{2-10} -алкенила, необязательно замещенного одним или более Ra, C_{3-10} -циклоалкенила, необязательно замещенного одним или более Ra, C_{2-10} -

алкинила, необязательно замещенного одним или более Ra, арила, необязательно замещенного одним или более Ra, насыщенного, частично ненасыщенного или ненасыщенного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более Ra, цианогруппы, атома галогена, нитрогруппы, меркаптогруппы, $-OR^3$, $-NR^4R^5$, $-S(O)_pR^6$, $-S(O)_qNR^7R^8$, $-C(=O)R^{35}$, $-CR^{36}=NOR^{37}$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$; где, когда n равно 2 или более, все R^1 могут быть одинаковыми или различными; когда m равно 2 или более, все R^2 могут быть одинаковыми или различными; или два R^1 на соседних атомах углерода, совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с бензольным кольцом; два R^2 на соседних атомах углерода, совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с бензольным кольцом;

p представляет собой целое число от 0 до 2; q представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

R^3 представляет собой атом водорода, C_{1-10} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{2-10} -алкенил, C_{3-10} -циклоалкенил, C_{2-10} -алкинил, арил, гетероарил, $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ или $-C(=O)R^{15}$;

R^4 и R^5 являются независимо выбранными из атома водорода, гидроксильной группы, C_{1-10} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{1-10} -алкоксигруппы, арила, гетероарила, $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ и $-C(=O)R^{15}$;

R^6 представляет собой C_{1-10} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, арил или гетероарил, где, когда p равно 0, R^6 может дополнительно представлять собой $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ или $-C(=O)R^{15}$;

R^7 , R^8 , R^{10} и R^{11} являются независимо выбранными из атома водорода, C_{1-10} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила, арила, гетероарила, $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ и $-C(=O)R^{15}$;

R^9 представляет собой атом водорода, C_{1-10} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, арил, гетероарил или $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$;

Ra являются независимо выбранными из C_{3-10} -циклоалкила, C_{2-10} -алкенила, C_{3-10} -циклоалкенила, C_{2-10} -алкинила, арила, гетероарила, гидроксигруппы, атома галогена, $-NR^{21}R^{22}$, $-OR^{38}$, $-SR^{26}$, $-S(O)_2R^{27}$, $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$, карбоксигруппы, $-C(O)NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)R^{30}$, $-CR^{31}=NOR^{32}$, цианогруппы и $-S(O)_rNR^{33}R^{34}$;

r представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{23} , R^{24} и R^{25} являются независимо выбранными из C_{1-10} -алкила и арила;

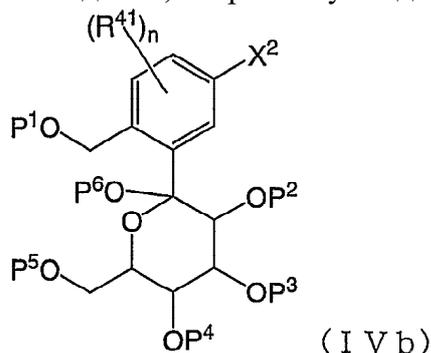
R^{15} и R^{30} являются независимо выбранными из атома водорода, C_{1-10} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{1-10} -алкоксигруппы, C_{1-10} -алкиламиногруппы, ди- $(C_{1-10}$ -алкил)аминогруппы, C_{1-10} -алкилтиогруппы, арила и гетероарила;

R^{21} , R^{22} , R^{28} , R^{29} , R^{33} и R^{34} являются независимо выбранными из атома водорода, гидроксильной группы, C_{1-10} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{1-10} -алкоксигруппы, арила, гетероарила, $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ и $-C(=O)R^{30}$;

R^{26} представляет собой атом водорода, C_{1-10} -алкил, C_{1-10} -алкоксигруппу, C_{3-10} -циклоалкилоксигруппу, арилоксигруппу, C_{3-10} -циклоалкил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{30}$ или $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$;

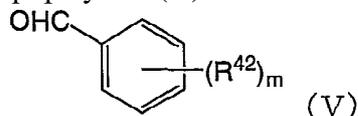
R^{27} представляет собой гидроксильную группу, C_{1-10} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил,

