

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036098

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.28

(21) Номер заявки
201890752

(22) Дата подачи заявки
2016.09.16

(51) Int. Cl. A01P 3/00 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 257/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 62/220,384; 62/275,504

(32) 2015.09.18; 2016.01.06

(33) US

(43) 2018.08.31

(86) PCT/US2016/052151

(87) WO 2017/049096 2017.03.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВиПиЭс-3, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вирт Дэвид Дэйл, Йейтс
Кристофер М., Хекстра Уиллиам Дж.
(US)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(56) WO-A1-2014201161
WO-A1-2013090210
WO-A1-2015143142

(57) Изобретение относится к способу получения соединения формулы 5 или 5* или их смеси и/или соединения 14 или 14* или их смеси, которое полезно в качестве противогрибкового средства. В частности, настоящее изобретение обеспечивает новую методику получения соединений 7, 7* и 11, 11* и их замещенных производных.

B1

036098

036098

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/220384, поданной 18 сентября 2015 г., и по предварительной заявке США № 62/275504, поданной 6 января 2016 г., каждая из которых включена в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

Живые организмы имеют развитые глубокорегулируемые процессы, которые специфически импортируют металлы, переносят их во внутриклеточные сайты хранения и, в результате, переносят их в сайты применения. Одной из наиболее важных функций металлов, таких как цинк и железо, в биологических системах является способность активировать металлоферменты. Металлоферментами являются ферменты, которые включают металлические ионы в активном сайте фермента и используют металл как часть каталитического процесса. Более трети всех охарактеризованных ферментов составляют металлоферменты.

Функция металлоферментов сильно зависит от присутствия иона металла в активном сайте фермента. Хорошо известно, что агенты, которые связываются с металлическим ионом активного сайта и инактивируют его, критическим образом понижают активность фермента. В природе действует та же самая стратегия понижения активности определенных металлоферментов в ходе периодов, когда ферментативная активность нежелательна. Например, белок TIMP (тканевый ингибитор металлопротеаз) связывается с ионом цинка в активном сайте различных матричных ферментов металлопротеаз и, таким образом, затормаживает ферментативную активность. В фармацевтической промышленности применялась та же самая стратегия при создании терапевтических агентов. Например, азольные противогрибковые агенты флуконазол и вориконазол содержат 1-(1,2,4-триазольную) группу, которая связывается с гем-железом, присутствующим в активном сайте целевого фермента ланостерол деметилазы и, таким образом, инактивирует фермент.

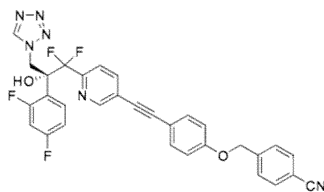
При создании клинически безопасных и эффективных ингибиторов металлоферментов критическое значение имеет применение металлсвязывающей группы, наиболее подходящей для конкретной цели и клинической индикации. Если применяется слабо связывающая металлсвязывающая группа, эффективность может быть субоптимальной. С другой стороны, если применяется очень сильно связывающая металлсвязывающая группа, селективность для целевого фермента по отношению к родственным металлоферментам может быть субоптимальной. Отсутствие оптимальной селективности может быть причиной клинической токсичности из-за непреднамеренного ингибирования этих нецелевых металлоферментов. Одним примером такой клинической токсичности является непреднамеренное ингибирование ферментов человека, метаболизирующих лекарственные средства, таких как CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, доступными в настоящее время азольными противогрибковыми средствами, такими как флуконазол и вориконазол. Предполагают, что такое нецелевое ингибирование вызвано, прежде всего, неселективным связыванием применяемого в настоящее время 1-(1,2,4-триазола) с железом в активном сайте CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Другим примером этого является суставная боль, которая наблюдалась при многих клинических испытаниях ингибиторов матричных металлопротеиназ. Эта токсичность рассматривается как связанная с ингибированием нецелевых металлоферментов из-за неселективного связывания группы гидроксаминной кислоты с цинком в нецелевых активных сайтах.

Поэтому поиск металлсвязывающих групп, которые могут достигнуть более хорошего баланса между эффективностью и селективностью, остается важной целью и был бы существенным для создания терапевтических средств и способов, для того чтобы удовлетворить неудовлетворенные в настоящее время потребности в лечении и профилактики заболеваний, нарушений и их симптомов.

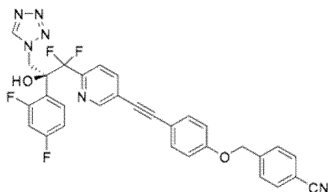
Подобным образом, необходимы способы синтеза таких терапевтических средств в лабораторном и, в конечном счете, коммерческом масштабе. Добавление нуклеофилов на основе металла (Zn, Zr, Ce, Ti, Mg, Mn, Li) к азолметилзамещенным кетонам осуществляли при синтезе вориконазола (M. Butters, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 28-36). Нуклеофилом в этих примерах был этилпиримидиновый субстрат. Подобным образом, оптический активный азол-метил эпоксид был получен в качестве предшественника электрофила для синтеза равуконазола (A. Tsuruoka, Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623-630). Несмотря на это, желательно разработать методику с улучшенной эффективностью и селективностью.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам синтеза соединения 5 или соединения 5*. Способы могут содержать соединения, приведенные в настоящей заявке. Первым объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы 5 или 5* или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, комплекса или пролекарства



5



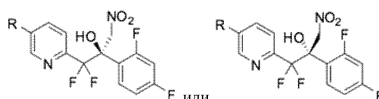
5*

Соединения согласно настоящему изобретению включают те, которые идентифицируются как достигающее аффинности, по меньшей мере, частично с металлоферментом путем образования одной или более из следующих типов химических взаимодействий или связей с металлом: сигма-связи, ковалентные связи, ковалентно-координационные связи, ионные связи, пи-связи, дельта-связи или взаимодействия обратного связывания.

Способы содействия металл-лигандсвязывающим взаимодействиям известны в данной области техники, как приведено в ссылках, включающих, например, "Principles of Bioinorganic Chemistry" by Lippard and Begg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" by Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2nd edition (September 1967); "Biological Inorganic Chemistry" by Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al., "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008).

В следующих вариантах выполнения настоящего изобретения делается ссылка на схемы и соединения, приведенные в настоящей заявке, включая реагенты и условия реакции, определенные в настоящей заявке. Другие варианты выполнения настоящего изобретения включают любые из соединений, реагентов, их трансформаций или способов получения, определенных в примерах, приведенных в настоящей заявке (целиком или частично), включая варианты выполнения настоящего изобретения с отдельными элементами (например, соединения или трансформации) или варианты выполнения настоящего изобретения, включающие множество элементов (например, соединения или трансформации).

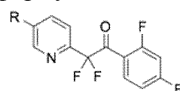
Одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы 1 или 1* или их смеси



1

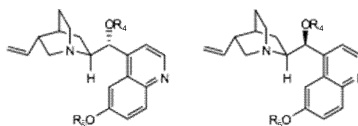
1*

способ включает реакцию соединения формулы 2



2

с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3 или 3*



3

или

3*

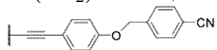
где каждый R_4 независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, $-(C=O)-$ необязательно замещенный алкил, $-(C=O)-$ необязательно замещенный арил; и

каждый R_5 независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ариалкил или необязательно замещенный арил;

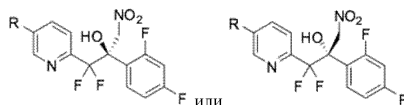
с обеспечением соединения формулы 1 или 1* или их смеси;

где каждый R независимо представляет собой гало, $-O(C=O)-$ алкил, $-O(C=O)-$ замещенный алкил,

-O(C=O)-арил, -O(C=O)-замещенный арил, -O(C=O)-O-алкил, -O(C=O)-O-замещенный алкил, -O(C=O)-O-арил, -O(C=O)-O-замещенный арил, -O(SO₂)-алкил, -O(SO₂)-замещенный алкил, -O(SO₂)-арил, -O(SO₂)-замещенный арил, этинил, замещенный этинил или

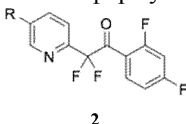


Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы 1 или 1* или их смеси



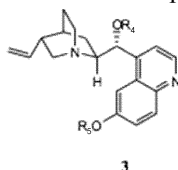
1 1*

причем способ включает реакцию соединения формулы 2



2

с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3



3

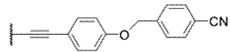
где R₄ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, -(C=O)-необязательно замещенный алкил, -(C=O)-необязательно замещенный арил; и

R₅ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный арил;

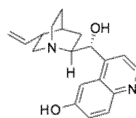
с обеспечением соединения формулы 1 или 1* или их смеси;

где каждый R независимо представляет собой гало, -O(C=O)-алкил, -O(C=O)-замещенный алкил, -O(C=O)-арил, -O(C=O)-замещенный арил, -O(C=O)-O-алкил, -O(C=O)-O-замещенный алкил, -O(C=O)-O-арил, -O(C=O)-O-замещенный арил, -O(SO₂)-алкил, -O(SO₂)-замещенный алкил, -O(SO₂)-арил, -O(SO₂)-

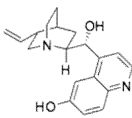
замещенный арил, этинил, замещенный этинил или



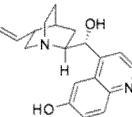
В другом варианте хиральным катализатором является



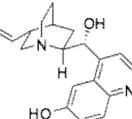
В другом варианте мольный процент , применяемого в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 0.5-50.



В другом варианте мольный процент , применяемого в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 0.5-25.



В другом варианте мольный процент , применяемого в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 1-10.

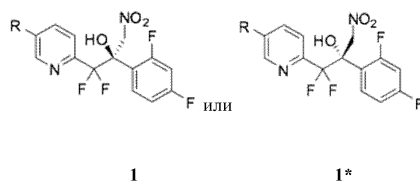


В другом варианте мольный процент , применяемого в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 5.

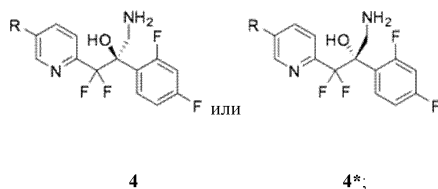
В другом варианте выполнения настоящего изобретения число эквивалентов нитрометана, применяемых в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 1-25. В другом варианте число эквивалентов нитрометана, применяемых в любом из способов, представленных в настоя-

щей заявке, составляет около 5-15. В другом варианте, число эквивалентов нитрометана, применяемых в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 10.

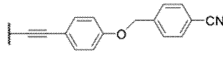
В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ восстановления соединения формулы 1 или 1* или их смеси



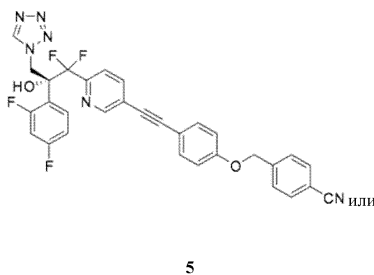
с обеспечением соединения формулы 4 или 4* или их смеси



где каждый R независимо представляет собой гало, -O(C=O)-алкил, -O(C=O)-замещенный алкил, -O(C=O)-арил, -O(C=O)-замещенный арил, -O(C=O)-O-алкил, -O(C=O)-O-замещенный алкил, -O(C=O)-O-арил, -O(C=O)-O-замещенный арил, -O(SO₂)-алкил, -O(SO₂)-замещенный алкил, -O(SO₂)-арил, -O(SO₂)-замещенный арил, этинил, замещенный этинил или

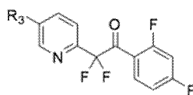


В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы 5 или 5* или их смеси:

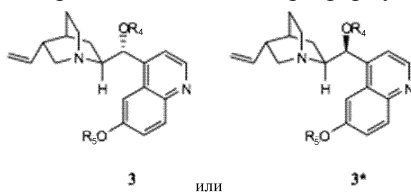


причем способ включает:

а) реакцию соединения формулы 6

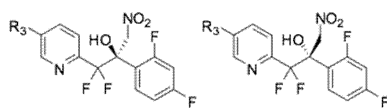


с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3 или 3*



где каждый R₄ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, -(C=O)-необязательно замещенный алкил, -(C=O)-необязательно замещенный арил; и

каждый R_5 независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный арил;
с обеспечением соединения формулы 7 или 7* или их смеси; и



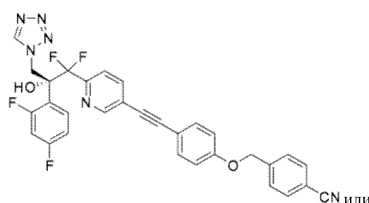
7

7*

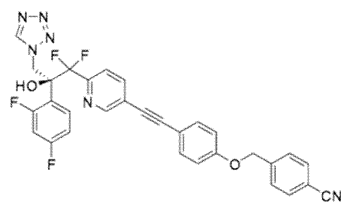
b) превращение соединения формулы 7 или 7* или их смеси в соединение формулы 5 или 5* или их смесь;

где каждый R_3 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы 5 или 5* или их смеси



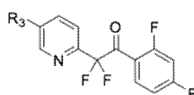
5



5*

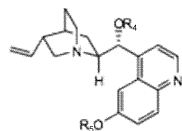
причем способ включает:

a) реакцию соединения формулы 6



6

с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3

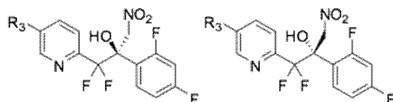


3

где R_4 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, $-(C=O)$ -необязательно замещенный алкил, $-(C=O)$ -необязательно замещенный арил; и

R_5 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный арил;

с обеспечением соединения формулы 7 или 7* или их смеси; и



7

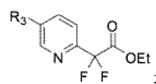
7*

б) превращение соединения формулы 7 или 7* или их смеси в соединение формулы 5 или 5* или их смесь;

где каждый R_3 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -О-алкил, $-O(C=O)$ -О-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -О-арил, $-O(C=O)$ -О-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

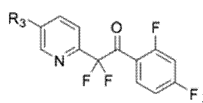
В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать

арилирование сложного эфира 9



9

с обеспечением кетона 6



6

где каждый R_3 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -О-алкил, $-O(C=O)$ -О-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -О-арил, $-O(C=O)$ -О-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.