где R^{41} , n , X^2 , P^1 , P^2 , P^3 , P^4 и P^5 являются такими, как определено выше; и X представляет собой ион металла или атом водорода; стадию b): обработку соединения, представленного формулой (IVb):



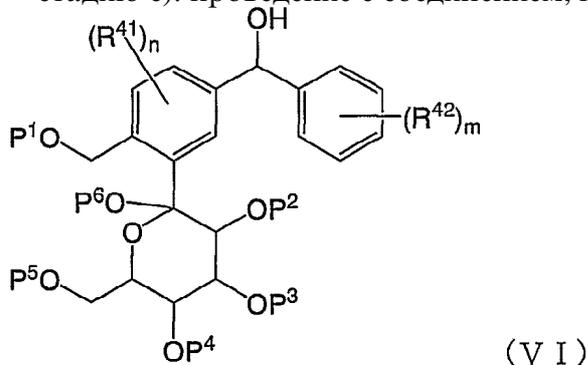
где R^{41} , n , X^2 , P^1 , P^2 , P^3 , P^4 и P^5 являются такими, как определено выше; и P^6 представляет собой ион металла, атом водорода или защитную группу гидроксила;

металлоорганическим реагентом и затем реакцию с соединением, представленным формулой (V):



где R^{42} представляет собой группу, определенную как R^2 , где данная группа может иметь одну или более защитных групп и m является таким, как определено выше; и который дополнительно может включать одну или более стадий для введения защитной группы и/или удаления защитной группы, на стадиях, определенных выше, и/или на любой стадии до или после любой одной из стадий, определенных выше.

2. Способ по п.1, который дополнительно включает стадию с): проведение с соединением, представленным формулой (VI):

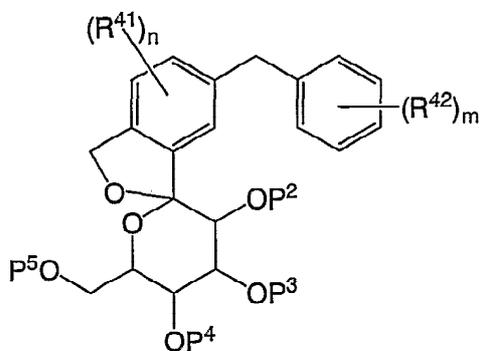


где R^{41} , R^{42} , m , n , P^1 , P^2 , P^3 , P^4 , P^5 и P^6 являются такими, как определено в п.1; следующих двух стадий:

стадия (1): обработка соединения, представленного формулой (VI), где P^1 представляет собой атом водорода, в кислотных условиях, при условии, что когда P^1 представляет собой защитную группу, данная стадия дополнительно включает стадию снятия защиты, проводимую до обработки; и

стадия (2): удаление гидроксильной группы, которая образована на стадии b), посредством реакции восстановления; при условии, что любую одну из данных двух стадий можно проводить первой;

с получением соединения, представленного формулой (VII):



(VI)

где R^{41} , R^{42} , m , n , P^2 , P^3 , P^4 и P^5 являются такими, как определено выше.

3. Способ по п.1 или 2, в котором металлоорганический реагент добавляют в течение 15-300 мин на стадии а).

4. Способ по п.1 или 2, в котором добавление металлоорганического реагента проводят периодически на стадии а).

5. Способ по п.1 или 2, в котором первую порцию металлоорганического реагента добавляют в количестве от 0,4 до 0,9 эквивалента относительно соединения формулы (II) и после перерыва в этом добавлении вторую порцию реагента дополнительно добавляют в количестве от 0,1 до 0,7 эквивалента относительно соединения формулы (II), где P^1 представляет собой ион металла или защитную группу на стадии а).

6. Способ по п.1 или 2, в котором первую порцию металлоорганического реагента добавляют в количестве от 1,4 до 1,9 эквивалента относительно соединения формулы (II) и после перерыва в этом добавлении вторую порцию реагента дополнительно добавляют в количестве от 0,1 до 0,7 эквивалента относительно соединения формулы (II), где P^1 представляет собой атом водорода, на стадии а).

7. Способ по п.1 или 2, в котором металлоорганический реагент добавляют к реакционной системе, содержащей соединение формулы (II), где P^1 представляет собой ион металла или защитную группу гидроксила, и затем туда же дополнительно добавляют соединение формулы (II) на стадии а).