В другом варианте выполнения способ включает реакцию сложного эфира 9 с

где М представляет собой Mg, MgX, Li или AlX₂;

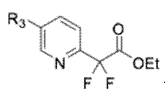
X представляет собой галоген, алкил или арил; и

R_3 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -О-алкил, $-O(C=O)$ -О-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -О-арил, $-O(C=O)$ -О-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте выполнения М представляет собой Mg или MgX, и X представляет собой галоген.

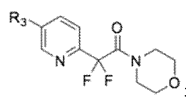
В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать:

а) амидирование сложного эфира 9



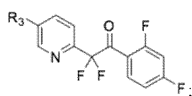
9

с обеспечением морфолинамида 10 и



10

б) арилирование морфолинамида 10 с получением кетона 6

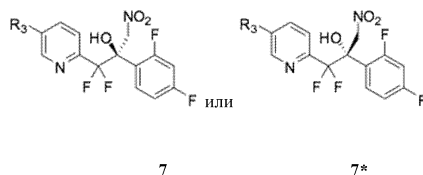


6

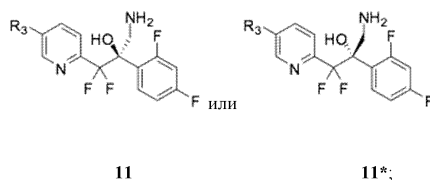
где каждый R_3 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -О-алкил, $-O(C=O)$ -О-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -О-арил, $-O(C=O)$ -О-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте выполнения М представляет собой Mg или MgX, и X представляет собой галоген.

восстановление соединения формулы 7 или 7* или их смеси

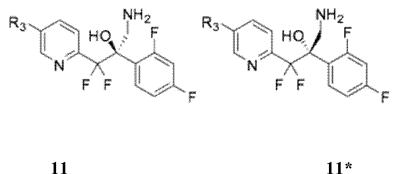


с обеспечением соединения формулы 11 или 11* или их смеси

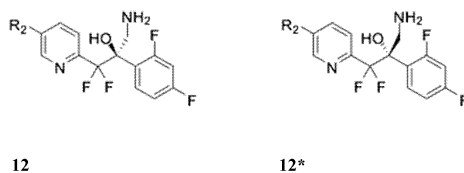


В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать:

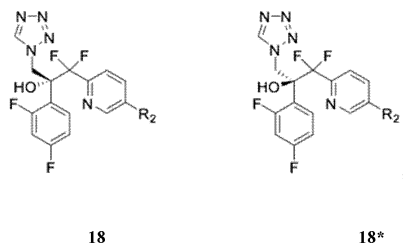
а) алкинирование соединения формулы 11 или 11* или их смеси



с обеспечением соединения формулы 12 или 12* или их смеси; и



б) образование тетразола соединения формулы 12 или 12* или их смеси с обеспечением соединения формулы 18 или 18* или их смеси



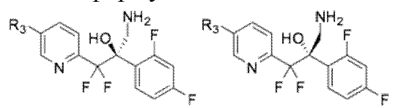
где каждый R_2 независимо представляет собой этинил, замещенный этинил или

каждый R_3 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил,

-O(C=O)-арил, -O(C=O)-замещенный арил, -O(C=O)-O-алкил, -O(C=O)-O-замещенный алкил, -O(C=O)-O-арил, -O(C=O)-O-замещенный арил, -O(SO₂)-алкил, -O(SO₂)-замещенный алкил, -O(SO₂)-арил или -O(SO₂)-замещенный арил.

В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать:

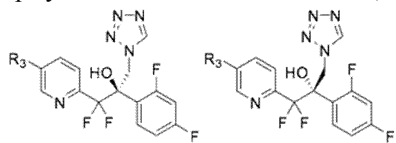
а) образование тетразола соединения формулы 11 или 11* или их смеси



11

11*

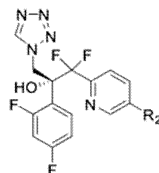
с обеспечением соединения формулы 13 или 13* или их смеси; и



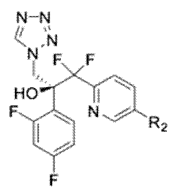
13

13*

б) алкинирование соединения формулы 13 или 13* или их смеси с обеспечением соединения формулы 18 или 18* или их смеси



18



18*

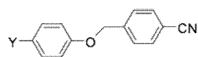
где каждый R₂ независимо представляет собой этинил, замещенный этинил или

и

каждый R₃ независимо представляет собой гало, -O(C=O)-алкил, -O(C=O)-замещенный алкил, -O(C=O)-арил, -O(C=O)-замещенный арил, -O(C=O)-O-алкил, -O(C=O)-O-замещенный алкил, -O(C=O)-O-арил, -O(C=O)-O-замещенный арил, -O(SO₂)-алкил, -O(SO₂)-замещенный алкил, -O(SO₂)-арил или -O(SO₂)-замещенный арил.

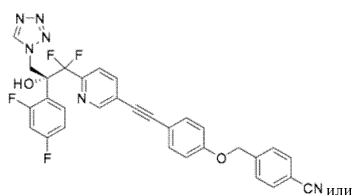
В любом из указанных выше вариантов выполнения настоящего изобретения, когда R₂ в любой из формул 18 или 18* представляет собой этинил, способы могут дополнительно включать реакцию сочетания соединения формулы 18 или 18*

где R₂ представляет собой этинил, с

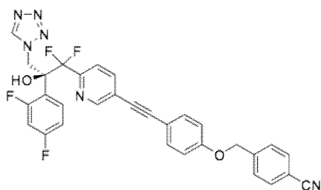


где Y представляет собой гало, -O(C=O)-алкил, -O(C=O)-замещенный алкил, -O(C=O)-арил, -O(C=O)-замещенный арил, -O(C=O)-O-алкил, -O(C=O)-O-замещенный алкил, -O(C=O)-O-арил, -O(C=O)-O-замещенный арил, -O(SO₂)-алкил, -O(SO₂)-замещенный алкил, -O(SO₂)-арил или -O(SO₂)-замещенный арил,

с обеспечением соединения формулы 5 или 5* или их смеси



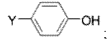
5

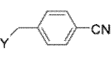


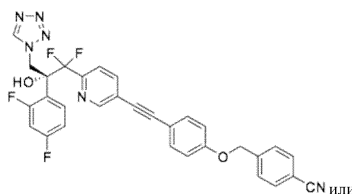
5*

В любом из указанных выше вариантов выполнения настоящего изобретения, когда R_2 в любой из формул 18 или 18* представляет собой этинил, способы могут дополнительно включать:

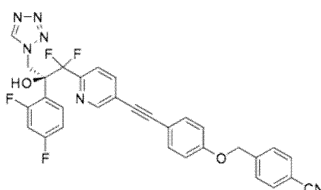
а) реакцию сочетания соединения формулы 18 или 18*, где R_2 представляет собой этинил, с



б) алкилирование продукта со стадии а) с , с обеспечением соединения формулы 5 или 5* или их смеси



5



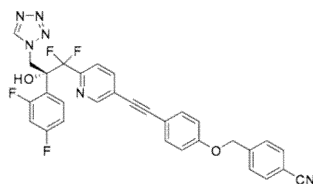
5*

где каждый Y независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -О-алкил, $-O(C=O)$ -О-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -О-арил, $-O(C=O)$ -О-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

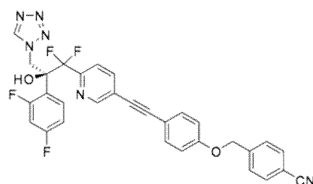
На стадии способа асимметричной реакции Генри в одном варианте реакцию осуществляют (и выбирают катализатор) так, что энантиомерное соотношение продуктов составляет более 50:50; более 60:40; более 72:25; более 80:20; более 85:15; более 90:10; более 95:5 или более 97:3.

В вышеуказанных способах "алкинирование" или "арилирование" может осуществляться любым подходящим способом реакции сочетания (например, реакция Соногаширы, реакция Гриньяра, реакция Хека, реакция Негиши, реакция сочетания Сузуки, реакция Сузуки-Мияура, реакция сочетания Кумады, реакция Кастро-Стефена, реакция Ульмана, синтез кетонов Вайнреба, реакции сочетания по типу Стилле, сочетание Стилле-Келли и тому подобное), включая металлоорганические реакции сочетания, известные в данной области техники, включая органоборановые, органоборонатные, органомерные, органопалладиевые, органоникелевые, кремнийорганические, свинецорганические, магнийорганические, железоорганические, литийорганические и/или оловоорганические реагенты, и способы, известные в данной области техники.

В другом варианте настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения 5 или 5* или их смеси

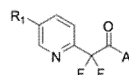


5



5*

включающий превращение амида 15c



15c

в соединение 5 или 5* или их смесь;

где R_1 представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил;



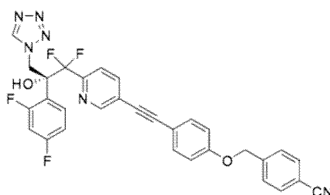
A представляет собой $N(OMe)Me$, NR_8R_9 , или

p равно 1, 2, 3 или 4;

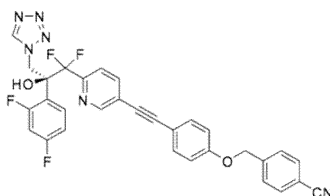
q равно 1, 2, 3 или 4;

каждый R_8 и R_9 независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

В другом варианте настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения 5 или 5* или их смеси

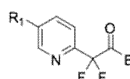


5



5*

включающий превращение амида 15c



15c

в соединение 5 или 5* или их смесь;

где R_1 представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил;

В представляет собой $N(OMe)Me$, NR_8R_9 или

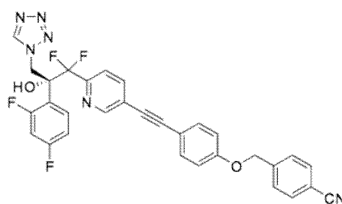
X представляет собой O, NR_8 или S;

г равно 2, 3 или 4;

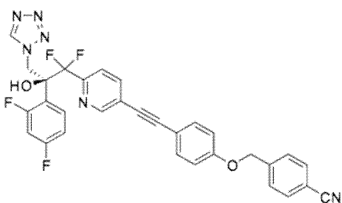
s равно 2, 3 или 4;

каждый R_8 и R_9 независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

В другом варианте настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения 5 или 5* или их смеси

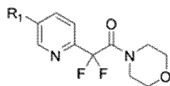


5



5*

включающий превращение морфолинамида 15b

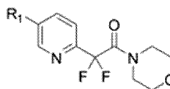


15b

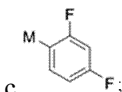
в соединение 5 или 5* или их смесь;

где R_1 представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте настоящее изобретение обеспечивает способ, включающий реакцию морфолинамида 15b



15b

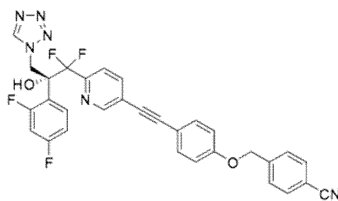


C

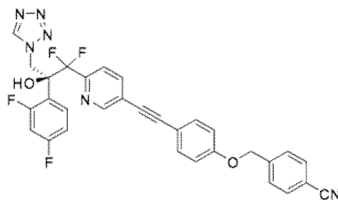
где M представляет собой Mg или MgX ; и

X представляет собой галоген;

с обеспечением соединения формулы 5 или 5* или их смеси



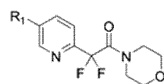
5



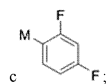
5*

где R_1 представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте настоящее изобретение обеспечивает способ, включающий реакцию морфолинамида 15b

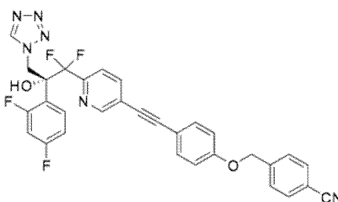


15b

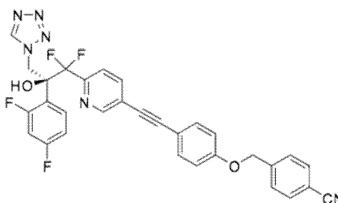


c

где M представляет собой Mg, MgX, Li или AlX_2 ; и X представляет собой галоген, алкил или арил; с обеспечением соединения 5 или 5* или их смеси



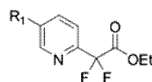
5



5*

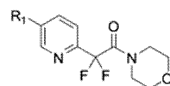
где R_1 представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать амидирование сложного эфира 15



15 ;

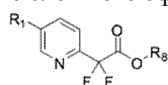
с обеспечением морфолинамида 15b



15b;

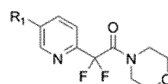
где каждый R_1 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать амидирование сложного эфира 15d



15d ;

с обеспечением морфолинамида 15b

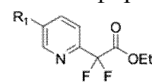


15b;

где каждый R_1 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил; и

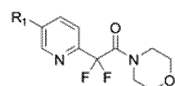
R_8 представляет собой H, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать реакцию сложного эфира 15



15 ;

с морфолином с обеспечением морфолинамида 15b



15b;

где каждый R_1 независимо представляет собой гало, $-O(C=O)$ -алкил, $-O(C=O)$ -замещенный алкил, $-O(C=O)$ -арил, $-O(C=O)$ -замещенный арил, $-O(C=O)$ -O-алкил, $-O(C=O)$ -O-замещенный алкил, $-O(C=O)$ -O-арил, $-O(C=O)$ -O-замещенный арил, $-O(SO_2)$ -алкил, $-O(SO_2)$ -замещенный алкил, $-O(SO_2)$ -арил или $-O(SO_2)$ -замещенный арил.

В другом варианте любой из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, может включать способ обогащения энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений (например, соединения 7/7* или их смесь, и/или 4/4* или их смесь, и/или 11/11* или их смесь, и/или соединения 12/12* или их смесь и/или 18/18* или их смесь), включающий:

(i) кристаллизацию указанной смеси энантиомерных соединений с хиральной кислотой в подходящем растворителе или смеси растворителей, где подходящий растворитель или смесь растворителей выбирают из ацетонитрила, изопропанола, этанола, воды, метанола или их комбинаций;

(ii) выделение энантиобогащенной смеси хиральных солей; и

(iii) получение свободного основания энантиобогащенной смеси хиральных солей с получением

энантиообогащенной смеси соединений.

В другом варианте способ обогащения энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений дополнительно включает ресуспендирование энантиообогащенной смеси хиральных солей в растворителе для суспендирования или смеси растворителей для суспендирования.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения хиральная кислота в любых представленных в настоящем изобретении вариантах выполнения выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуоилвинной кислоты;

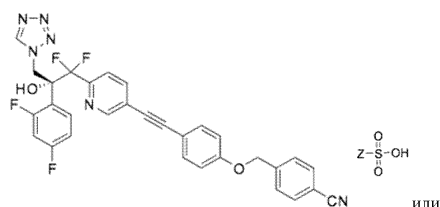
В другом варианте выполнения настоящего изобретения подходящий растворитель или смесь растворителей в любых представленных в настоящем изобретении вариантах выполнения представляет собой 1-пропанол, 1-бутанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, толуол, метил-трет-бутиловый простой эфир, диэтиловый простой эфир, дихлорметан, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, изопропилацетат, гептан, гексан, циклогексан или октан или их комбинации.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения растворитель для суспендирования или смесь растворителей для суспендирования в любых представленных в настоящем изобретении вариантах выполнения представляет собой 1-пропанол, 1-бутанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, толуол, метил-трет-бутиловый простой эфир, диэтиловый простой эфир, дихлорметан, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, изопропилацетат, гептан, гексан, циклогексан или октан или их комбинации.

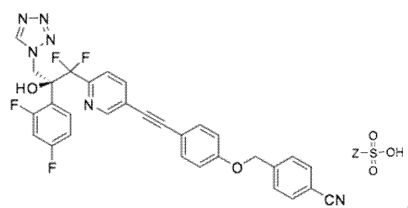
В другом варианте выполнения настоящего изобретения подходящий растворитель или смесь растворителей в любых представленных в настоящем изобретении вариантах выполнения представляет собой а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и изопропанола. Альтернативно, в другом варианте выполнения настоящего изобретения смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% изопропанола.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения растворитель для суспендирования или смесь растворителей для суспендирования в любых представленных в настоящем изобретении вариантах выполнения представляет собой а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и изопропанола. Альтернативно, в другом варианте выполнения настоящего изобретения смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% изопропанола.

В другом варианте любой из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, дополнительно включает способ получения соединения формулы 14 или 14* или их смеси, включающий



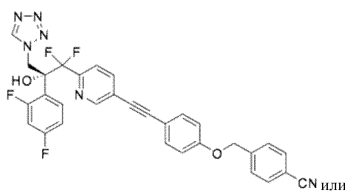
14



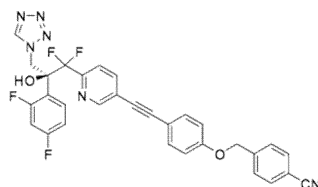
14*



(i) объединение соединения 5 или 5* или их смеси, сульфоновой кислоты , и растворителя для кристаллизации или смеси растворителей для кристаллизации



5



5*

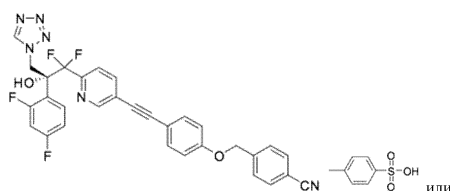
(ii) разбавление смеси со стадии (i) соразтворителем для кристаллизации или смесью соразтворителей для кристаллизации; и

(iii) выделение соединения формулы 14 или 14* или их смеси;

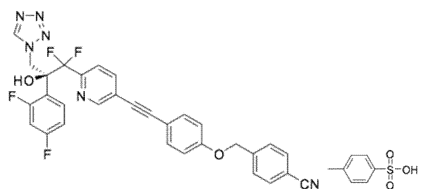
где каждый Z независимо представляет собой арил, замещенный арил, алкил или замещенный алкил.

В другом варианте Z из любого из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, представляет собой фенил, п-толил, метил или этил. В конкретных вариантах выполнения настоящего изобретения Z представляет собой п-толил.

В конкретных вариантах выполнения настоящего изобретения соединение формулы 14 или 14* представляет собой



14



14*

или их смеси.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения растворитель для кристаллизации или смесь растворителей кристаллизации в любом из представленных вариантов выполнения настоящего изобретения представляет собой этилацетат, изопропилацетат, этанол, метанол или ацетонитрил или их комбинации.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения соразтворитель для кристаллизации или смесь соразтворителей для кристаллизации в любом из представленных вариантов выполнения настоящего изобретения представляет собой пентан, метил-m-бутиловый простой эфир, гексан, гептан или толуол или их комбинации.

В другом варианте выполнения любой из представленных вариантов выполнения настоящего изобретения может включать повторение стадии (стадий) энантиобогащения до достижения желаемого уровня энантиобогащения.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает соединение любой из приведенных в настоящей заявке формул, где соединение ингибирует (или идентифицируется как ингибирующее) ланостеролдеметилазу (CYP51).

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение любой из приведенных в настоящей заявке формул и фармацевтически приемлемый носитель.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает способ модуляции металлоферментной активности у субъекта, включающий контакт субъекта с соединением любой из приведенных в настоящей заявке формул, в количестве и при условиях, достаточных для модуляции металлоферментной активности.

В одном варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлоферментсвязанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлоферментсвязанного нарушения или заболевания, где субъект идентифицируется как нуждающийся в лечении металлоферментсвязанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции, так что указанный субъект лечится от указанного нарушения.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлоферментсвязанного нарушения или заболевания, где субъект идентифицируется как нуждающийся в лечении металлоферментсвязанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции, так что металлоферментная активность у указанного субъекта модулируется (например, понижающая регуляция, ингибирование). В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединения, определенные в настоящей заявке, преимущественно нацелены на раковые клетки по сравнению с нетрансформированными клетками.

Подробное описание изобретения

Определения.

Термин "хиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении с партнером зеркального отражения, тогда как термин "ахиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством совпадения с их зеркальным отражением.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам с двумя или более центрами асимметрии, молекулы которых не являются зеркальным отражением друг друга.

Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые не являются зеркальным отражением друг друга. Эквимолярная смесь двух энантиомеров называется "рацемической смесью" или "рацематом".

Термин "изомеры" или "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются с точки зрения расположения атомов или групп в пространстве.

Термин "пролекарство" включает соединения с составляющими, которые могут подвергаться метаболизму *in vivo*. В общем, пролекарства метаболизируются *in vivo* эстеразами или посредством других механизмов до активных лекарственных средств. Примеры пролекарств и их применения хорошо известны в данной области техники (смотрите, например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Пролекарства могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очищения соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной кислотной форме или в форме гидроксила с подходящим эстерифицирующим агентом. Гидроксильные группы могут быть превращены в сложные эфиры путем обработки карбоновой кислотой. Примеры пролекарственных составляющих включают составляющие на основе сложных эфиров замещенных и незамещенных разветвленных или неразветвленных низших алкилов (например, сложные эфиры пропионовой кислоты), низший алкенил-сложные эфиры, динизший алкил-амино-низший алкил-сложные эфиры (например, диметиламиноэтиловый сложный эфир), ациламино-низший алкил-сложные эфиры (например, ацетилоксиметиловый сложный эфир), ацилокси-низший алкил-сложные эфиры (например, пивалоилоксиметиловый сложный эфир), ариловые сложные эфиры (фениловый сложный эфир), арил-низший алкил-сложные эфиры (например, бензиловый сложный эфир), замещенный (например, метил, галоген или метоксизаместителями) арил и арил-низший алкил-сложные эфиры, амиды, низший алкил-амиды, динизший алкил-амиды и гидроксиамиды. Предпочтительными пролекарственными составляющими являются сложные эфиры пропионовой кислоты и ациловые сложные эфиры. Пролекарства, которые превращаются в активные формы через другие механизмы *in vivo*, также включены в настоящее изобретение. В вариантах выполнения настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой пролекарства любой из формул, приведенных в настоящем документе.

Термин "субъект" относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но без ограничения к этому, приматов (например, людей), коров, овец, козлов, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и тому подобное. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения субъектом является человек.

Формы единственного числа относятся к "одному или более" при применении в описании настоящего изобретения, включая формулу изобретения. Таким образом, ссылка на "образец" вклю-

чает множество образцов, если из контекста ясным образом не следует иное (например, множество образцов), и так далее.

В описании изобретения и в формуле изобретения слова "содержат," "содержит" и "содержание" применяются в смысле, обозначающем отсутствие исключения, если из контекста не следует иное.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "около", применяемый в отношении значения, означает и охватывает его вариации, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 20\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 10\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 5\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 1\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.5\%$ и в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.1\%$ от конкретного количества, так как такие вариации подходят для осуществления заявленных способов или применения заявленных композиций.