8. Способ по п.1 или 2, в котором соединение формулы (II), где P^1 представляет собой защитную группу гидроксила, применяют на стадии а).

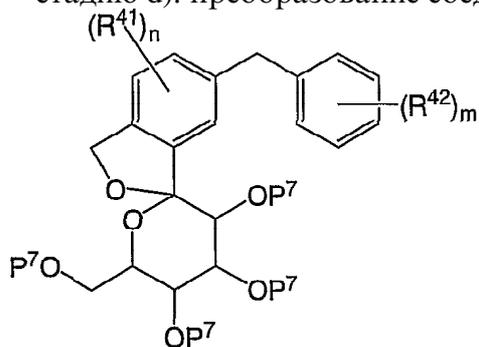
9. Способ по п.1 или 2, в котором соединение формулы (IVb), где P^6 представляет собой защитную группу гидроксила, применяют на стадии б).

10. Способ по п.1 или 2, где n равно 0, m равно 0 или 1 и R^2 представляет собой C_{1-4} -алкил.

11. Способ по п.1 или 2, где стадии а) и б) проводят в одном реакционном сосуде.

12. Способ получения высокочистого соединения, представленного формулой (I), по п.1 или 2, включающий

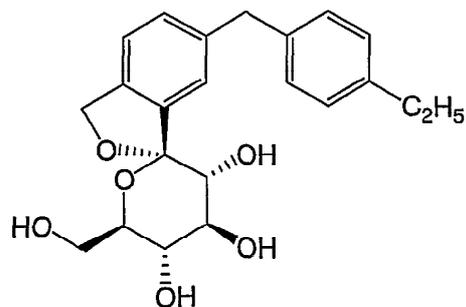
стадию д): преобразование соединения формулы (I) в соединение формулы (X):



(X)

где R^{41} , R^{42} , m , n , P^1 , P^2 , P^3 , P^4 , P^5 и P^6 являются такими, как определено в п.1.

21. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI):



(X I)

22. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21, которая представляет собой моногидрат.

23. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 22, которая имеет пики при углах дифракции (2θ), равных примерно $3,5^\circ$, $6,9^\circ$ и $13,8^\circ$, на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

24. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 22, которая имеет пики при углах дифракции (2θ), равных примерно $3,5^\circ$, $6,9^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,2^\circ$ и $18,4^\circ$, на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

25. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 22, которая имеет пики при углах дифракции (2θ), равных примерно $3,5^\circ$, $6,9^\circ$, $10,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,2^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$, $21,4^\circ$ и $24,4^\circ$, на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

26. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 22, которую получают посредством кристаллизации из смеси ацетона и воды.

27. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.26, где отношение ацетон:вода составляет от 1:3,5 до 1:7 по объему.

28. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21, которая представляет собой сокристаллическую форму с ацетатом натрия.

29. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 28, которая имеет пики при углах дифракции (2θ), равных примерно $4,9^\circ$, $14,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$ и $19,6^\circ$, на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

30. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 28, которая имеет пики при углах дифракции (2θ), равных примерно $4,9^\circ$, $8,7^\circ$, $9,3^\circ$, $11,9^\circ$, $12,9^\circ$, $14,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,7^\circ$, $19,6^\circ$, $21,6^\circ$ и $22,0^\circ$, на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

31. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 28, которую получают посредством кристаллизации из смеси метанола и изопропанола.

32. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21, которая представляет собой сокристаллическую форму с ацетатом калия.

33. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 32, которая имеет пики при углах дифракции (2θ), равных примерно $5,0^\circ$, $15,1^\circ$, $19,0^\circ$, $20,1^\circ$ и $25,2^\circ$, на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

34. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 32, которая имеет пики при углах дифракции (2θ), равных примерно $5,0^\circ$, $10,0^\circ$, $10,4^\circ$, $12,4^\circ$, $14,5^\circ$, $15,1^\circ$, $19,0^\circ$, $20,1^\circ$, $21,4^\circ$ и $25,2^\circ$, на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

35. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (XI), по п.21 или 32, которую получают посредством кристаллизации из смеси метанола и

изопропанола.

RU 2011101972 A

RU 2011101972 A