Термин "ингибитор" в описании настоящего изобретения означает молекулу, которая проявляет ингибирующую активность в отношении металлофермента. Термин "ингибировать" при применении в описании настоящего изобретения означает понижение активности металлофермента по сравнению с активностью металлофермента в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения термин "ингибирование" означает понижение активности металлофермента по меньшей мере на около 5, по меньшей мере около 10, по меньшей мере около 20, по меньшей мере около 25, по меньшей мере около 50, по меньшей мере около 60, по меньшей мере около 70, по меньшей мере около 80, по меньшей мере около 90 или по меньшей мере около 95%. В других вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на от около 5 до около 25%, от около 25 до около 50%, от около 50 до около 75% или от около 75 до 100%. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на около 95-100%, например понижение активности фермента на 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Такие понижения могут быть измерены с применением множества методик, которые известны специалистам в данной области техники. Конкретный анализ измерения индивидуальной активности описывается ниже.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению включают олефины, имеющие одну из двух геометрий: "Z" относится к геометрии, которая обозначается как "цис" (та же сторона) конфигурация, тогда как "E" относится к геометрии, которая обозначается как "транс" (противоположная сторона) конфигурация. В отношении номенклатуры хирального центра применяются термины "d" и "l" конфигурация, как определено согласно рекомендациям ИЮПАК. Термины "диастереомер", "рацемат", "эпимер" и "энантиомер" применяются в описании настоящего изобретения в их обычном контексте для описания стереохимии препаратов.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода. Термин "низший алкил" относится к C_1 - C_6 алкильной цепи. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил и н-пентил. Алкильные группы могут быть при необходимости замещены одним или более заместителями.

Термин "алкенил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

Термин "алкинил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

sp^2 или sp углероды алкенильной группы и алкинильной группы соответственно могут при необходимости быть точкой присоединения алкенильной или алкинильной групп.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "галоген", "гал" или "гало" означает F, -Cl, -Br или -I.

Термин "галоалкокси" относится к -О-алкильному радикалу, который замещен одним или более гало заместителями. Примеры галоалкоксигрупп включают трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной 3-8 членной моноциклической или 7-14 членной бициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно насыщенное кольцо или содержащей по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где неароматическое кольцо может иметь некоторую степень ненасыщенности. Циклоалкильные группы могут быть необязательно замещенными одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца циклоалкильной группы могут быть замещены заместителем. Характерные примеры циклоалкильной группы включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклобутил, циклогептил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил и тому подобное.

Термин "арил" относится к углеводородной моноциклической, бициклической или трициклической

ароматической кольцевой системе. Арильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов каждого кольца арильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, антраценил, фторенил, инденил, азуленил и тому подобное.

Термин "гетероарил" относится к ароматической 5-8 членной моноциклической, 8-12 членной бициклической или 11-14 членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-4 кольцевых гетероатомов в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов в случае бициклической или 1-9 гетероатомов в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбираются из O, N или S, а оставшимися кольцевыми атомами являются атомы углерода (с соответствующим количеством атомов водорода, если иное не указано). Гетероарильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца гетероарильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, оксадиазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, изохинолинил, индазолил и тому подобное.

Термин "азотсодержащий гетероарил" относится к гетероарильной группе, имеющей 1-4 кольцевых гетероатомов азота в случае моноцикла, 1-6 кольцевых гетероатомов азота в случае бицикла или 1-9 кольцевых гетероатомов азота в случае трицикла.

Термин "гетероциклоалкил" относится к неароматической 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической или 10-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома в случае моноцикла, 1-6 гетероатома в случае бицикла или 1-9 гетероатомов в случае трицикла, причем указанные гетероатомы выбираются из O, N, S, B, P или Si, где неароматическая кольцевая система является полностью насыщенной. Гетероциклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца гетероциклоалкильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-диоксолан, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тииренил и тому подобное.

Термин "алкиламино" относится к аминозаместителю, который далее замещается одним или двумя алкильными группами. Термин "аминоалкил" относится к алкильному заместителю, который далее замещается одной или более аминогруппами. Термин "гидроксисалкил" или "гидроксисалкил" относится к алкильному заместителю, который далее замещается одной или более гидроксильными группами. Алкильная или арильная часть алкиламино, аминоалкила, меркаптоалкила, гидроксисалкила, меркаптоалкокси, сульфониалкила, сульфониларила, алкилкарбонила и алкилкарбонилалкила может быть необязательно замещена одним или более заместителями.

Кислоты и основания, полезные в способах согласно настоящему изобретению, известны в данной области техники. Кислотными катализаторами являются любые известные кислотные соединения, которые могут быть неорганическими (например, соляная, серная, азотная кислоты, трихлорид алюминия) или органическими (например, камфорсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, трифлат иттербия) по своей природе. Кислоты полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям. Основаниями являются любые основные химические соединения, которые могут быть неорганическими (например, бикарбонат натрия, гидроксид калия) или органическими (например, триэтиламин, пиридин) по своей природе. Основания полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям.

Алкилирующие агенты представляют собой любой реагент, который способен эффективно алкилировать рассматриваемую функциональную группу (например, атом кислорода спирта, атом азота аминогруппы). Алкилирующие агенты известны в данной области техники, включая приведенные ссылочные источники, и включают алкилгалогениды (например, метил иодид, бензилбромид или хлорид), алкилсульфаты (например, метилсульфат) или другие комбинации алкильная группа-уходящая группа, известные в данной области техники. Уходящими группами являются любые стабильные группы, которые могут быть отделены от молекулы в ходе реакции (например, реакция элиминирования, реакция замещения) и известны в данной области техники, включая приведенные в описании настоящего изобретения ссылочные источники, и включают галогениды (например, I-, Cl-, Br-, F-), гидроксид, алкокси (например, -OMe, -O-t-Bu), ацилоксианионы (например, -OAc, -OC(O)CF₃), сульфонаты (например, мезил, тозил), ацетамиды (например, -NHC(O)Me), карбаматы (например, N(Me)C(O)Ot-Bu), фосфонаты (например, -OP(O)(OEt)₂), воду или спирты (протонсодержащие условия) и тому подобное.

В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения заместители при любой группе (как например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил) могут находиться при любом атоме этой группы, где любая группа, которая может быть замещена (как например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил), может быть необязательно замещена одним или более заместителями (которые могут быть одинаковыми или различными), причем каждый замещает атом водорода. Примеры подхо-

дящих заместителей включают, но без ограничения к этому, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, галоген, галоалкил, циано, нитро, алкокси, арилокси, гидроксил, гидроксилалкил, оксо (то есть карбонил), карбоксил, формил, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, арилоксикарбонил, гетероарилокси, гетероарилоксикарбонил, тию, меркапто, меркаптоалкил, арилсульфонил, amino, aminoалкил, диалкиламино, алкилкарбониламино, алкиламинокарбонил, алкоксикарбониламино, алкиламино, ариламино, диариламино, алкилкарбонил или ариламинозамещенный арил; арилалкиламино, аралкиламинокарбонил, амидо, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, имино, карбамидо, карбамил, тиоуреидо, тиоцианато, сульфоамидо, сульфонилалкил, сульфониларил, меркаптоалкокси, N-гидроксиамидил или N'-арил, N"-гидроксиамидинил.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены способами органического синтеза, известными в данной области техники. Способы оптимизации условий реакции, если необходимо уменьшить конкурирующие побочные продукты, известны в данной области техники. При оптимизации реакции и масштабировании могут предпочтительно применяться оборудование для высокоскоростного параллельного синтеза и микрореакторы, контролируемые компьютером (например, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jflhnisch, K. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406 и ссылки приведенные там). Дополнительные реакционные схемы и протоколы могут быть определены специалистами в данной области техники путем применения коммерчески доступного программного обеспечения для поиска структуры по базам данных, например SciFinder® (CAS division of the American Chemical Society) и CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), или путем соответствующего поиска по ключевому слову с применением средства для поиска в интернете, такого как Google®, или баз данных, допускающих поиск по ключевому слову, как например, база данных текстов патентного ведомства США.

Настоящее изобретение включает промежуточные соединения, применяемые при получении соединений приведенных в настоящей заявке формул, а также способы получения таких соединений и промежуточных соединений, включая, без ограничения к этому, специально описанные в приведенных в настоящей заявке примерах.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи), где вращение связи ограничено около этой конкретной связи, например ограничение в результате присутствия кольца или двойной связи. Соответственно все цис/транс- и E/Z-изомеры определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть представлены во множественных таутомерных формах, в таком случае настоящее изобретение определенным образом охватывает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем изобретении, даже если только одна таутомерная форма может быть представлена. Все такие изомерные формы таких соединений согласно настоящему изобретению определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Все кристаллические формы и полиморфы соединений, описанных в описании настоящего изобретения, определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Также вариантами выполнения настоящего изобретения являются экстракты и фракции, содержащие соединения по настоящему изобретению. Термин "изомеры", как подразумевается, включает диастереоизомеры, энантиомеры, региоизомеры, структурные изомеры, ротационные изомеры, таутомеры и тому подобное. Для соединений, которые содержат один или более стереогенных центров, например хиральных соединений, способы согласно настоящему изобретению могут выполняться с энантиомерно обогащенным соединением, рацематом или смесью диастереомеров.

Предпочтительные энантиомерно обогащенные соединения имеют энантиомерный избыток 50% или более, более предпочтительно соединение имеет энантиомерный избыток 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99% или более. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения только один энантиомер или диастереомер хирального соединения согласно настоящему изобретению вводится в клетки или субъекту.

Фармацевтические композиции.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно любой из приведенных в настоящей заявке формул и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, дополнительно содержащую дополнительное терапевтическое средство. В другом варианте выполнения настоящего изобретения дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство, противогрибковое средство, сердечно-сосудистое средство, противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, антиангиогенное средство, цитотоксическое средство, антипролиферативное средство, средство для лечения нарушения обмена веществ, средство для лечения офтальмологических заболеваний, средство для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), средство для лечения урологических заболеваний или средство для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Одним объектом настоящего изобретения является набор, содержащий эффективное количество соединения согласно любой из приведенных в настоящей заявке формул, в стандартной лекарственной форме вместе с инструкциями по введению соединения субъекту, страдающему от металлофермент-связанного заболевания или нарушения, или подверженного ему, включая рак, солидную опухоль, сердечно-сосудистое заболевание, воспалительное заболевание, инфекционное заболевание. В других вариантах выполнения настоящего изобретения заболеванием, нарушением или их симптомами является нарушение обмена веществ, офтальмологическое заболевание, заболевание центральной нервной системы (ЦНС), урологическое заболевание или желудочно-кишечное заболевание.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "фармацевтически приемлемый носитель" согласно его значению включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями в зависимости от конкретных заместителей, обнаруживаемых в соединениях, описанных в описании настоящего изобретения. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательного основания либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей основного добавления включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органическую аминосоль или соль магния или подобную соль. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательной кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей кислотного добавления включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, моногидрокарбоновая кислота, фосфорная кислота, моногидрофосфорная кислота, дигидрофосфорная кислота, серная кислота, моногидросерная кислота, иодистоводородная кислота или фосфорная кислота и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, как например, уксусная кислота, пропионовая кислота, изомасляная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, пробковая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толилсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота и тому подобное. Сюда также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, как например, глюконовой или галактуриновой кислот, и тому подобное (смотри, например, Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)). Определенные специфические соединения согласно настоящему изобретению содержат как основную, так и кислотную функциональные группы, что позволяет соединениям превращаться либо в соли основного добавления, либо в соли кислотного добавления. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, подходят согласно настоящему изобретению.

Нейтральные формы соединений могут регенерироваться контактированием соли с основанием или кислотой и выделением исходного соединения удобным образом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но что касается целей настоящего изобретения, то в остальном соли эквивалентны исходной форме соединений согласно настоящему изобретению.

Помимо солевых форм настоящее изобретение предоставляет соединения, которые являются лекарственной формой. Пролекарства активных соединений, описанных в настоящем изобретении, являются неактивными соединениями, которые легко подвергаются химическим превращениям в физиологических условиях с получением активных соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут подвергаться превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими методами *ex vivo*. Например, пролекарства могут подвергаться медленному превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению при размещении их в резервуаре трансдермальной заплаты с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как в несольватированных формах, так и в сольватированных формах, включая гидратные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения. Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем, физические формы эквивалентны для областей применения, предусмотренных настоящим изобретением, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В варианте выполнения настоящего изобретения соединение вводится субъекту с применением фармацевтически приемлемого состава, например фармацевтически приемлемого состава, который обеспечивает пролонгированную доставку соединения субъекту в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48 ч, одной, двух, трех или четырех недель после введения субъекту фармацевтически приемлемого состава.

Точные уровни доз и временной порядок введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению может варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без возникновения токсичных эффектов (или неприемлемых токсичных эффектов) в организме пациента.

При применении по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению вводится в фармацевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, в фармацевтическом носителе путем внутривенной, внутримышечной, подкожной или интрацеребровентрикулярной инъекции, или путем перорального введения, или путем местного введения. В соответствии с настоящим изобретением соединение согласно настоящему изобретению может вводиться само по себе или в комбинации со вторым отличным терапевтическим средством. Выражение "в комбинации с" означает совместное введение, по существу, одновременное введение или последовательное введение. В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению вводится пронизительно. Соединение согласно настоящему изобретению может, таким образом, вводиться в течение короткого курса лечения, такого как от около 1 дня до около 1 недели. В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может вводиться в течение более длительного периода лечения для улучшения хронических нарушений, такого как, например, в течение от около одной недели до нескольких месяцев, в зависимости от состояния, которое подлежит лечению.

Термин "фармацевтически эффективное количество", как применяется в описании настоящего изобретения, означает количество соединения согласно изобретению, достаточно высокого для существенной положительной модификации состояния, которое подлежит лечению, но достаточно низкого, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при целесообразном соотношении благоприятный эффект/риск), по результатам тщательной медицинской клинической оценки. Фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от конкретной цели, которая должна быть достигнута, возраста и физического состояния пациента, подлежащего лечению, серьезности излечиваемого заболевания, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии и конкретного применяемого соединения. Например, терапевтически эффективное количество, вводимое ребенку или новорожденному, будет пропорционально уменьшено в соответствии с тщательной медицинской клинической оценкой. Эффективным количеством соединения согласно настоящему изобретению будет, таким образом, минимальное количество, которое будет обеспечивать желательный эффект.

Несомненным преимуществом настоящего изобретения при практическом осуществлении является то, что соединение может вводиться обычным образом, например с помощью таких путей введения как внутривенный, внутримышечный, подкожный, пероральный или интрацеребровентрикулярная инъекция, или путем местного введения, например в виде кремов или гелей. В зависимости от маршрута пути активные ингредиенты, которые содержат соединение согласно настоящему изобретению, могут требовать покрытия материалом для защиты соединения от действия ферментов, кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Для того чтобы ввести соединение согласно изобретению путем введения, отличного от парентерального, соединение может быть покрыто материалом для предотвращения инактивации или вводиться вместе с ним.

Соединение может вводиться парентерально или интраперитонеально. Дисперсии могут также быть получены, например, в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях или в маслах.

Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтических носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетаты целлюлозы; порошкообразная трагакантовая камедь; солод; желатин; тальк; стеариновые кислоты; стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и какао-масло; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; агар; альгиновые кислоты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор и раствор фосфатного буфера; порошок из сухого молока; а также другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях, такие как витамин С, эстроген и эхинацея, например. Также могут присутствовать смазывающие средства и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия, а также окрашивающие агенты, ароматизирующие вещества, лубриканты, эксципиенты, таблетизирующие агенты, стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Солюбилизирующие агенты, включая, например, кремофор и бета-циклодекстрины, также могут применяться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно раскрываемому объекту изобретения (или их пролекарства), могут быть получены посредством обычных процессов смешивания, растворения, грануляции, растирания в порошок с получением драже, эмульгирования, инкапсуляции, включения или лиофилизации. Композиции могут быть получены обычным образом, с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые способствуют превращению активных соединений в препараты, которые

могут применяться фармацевтическим путем.

Фармацевтические композиции согласно раскрываемому объекту изобретения могут иметь форму, подходящую практически для любого пути введения, включая, например, местное введение, окулярное введение, пероральное введение, буккальное введение, системное введение, назальное введение, инъекцию, трансдермальное введение, ректальное введение, вагинальное введение и тому подобное, или форму, подходящую для введения путем ингаляции или вдувания.

Для местного введения активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут быть получены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и тому подобного.

Системные составы включают составы, разработанные для введения путем инъекции, например подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или интраперитонеальной инъекции, а также составы, разработанные для трансдермального, трансмукозального, перорального или пульмонального введения.

Применяемые инъеклируемые препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения (активных соединений) в водной или масляной среде. Композиции могут также содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в контейнерах, содержащих множество доз) и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативным образом, инъеклируемый состав может быть получен в форме порошка для восстановления подходящей средой, включая, но без ограничения к этому, стерильную апиrogenную воду, буфер, раствор декстрозы и тому подобное, перед применением. С этой целью активное соединение (активные соединения) может быть высушено (могут быть высушены) любым известным в данной области техники методом, таким как лиофилизация, и восстановлены перед применением.

Для трансмукозального введения в составе применяются пенетранты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, лепешек, таблеток или капсул, полученных обычными средствами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (например, предварительно желатинизированный крахмал маиса, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); дезинтегрирующие средства (например, картофельный крахмал или натрия крахмал гликолят) или смачивающие агенты (например, натрия лаурилсульфат). Таблетки могут быть покрыты способами, известными в данной области техники, например сахарами или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий или они могут присутствовать в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены с помощью обычных средств с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или акация); неводными средами (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил или пропил п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизирующие вещества, окрашивающие и подслащающие агенты, при необходимости.

Препараты для перорального введения могут быть подходящим образом получены с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения или пролекарства, как хорошо известно.

Для буккального введения композиции могут иметь форму таблеток или лепешек, полученных обычным образом.

Для ректального и вагинального путей введения активное соединение(ия) могут быть приготовлены в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиторий или мазей, содержащих традиционные основы суппозитория, такие как какао-масло или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или вдувания активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут, как правило, доставляться в форме аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением, или распылителя с применением подходящего газавытеснителя, как например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, фторуглероды, диоксид углерода или другого подходящего газа. В случае сжатого аэрозоля единица дозы может быть определена с помощью обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторах или вдувателях (например, капсулы и картриджи, состоящие из желатина) могут быть получены с содержанием порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с применением доступных для приобретения коммерческим путем устройств для распыления в нос, вклю-

чает следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0.5-20 мг/мл); бензалкония хлорид (0.1-0.2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлозу или микрокристаллическую целлюлозу (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл) и декстрозу (20-50 мг/мл). Значение pH конечной суспензии может быть доведено до интервала от около 5 до 7, причем pH около 5.5 является типичным.

Для пролонгированной доставки активное(ые) соединение(ия) или пролекарство(а) могут быть получены в виде препарата-депо для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может входить в состав вместе с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, как эмульсия в приемлемом масле) или ион-обменными смолами или в виде трудно-растворимых производных, например в виде труднорастворимой соли. Альтернативным образом, могут применяться трансдермальные системы доставки в виде трансдермального диска или пластыря, который медленно высвобождает активное(ые) соединение(ия) для подкожной абсорбции. С этой целью могут применяться усилители проникновения для облегчения трансдермального проникновения активного(ых) соединения(ий). Подходящие трансдермальные пластыри описываются, например, в патентах США №№ 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110 и 4921475, каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Альтернативным образом, для доставки активного(ых) соединения(ий) или пролекарства (пролекарств) могут применяться другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами носителей для доставки, которые могут применяться для доставки активного(ых) соединения(ий) или пролекарства (пролекарств). Также могут применяться определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO).

Если желательно, фармацевтические композиции могут присутствовать в виде набора или раздаточного устройства, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активное соединение (активные соединения). Набор может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, как например, блистерная упаковка. Набор или блистерная упаковка могут сопровождаться инструкциями по применению.

Активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) согласно раскрываемому объекту изобретения или их композиции, как правило, будут применяться в количестве, эффективном для достижения желательного результата, например в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного заболевания, подлежащего лечению. Соединение(ия) может (могут) вводиться терапевтически для достижения терапевтической пользы или профилактически для достижения профилактической пользы. Под терапевтической пользой понимается ликвидация или уменьшение рассматриваемого нарушения, подлежащего лечению, и/или ликвидация или уменьшение одного или более симптомов, связанных с рассматриваемым нарушением, так что улучшается самочувствие или состояние пациента, несмотря на то, что пациент может все еще страдать от рассматриваемого нарушения. Например, введение соединения пациенту, страдающему от аллергии, обеспечивает терапевтическую пользу, но только если рассматриваемая аллергическая реакция исключается или уменьшается, а также если у пациента наблюдается уменьшение серьезности или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после воздействия аллергена. Другой пример, терапевтическая польза в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала приступа астмы или уменьшение частоты или серьезности астматических приступов. Терапевтическая польза также включает прекращение или замедление развития заболевания, независимо от того происходит ли улучшение.

В отношении профилактического введения необходимо отметить, что соединение может вводиться пациенту в случае риска развития одного из ранее описанных заболеваний. Пациент в случае риска развития заболевания может быть пациентом, обладающим характеристиками, приводящими к помещению пациента в обозначенную группу риска, как определено соответствующим профессионалом в области медицины или группой. Пациентом с риском также может быть пациент, который обычно или регулярно находится в среде, где происходит развитие рассматриваемого заболевания, которое можно лечить путем введения ингибитора металлоферментов согласно настоящему изобретению. Другими словами, пациентом с риском является пациент, который обычно или регулярно подвергается воздействию условий, вызывающий болезнь или расстройство, или может быть подвержен в высокой степени в течение ограниченного периода времени. Альтернативным образом, профилактическое введение может применяться, чтобы избежать возникновения у пациентов симптомов, позволяющих диагностировать рассматриваемое заболевание.

Количество вводимого соединения будет зависеть от множества факторов, включая, например, конкретное показание, подлежащее лечению, путь введения желательно ли достичь профилактики либо лечения, серьезность показания, подлежащего лечению, возраст и вес пациента, биодоступность конкретного активного соединения и тому подобное. Определение эффективной дозы находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Эффективные дозы могут быть оценены первоначально на основе анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения на животных может быть получена для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, которая равно или больше IC₅₀ конкретного со-

единения, как измерено в анализе *in vitro*, как например, *in vitro* грибковая MIC или MFC и других *in vitro* анализах, описанных в разделе "Примеры". Расчет доз для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке учитывает биодоступность конкретного соединения, что входит в компетенцию специалиста в данной области техники. Для руководства смотрите Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, 12th edition, McGraw-Hill Professional и ссылки, приведенные там, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Первоначальные дозы также могут быть оценены на основании *in vivo* данных, как например, животные модели. Животные модели, полезные для тестирования эффективности соединений для лечения или профилактики различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области техники.

Количества доз будут, как правило, находится в интервале от около 0.0001, или 0.001, или 0.01 до около 100 мг/кг/день, но могут быть выше или ниже, в зависимости от, среди других факторов, активности соединения, его биодоступности, пути введения и различных факторов, обсуждаемых выше. Количество доз и интервал введения может регулироваться индивидуально для обеспечения уровней в плазме соединения(ий), которые достаточны для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. В случаях локального введения или селективного поглощения, как например, локальное местное введение, эффективная локальная концентрация активного соединения (активных соединений) не может быть связана с концентрацией в плазме. Специалисты в данной области техники смогут оптимизировать эффективные локальные дозы без дополнительных экспериментов.

Соединение (соединения) может (могут) вводиться один раз в день, немного или несколько раз в день или даже множество раз в день в зависимости, среди прочего, от показания, подлежащего лечению, и предписания лечащего врача.

Предпочтительно соединение(ия) будет (будут) обеспечивать терапевтическую или профилактическую пользу, не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединения(ий) может быть определена с применением стандартных фармацевтических методик. Отношение доз между токсическим и терапевтическим (или профилактическим) эффектами представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительным (предпочтительными) является (являются) соединение (соединения), которое (которые) проявляет (проявляют) высокий терапевтический индекс.

Перечисление списка химических групп в любом определении переменной в описании настоящего изобретения включает определения этой переменной как любой одиночной группы или комбинации перечисленных групп. Приведение варианта выполнения изобретения для переменной, указанной в настоящем изобретении, включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями. Приведение варианта выполнения изобретения в настоящей заявке включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул) для получения лекарственного средства для применения для лечения металлоферментсвязанного нарушения или заболевания. Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул), для применения для лечения металлоферментсвязанного нарушения или заболевания. Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул), для получения сельскохозяйственной композиции для применения для лечения или профилактики металлоферментсвязанного нарушения или заболевания в случае сельскохозяйственных или аграрных посевов.

Сельскохозяйственные применения.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в способах модуляции активности металлофермента в микроорганизме на растении, содержащих контакт соединения по настоящему изобретению с растением (например, семенами, саженцем, травой, водорослями, зерном). Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения растения, поля или другой сельскохозяйственной области (как например, гербициды, пестициды, регуляторы роста и т.д.) путем введения соединения или композиции (например, контакта, нанесения, распыления, пульверизации, напыления и т.д.) субъекту растение, поле или другая сельскохозяйственная область. Введение может осуществляться либо до, либо после выхода на поверхность. Введение может осуществляться либо в режиме лечения, либо в режиме профилактики.

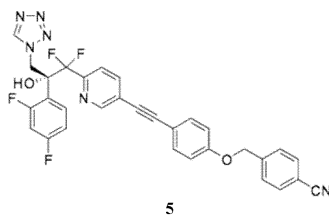
Примеры

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано с помощью конкретных примеров, которые не являются ограничивающими.

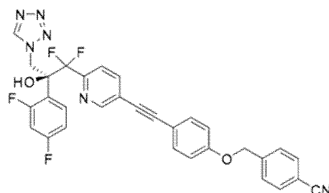
Общие экспериментальные методики.

Определения переменных в структурах в схемах, приведенных здесь, соответствуют переменным в соответствующих положениях в формулах, приведенных в описании настоящего изобретения.

Синтез 5 или 5*



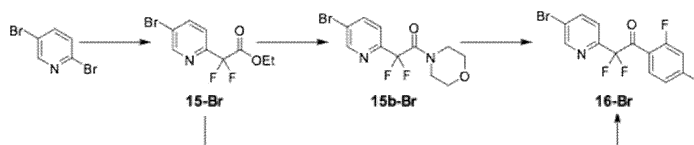
5



5*

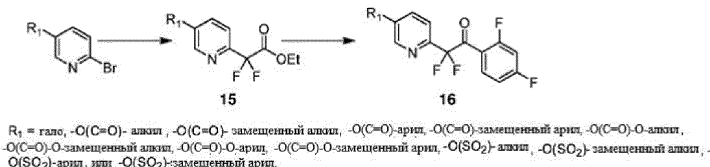
Раскрывается способ получения энантиочистого соединения 5 или 5*. Синтез 5 или 5* может осуществляться, применяя примеры синтеза, которые показаны далее (схемы 1-4). Получение предшественника кетона 16-Br осуществляется, начиная с реакции 2,5-дибром-пиридина с этил-2-бромдифторацетатом с получением сложного эфира 15-Br. Этот сложный эфир вступает в реакцию с морфолином с получением морфолинамида 15b-Br с последующим арилированием с получением кетона 16-Br. Альтернативно, кетон 16-Br может быть получен непосредственно из сложного эфира 15-Br, как показано на схеме 1.

Схема 1. Синтез кетона 16-Br



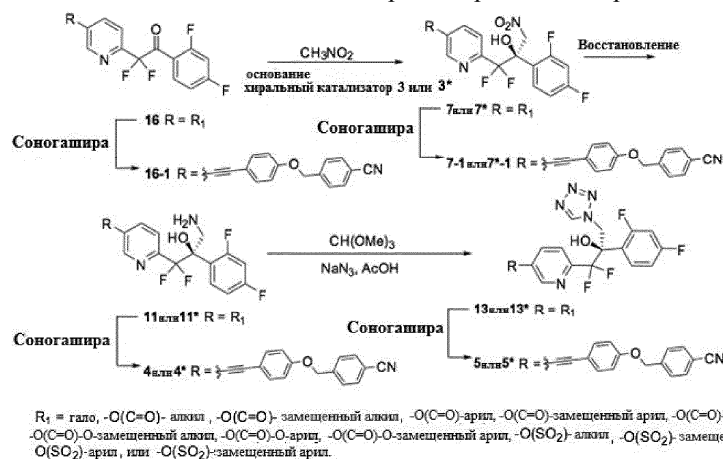
Кетон 16 может быть получен аналогичным образом, как описано в схеме 1, исходя из соответствующих замещенных 2-бромпиридинов, которые могут быть получены согласно синтетическим трансформациям, известным в данной области техники и раскрытым в ссылочных источниках, приведенных в настоящей заявке (схема 2).

Схема 2. Синтез кетона 16



Кетон 16 может применяться для получения 13 (или 13*, энантиомер 13 или их смесей) или 5 (или 5*, энантиомер 5 или их смесей) посредством следующего трехстадийного способа (схема 3). В присутствии хирального катализатора/реагента (например, соединения формулы 3 или 3*), обработанный основанием нитрометан добавляют к 16 или 16-1 с получением 7 (или 7*, энантиомер 7 или их смесей) или 7-1 (или 7*-1, энантиомер 7-1 или их смесей) соответственно. Восстановление 7 (или 7*, энантиомер 7 или их смесей) или 7-1 (или 7*-1, энантиомер 7-1 или их смесей) (например, гидрогенирование) дает 11 (или 11*, энантиомер 11 или их смеси) или 4 (или 4*, энантиомер 4 или их смеси). Циклизация 11 (или 11*, энантиомер 11 или их смесей) или 4 (или 4*, энантиомер 4 или их смесей) посредством обработки азидом натрия/триметилортоформиадом обеспечивает тетразолы 13 (или 13*, энантиомер 13 или их смеси) или 5 (или 5*, энантиомер 5 или их смеси). Реакция сочетания Соногаширы соединения 13 или 13* (например, 13 или 13*, где $R=\text{Br}$; также обозначаются как 13-Br или 13*-Br) с 4-трифторэтоксифенилбороновой кислотой дает 5 (или 5*, энантиомер 5 или их смеси).

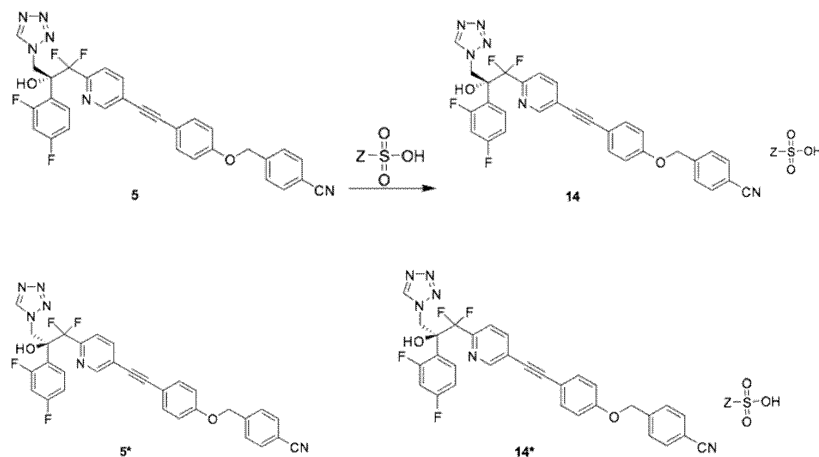
Схема 3. Асимметричная реакция Генри



Соединение 5 (или 5*, энантиомер 5 или их смеси), полученное любым из способов, представленных в настоящей заявке, может быть превращено в соль сульфоновой кислоты формулы 14 (или 14*, энантиомер 14 или их смеси), как показано на схеме 4. Это может быть осуществлено путем а) объединения соединения 5 (или 5*, энантиомера 5 или их смесей), растворителя для кристаллизации или смеси растворителей для кристаллизации (например, EtOAc, изо-PrOAc, EtOH, MeOH или ацетонитрила или их

комбинаций), и сульфоновой кислоты $\text{Z-SO}_3\text{H}$ (например, Z=Ph, p-толил, Me, или Et), б) разбавления смеси подходящим соразтворителем для кристаллизации или смесью соразтворителей для кристаллизации (например, пентан, метиловый-трет-бутиловый простой эфир, гексан, гептан или толуол или их комбинации), и с) фильтрации смеси с получением соли сульфоновой кислоты формулы 14 (или 14*, энантиомера 14 или их смеси).

Схема 4. Синтез соли сульфоновой кислоты соединения 5 или 5*



Аббревиатуры.

A%	процент площади
AcOH	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
Amt	количество
API	активный фармацевтический ингредиент
Aq.	водный
безилат, Bs	бензолсульфоновая кислота
DEA	диэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
экв, эквив	эквивалент
Et ₃ N	триэтиламин
EtOH	этанол
FID	пламенно-ионизационный детектор
GC	газовая хроматография
ВЭЖХ	высоко эффективная жидкостная хроматография
ID	индентификация
IPA	изопропанол
iPrMgCl	изопропильный магний хлорид
K-OtBu	калия <i>трет</i> -бутоксид
L-DTTA	ди-О-п-толуолил-L-винная кислота
M	моль/литр
MeOH	метанол
мин	минуты
Мол.	моли
MTBE	<i>трет</i> -бутилметилэфир
MW	молекулярная масса
NA	не применимо
Na ₂ EDTA-2H ₂ O	дигидрат динатриевой соли
	этилендиаминтетрауксусной кислот
ND	не обнаружено
NMR	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
ppm	частей на миллион
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсил
TMSI	триметилсульфоний иодид
тозилат, Ts	<i>п</i> -толуолсульфонат
Wt	масса
XRD	рентгеновская порошковая дифрактометрия

Применяли следующие аналитические методики:

ЯМР.

Спектры ЯМР были получены на приборе Bruker Avance III FT-NMR, работающем на частоте 400 МГц для ¹H ЯМР. Спектры относились к TMS при 0,00 ppm.

Текущие GC анализы:

колонка: DB-624, 30×0.25 мм, 1.4 мкм,

газ-носитель: водород,

скорость потока: 20 пси,

давление на входе: 20 пси,

коэффициент деления потока: 50:1,

температура впрыска: 250°C,

объем впрыска: 1 мкл,

программа печи: 60°C (3 мин поддержания), 40°C/мин до 240°C, 23 мин поддержания при 240°C,

детектор: FID, 280°C.

Текущие HPLC анализы:

колонка: XBridge BEH C18, 2.1×50 мм, 2.5 мкм,
 подвижная фаза: A=0.1% TFA/H₂O, B=0.1% TFA/ACN,
 автоотбор образца: 1:1 ACN/H₂O,
 скорость потока: 0.8 мл/мин,
 температура: 50°C,
 детектор: УФ 218 нм,
 параметры насоса:

Стадия	Время сегмента	A	B	Кривая
0	0.5	90.0	10.0	0
1	0.5	90.0	10.0	0
2	6.0	10.0	90.0	1
3	1.1	10.0	90.0	0
4	4.0	90.0	10.0	0

ВЫЖХ метод, применяемый при оценке ВЭЖХ чистоты соединений 5 и 5* и 14 и 14*:

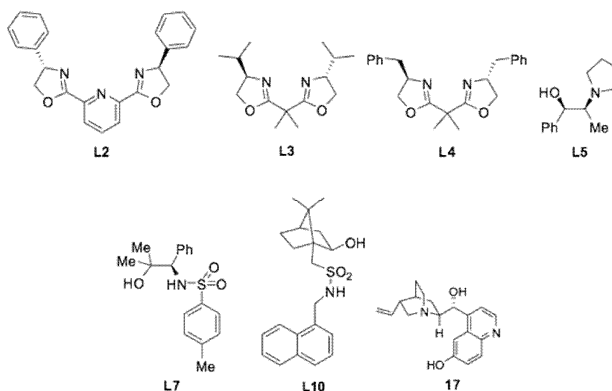
колонка: Waters Sunfire C18, 3.5 мкм, 4.6×150 мм,
 подвижная фаза: A=0.05% H₃PO₄ в воде, B=0.05% H₃PO₄ в ACN; C=NA; D=0.05% H₃PO₄ в метаноле,
 разбавитель: ACN,
 автоотбор образца: 1:1 ACN/H₂O,
 скорость потока: 1.0 мл/мин,
 температура: 30°C,
 детектор: УФ 225 нм (ссылочная=380 нм),
 Параметры насоса:

Стадия	Время сегмента	A	B	D	Кривая
0	0.5	80.0	10.0	10.0	0
1	3.0	80.0	10.0	10.0	0
2	20.0	0.0	80.0	20.0	1
3	5.0	0.0	80.0	20.0	0
4	7.0	80.0	10.0	10.0	0

Разработка способа - выбор катализатора.

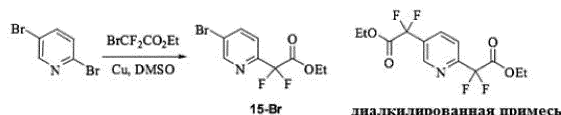
В таблице приведены экспериментальные условия, % превращения и энантиомерное соотношение асимметричной реакции Генри для превращения 16-Br в 1-Br и 1*-Br с использованием различных хиральных каталитических систем.

Пункт	Лиганд	Cu(II)	CH ₃ NO ₂	основа- ние	раствори- тель	Темп./ время	% прев.	э.с. 1-Br:1*- Br
1	—	—	5 экв	K ₂ CO ₃ (1.0 экв)	—	RT, 2 ч	92%	50:50
2	—	—	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 45 ч	—	50:50
3	17 (0.05 экв)	—	10 экв	—	THF	RT, 23.5 ч	>95%	90:10
4	L2 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 70 ч	11.8%	52:48
5	L3 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 70 ч	< 1%	50:50
6	L4 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 16 ч	24%	52:48
7	L5 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 70 ч	11.6%	50:50
8	L7 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 16 ч	Без прев.	—
9	L10 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 16ч	Без прев.	—
10	—	—	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 18ч	10.2%	50:50
11	—	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 18 ч	Без прев.	50:50
12	L2 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч	4.7%	51:49
13	L3 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч	3.4%	50:50
14	L4 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч	48.7%	50:50
15	L5 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч	11.6%	50:50



Асимметричные реакции Генри, в которых применяются хиральные лиганды L2, L3, L4, L5, L7 и L10, приводят к низкому превращению в продукт и не демонстрируют стереоселективность. Напротив, асимметричная реакция Генри, в которой применяется хиральный лиганд 17, приводит к полному превращению и высокой энантиоселективности (смотрите п.3 в таблице). Не желая связываться конкретной теорией полагают, что бициклическая природа и высокая основность хиральных лигандов формулы 3 или 3* (например, хиральный лиганд 17) могут объяснить повышенное превращение и энантиоселективность по сравнению с моноциклической или менее основной природой хиральных лигандов L2, L3, L4, L5, L7 и L10.

Пример 1. Получение этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (15-Br)



В чистой многорыльной круглодонной колбе порошок меди (274.7 г, 2.05 экв.) суспендировали в диметилсульфоксиде (3.5 л, 7 об.) при 20-35°C. Этилбромдифторацетат (449 г, 1.05 экв.) медленно добавляли к реакционной смеси при 20-25°C и перемешивали в течение 1-2 ч. 2,5-Дибромпиридин (500 г, 1 экв.) добавляли к реакционной смеси и температуру увеличили до 35-40°C. Реакционную смесь поддерживали при этой температуре в течение 18-24 ч, и развитие реакции контролировали с помощью GC.

После завершения реакции этилацетат (7 л, 14 об.) добавляли к реакционной смеси и перемешивание продолжали в течение 60-90 мин при 20-35°C. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита (100 г; 0.2-кратный мас./мас.% целит и 1 л; 2 об. этилацетата). Реактор промыли этилацетатом (6 л, 12 об.), и промывки отфильтровали через слой целита. Слой целита наконец промыли этилацетатом (1 л, 2 об.), и отфильтрованные маточные жидкости объединили. Объединенный раствор этилацетата охладили до 8-10°C, промыли буферным раствором (5 л, 10 об.) при температуре ниже 15°C (необходимо отметить добавление буферного раствора является экзотермическим по своей природе. Контролируемое добавление буферного раствора необходимо для поддержания температуры реакционной смеси ниже 15°C). Слой этилацетата снова промыли буферным раствором до тех пор (7.5 л; 3×5 об), пока водный слой не стал бесцветным. Органический слой промыли с помощью 1:1 10 мас./мас.% водного раствора хлорида натрия и буферного раствора (2.5 л; 5 об.). Органический слой перенесли в сухой реактор и этилацетат отогнали при пониженном давлении с получением неочищенного 15-Br.

Неочищенный 15-Br очистили с помощью фракционной дистилляции при высоком вакууме, и дистиллированные фракции, имеющие чистоту 15-Br более 93% (с диалкилированными не более 2% и исходным веществом менее 0.5%), объединили с получением 15-Br.

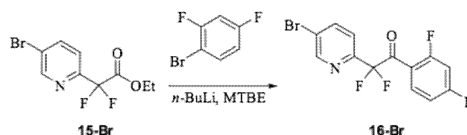
Выход после дистилляции: 47.7% с >93% чистотой по GC (жидкость бледно-желтого цвета). Другой выход 10% был получен посредством повторной дистилляции фракций примеси с получением общего выхода ~55-60%.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.85 (1H, d, 1.6 Гц), 8.34 (1H, dd, J=2.0 Гц, 6.8 Гц), 7.83 (1H, d, J=6.8 Гц), 4.33 (2H, q, J=6.0 Гц), 1.22 (3H, t, J=6.0 Гц).

¹³C ЯМР: 162.22 (t, -C=O), 150.40 (Ar-C-), 149.35 (t, Ar-C), 140.52 (Ar-C), 123.01 (Ar-C), 122.07 (Ar-C), 111.80 (t, -CF₂), 63.23 (-OCH₂-), 13.45 (-CH₂CH₃).

Пример 2. Получение 2-(5-бромпиридин-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтанона (16-Br).

А. Одностадийный способ



1-Бром-2,4-дифторбензол (268.7 г; 1.3 экв.) растворили в метил-трет-бутиловом простом эфире

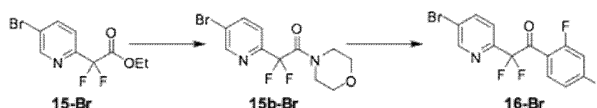
(МТВЕ, 3.78 л, 12.6 об.) при 20-35°C и реакционную смесь охладили до от -70 до -65°C, применяя баню ацетон/сухой лед. н-Бутиллитий (689 мл, 1.3 экв.; 2.5 М) затем добавили к реакционной смеси, поддерживая температуру реакции менее -65°C (необходимо отметить: контролируемое добавление н-бутиллития к реакционной смеси необходимо для поддержания температуры реакционной смеси ниже -65°C). После поддержания реакционной смеси при этой температуре в течение 30-45 мин 15-Br (300 г, 1 экв.), растворенный в МТВЕ (900 мл, 3 об.), добавили к реакционной смеси при температуре ниже -65°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при этой температуре в течение 60-90 мин и развите реакции контролировали с помощью GC.

Реакцию погасили посредством медленного добавления 20 мас./мас.% раствора хлорида аммония (750 мл, 2.5 об.) при температуре ниже -65°C. Реакционную смесь постепенно нагрели до 20-35°C и добавили дополнительное количество 20 мас./мас.% раствора хлорида аммония (750 мл, 2.5 об.). Водный слой отделили, органический слой промыли с помощью 10 мас./мас.% раствора бикарбоната натрия (600 мл, 2 об.) и затем промыли с помощью 5% хлорида натрия (600 мл, 2 об.). Органический слой высушили над сульфатом натрия (60 г; 0.2-кратный мас./мас.%), отфильтровали и сульфат натрия промыли с помощью МТВЕ (300 мл, 1 об.). Органический слой вместе с промывками отогнали при менее 45°C при пониженном давлении пока растворитель не перестал поступать в сосуд-приемник. Температуру дистилляции увеличили до 55-60°C, поддерживали при высоком вакууме в течение 3-4 ч и охладили до 20-35°C с получением 275 г (73.6% выход, 72.71% чистота по ВЭЖХ) соединения 16-Br в виде жидкости бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.63 (1H, d, 1.6 Гц, Ar-H), 8.07-8.01 (2H, m, 2 x Ar-H), 7.72 (1H, d, J=6.8 Гц, Ar-H), 7.07-6.82 (1H, m, Ar-H), 6.81-6.80 (1H, m, Ar-H).

¹³C ЯМР: 185.60 (t, -C=O), 166.42 (dd, Ar-C-), 162.24 (dd, Ar-C), 150.80 (Ar-C), 150.35 (Ar-C), 140.02 (Ar-C), 133.82 (Ar-C), 123.06 (Ar-C), 1122.33 (Ar-C), 118.44 (Ar-C), 114.07 (-CF₂-), 122.07 (Ar-C), 105.09 (Ar-C).

В. Двухстадийный способ через 15b-Br



15-Br (147.0 г) растворили в н-гептане (1.21 л) и перенесли в реактор объемом 5 л, оборудованный верхнеприводной мешалкой, термоэлементом, конденсатором и капельной воронкой. Добавили морфолин (202 мл). Раствор нагрели до 60°C и перемешивали всю ночь. Реакцию завершили анализом ВЭЖХ (0.2% 15-Br; 94.7% 15b-Br). Реакцию охладили до комнатной температуры и добавили 1.21 л МТВЕ. Раствор охладили до ~4°C и погасили посредством медленного добавления 30% лимонной кислоты (563 мл) при поддержании внутренней температуры <15°C. После перемешивания в течение одного часа слоям позволили отстояться и разделили (вод. pH 5). Органический слой промыли с помощью 30%-ной лимонной кислоты (322 мл) и 9% NaHCO₃ (322 мл, вод. pH 7+ после разделения). Органический слой концентрировали на ротационном испарителе (заметка 1) до 454 г (некоторое осаждение началось сразу и увеличивалось в ходе концентрирования). После перемешивания при комнатной температуре суспензию отфильтровали и продукт на фильтре промыли с помощью н-гептана (200 мл). Твердое вещество высушили в вакуумной печи при комнатной температуре с получением 129.2 г (77%) плотного порошка. Чистота по результатам анализа ВЭЖХ составила 96.5%.

В колбу объемом 1 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термоэлементом, конденсатором и капельной воронкой, добавили магниевую стружку (14.65 г), THF (580 мл) и 1-бром-2,4-дифторбензол (30.2 г, 0.39 экв.). Смесь перемешивали до начала реакции, и она самостоятельно нагрелась с достижением температуры реакции 44°C. Температуру контролировали на охлаждающей бане, так как достигшийся 1-бром-2,4-дифторбензол (86.1 г, 1.11 экв.) добавляли за около 30 мин. При внутренней температуре 35-40°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при постепенном охлаждении до комнатной температуры. Темный раствор желтого цвета затем охладили до 12°C.

В ходе образования реакции Гриньяра в колбу с рубашкой объемом 2 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термоэлементом и капельной воронкой, загрузили морфолинамид 15b-Br (129.0 г) и THF (645 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока твердое вещество не растворилось, и затем раствор охладили до -8.7°C. Раствор реагента Гриньяра добавили через капельную воронку за около 30 мин. При температуре от -5 до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение одного часа и в конце провели анализ ВЭЖХ. Реакционную смесь охладили до -5°C и погасили посредством медленного добавления 2N HCl за 1 ч при ≤10°C. Смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем слоям позволили отстояться и разделили. Водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (280 мл). Объединенные органические слои промыли с помощью 9% NaHCO₃ (263 г) и 20% NaCl (258 мл). Органический слой концентрировали на ротационном испарителе с THF промывками для переноса всего раствора в дистилляционную колбу. Добавили еще THF (100 мл) и толуол (3×100 мл) и дистиллировали для удаления остаточной воды из продукта. После сушки в вакууме остаток составил 159.8 г воскообразного

твердого вещества темно-коричневого цвета (>теоретический). Чистота по результатам анализа ВЭЖХ составила 93%.

Получение реагента Гриньяра/реакция связывания 2.

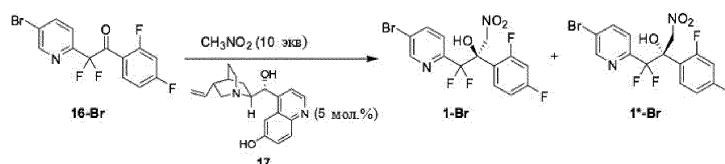
Магний (0.022 кг, 0.903 моль), 1-бром-2,4-дифторбензол (0.027 кг, 0.14 моль) и тетрагидрофуран (THF) загрузили в реактор объемом 2 л, оборудованный входом/выходом для азота, капельной воронкой, объемом 0,25 л, температурным зондом и конденсатором, для возврата флегмы. После перемешивания в течение около 40 мин при 22°C реакцию начали и позволили нагреться до 35°C. Применили охлаждение и добавили еще 1-бром-2,4-дифторбензол (0.153 кг, 0.79 моль) при 35-40°C за 0.5 ч. После завершения добавления реакцию перемешивали при 35-40°C в течение еще одного часа перед охлаждением раствора реагента Гриньяра до 20-25°C за 1 ч. В ходе периода охлаждения, равного одному часу, 15b-Br (0.2 кг, 0.62 моль) и THF (0.8 л) загрузили в реактор объемом 5 л, оборудованный входом/выходом для азота, капельной воронкой объемом 0,5 л, температурным зондом и конденсатором для возврата флегмы, и перемешивали при 15-20°C с получением раствора до охлаждения до -5-0°C.

Раствор реагента Гриньяра добавили в раствор морфолинамида в THF при от -3 до 2°C за 50 мин и раствор перемешивали при около 0°C за 1 ч. Образец реакционной смеси подвергли анализу GC. Образец объемом 1 мл растворили в 2М растворе соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (2 мл). Органический слой подвергли анализу, который показал 0.76% оставшегося морфолинамида.

Реакцию погасили путем добавления 2 М раствора соляной кислоты (1 л) за 0.75 ч при менее 10°C и перемешивали в течение еще 0.5 ч. Перемешивание прекратили и фазам позволили разделиться. Нижний водный слой удалили и экстрагировали с помощью трет-бутилметилового простого эфира (МТВЕ) (0.4 л). Объединенные органические слои промыли с насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (0.4 л) и насыщенного раствора хлорида натрия (0.4 л). Растворитель выпарили в вакууме при менее 50°C и совместно дистиллировали с порциями толуола (0.2 л) до содержания воды по анализу Карла Фишера (KF) менее 0.1%.

Добавили толуол (0.37 л) и н-гептан (0.37 л) к остатку вместе с SilicaFlash P60 (40-63 мкм) (0.11 кг) и реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали и промыли с помощью толуола/н-гептана (1:1) (2 л). Растворитель выпарили при <50°C и растворитель заменили на THF с получением около 36 мас.% раствора 16-Br. Гравиметрический анализ образца раствора толуол/н-гептан перед выпариванием показал массовый выход, равный 0.21 кг (98.5%). GC анализ этого вещества показал 95.34% с получением выхода 93.9%. GC (AUC) анализ выпаренного вещества показал 94.5%, и ВЭЖХ (AUC) показала 97.1%.

Пример 3. Получение 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ола (1-Br или 1*-Br)



В реакционную колбу загружали соединение 16-Br (1,3 г, 3,7 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (3,3 мл), получая желтый раствор. Органокатализатор 17 (59 мг, 0,19 ммоль, 0,05 экв.), полученный в соответствии с J. Am. Chem. Soc. 2012, 164, 169 - 172, добавляли к смеси, и содержимое охлаждали до 5°C. Затем добавляли нитрометан (2,0 мл, 2,27 г, 37 ммоль 10 экв.) и смесь перемешивали при 5°C в течение 23,5 ч. В этот момент для определения превращения (>95% превращение) и энантиомерного соотношения (около 90:10 1-Br:1*-Br) брали образец ВЭЖХ. Для обработки смесь разбавляли этилацетатом (12 мл) и добавляли водный раствор уксусной кислоты (0,6 мл уксусной кислоты и 10 мл воды). Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (8 мл) и физиологическим раствором (8 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 1,15 г (выход 75%) неочищенного продукта.

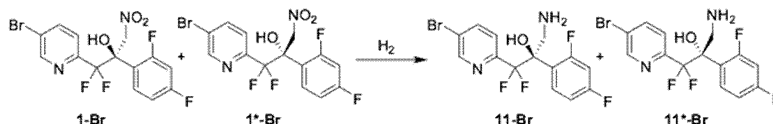
¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.59 (1H, d, J=2.0 Гц), 7.92 (1H, dd, J=8.4 Гц, 2.3 Гц), 7.45 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J=8.4 Гц, 2.3 Гц), 6.86-6.75 (2H, m), 5.70 (1H, d, J=12.8 Гц), 5.16 (1H, d, J=12.8 Гц).

Хиральная ВЭЖХ: время удерживания: 10.97 мин (1*-Br); 14.82 мин (1-Br)

Параметры ВЭЖХ	
HPLC колонка	Chiralpak AD-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм
Температура колонки	25°C

Температура образца	25°C
Скорость потока	0.8 мл/мин
Объем впрыска	3 мкл
Длина волны	215 нм
Время выполнения	20 мин
Подвижная фаза	90 об.% <i>n</i> -гексана + 10 об.% 2-PrOH (изократное)

Пример 4. Получение 3-амино-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (11-Br или 11*-Br)



В камеру скринирующего автоклава загружали 1-Br/1*-Br (150 мг, 0,366 ммоль), Noblyst® P8071¹ (около 0,40 мол.% Pt относительно 1-Br/1*-Br) и MeOH (1,5 мл). Камеру несколько раз продували H₂ и создавали давление до 4 бар. Через 16 ч образец анализировали с помощью ВЭЖХ. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали через стеклянный фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (CDCl₃; 400 МГц): 8.59 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.83 (1H, dd, J=8.4 Гц, 2.2 Гц), 7.43 (1H, m), 1.24 (1H, d, J=8.4 Гц), 6.80-6.67 (2H, m), 5.20 (2H, s), 3.89 (1H, d, J=14.2 Гц), 3.47 (1H, d, J=14.2 Гц).

Ахиральная ВЭЖХ: время удерживания: 7.25 мин (11-Br/11*-Br)

Время удерживания: 7,25 мин (T ₁ D ₁ /T ₂ D ₂)		
Параметры ВЭЖХ		
Колонка ВЭЖХ	Waters x Bridge Shield RP 18 150 мм x 4,6 мм 3,5 мкм	
Температура колонки	25°C	
Температура образца	25°C	
Скорость потока	0.8 мл/мин	
Объем впрыска	3 мкл	
Длина волны	254 нм	
Время выполнения	18 мин	
Подвижная фаза А	вода + 0,1 % TFA	
Подвижная фаза В	ацетонитрил + 0,1 % TFA	
Градиент		
t [мин]	Подвижная фаза А [об.%]	Подвижная фаза В [об.%]
0 мин	96	4
20 мин	4	96

Энантиобогащение 11-Br/11*-Br.

Ди-*p*-толуоил-*L*-винную кислоту (0.069 кг, 0.178 мл; 0.3 экв.) загрузили в атмосфере азота в реактор объемом 5 л, оборудованный входом/выходом для азота. Добавили раствор 11-Br/11*-Br в изопропиловом спирте (IPA, 1.718 кг; содержащаяся масса 0.225 кг, 0.59 моль; 1 экв.), а затем ацетонитрил (0.35 кг). Реакционную смесь перемешали при около 20°C и получили раствор. Реакционную смесь нагрели до 50-55°C (цель 52°C) и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч, в ходе которых образовался осадок. Образец реакционной смеси для хиральной ВЭЖХ получили посредством горячей фильтрации образца и промывки с помощью IPA/ацетонитрила (4:1). Показали хиральную чистоту >99%.

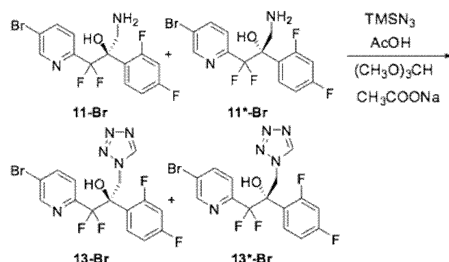
Реакционной смеси позволили охладиться и перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Второй образец подвергли анализу хиральной ВЭЖХ, который показал 99.5%. Реакционную смесь отфильтровали и промыли смесью IPA/ацетонитрил (4:1) (0.84 л). Полученное твердое вещество высушили в вакууме при 50°C с получением 11-Br полусоли L-DTTA (0.113 кг) в виде твердого вещества белого цвета. Массовый выход составил 33.2%, что составляет 66.35% желаемого изомера. Хиральная ВЭЖХ показала 99.6%, и ахиральная ВЭЖХ показала 99.7%.

Нейтрализация 11-Br полусоли L-DTTA.

11-Br полусоль L-DTTA (250 г, 0.437 моль) загрузили в трехгорлую колбу, оборудованную верхней мешалкой, впускным отверстием для азота, капельной воронкой и термпарой. Твердое вещество суспендировали в МТВЕ (1,25 л). 10% водного раствора K₂CO₃ медленно добавляли в раствор при комнатной температуре (слегка экзотермическая) при перемешивании. После полного добавления двухфазную смесь перемешивали в течение 10 мин до полного растворения твердого вещества. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью еще 0,625 л МТВЕ. Объединенные органические слои концентрировали

на роторном испарителе в вакууме. Остаток разбавляли в толуоле (0,30 л) и снова концентрировали с получением остатка в виде сиропа 11-Br (169,7 г). Процедуру повторяли еще два раза, начиная с 250 г и 243 г соответственно 11-Br полуосоли L-DTTA.

Пример 5. Получение 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (13-Br или 13*-Br)



11-Br/11*-Br (20.0 г, 1 экв.) добавили к уксусной кислоте (50 мл, 2.5 об.) при 25-35°C с последующим добавлением безводного ацетата натрия (4.32 г, 1 экв.) и триметилортоформиата (15.08 г, 2.7 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15-20 мин при этой температуре и триметилсилилазид (12.74 г, 2.1 экв.) добавили к реакционной смеси (охлажденную воду циркулировали через конденсатор, чтобы минимизировать потери триметилсилилазида из реакционной смеси посредством испарения). Реакционную смесь затем нагрели до 70-75°C и поддерживали при этой температуре в течение 2-3 ч. Развитие реакции контролировали посредством ВЭЖХ. Как только реакция завершилась, реакционную смесь охладили до 25-35°C и добавили воду (200 мл, 10 об.). Реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (400 мл, 20 об.) и водный слой обратно экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл, 5 об.). Объединенные органические слои промыли с помощью 10%-го раствора карбоната калия (3×200 мл; 3×10 об.) и затем с помощью 10%-го NaCl (1×200 мл, 10 об.). Органический слой отогнали при пониженном давлении при температуре ниже 45°C. Полученный неочищенный продукт подвергли азеотропной перегонке с гептанами (3×200 мл) с получением 21.5 г (94% выход, 99.26% чистота) тетразола 13-Br/13*-Br соединения в виде раствора бледно-коричневого цвета (твердое вещество с низкой точкой плавления).

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц ЯМР инструмент): 9.13 (1H, Ar-H), 8.74 (1H, Ar-H), 8.22-8.20 (1H, m, Ar-H), 7.44 (1H, d, J=7.2 Гц, Ar-H), 7.29 (1H, Ar-H), 7.23-7.17 (1H, m, Ar-H), 6.92-6.88 (1H, Ar-H), 5.61 (1H, d, J=11.2 Гц, -OCH₂N₃), 5.08 (1H, d, J=5.6 Гц, -OCH₂N₃).

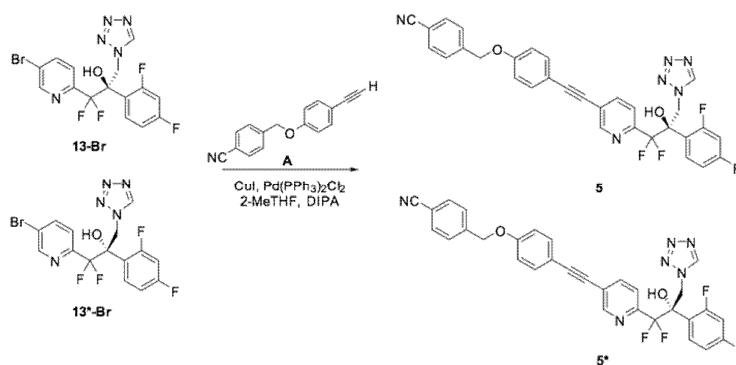
¹³C ЯМР: 163.67-161.59 (dd, Ar-C-), 160.60-158.50 (dd, Ar-C-), 149.65 (Ar-C), 144.99 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 131.65 (Ar-C), 124.26 (Ar-C), 122.32 (d, Ar-C), 119.16 (t, -CF₂-), 118.70 (d, Ar-C), 111.05 (d, Ar-C) 104.29 (t, Ar-C), 76.79 (t, -C-OH), 59.72 (Ar-C), 50.23 (-OCH₂N₃).

Альтернативная методика синтеза 13-Br/13*-Br.

11-Br/11*-Br (76.6 г, теоретически содержали 33.1 г 11-Br, 87.4 ммоль) перенесли в колбу для реакции под давлением. Ледяную уксусную кислоту (117 г, 0.1% воды по KF анализу), ацетат натрия (7.18 г, 87.6 ммоль, 1 экв., 0.44% воды по KF анализу) и триметилортоформиат (55.75 г, 525 ммоль, 6 экв., 0.02% воды по KF анализу) добавили и смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч (в течение этого времени триметилортоформиат реагирует с остаточной влажностью в системе до начала реакции). Триметилсилилазид (18.5 мл, 131 ммоль, 1.5 экв.) добавили весь сразу. Колбу для реакции под давлением запаляли и нагревали на масляной бане при 67°C всю ночь (16 ч), затем охладили и взяли образец для определения завершения реакции (11-Br/11*-Br не было обнаружено. Ожидаемый побочный продукт незавершенной реакции, формамид 11-Br/11*-Br, если присутствует, то в очень небольшом количестве.). Реакционную смесь разбавили с помощью 2-МеТНФ (332 мл) и в общем добавили 312 мл воды (232 мл воды добавили сначала и затем добавили 80 мл, когда образовался некоторый осадок, предположительно ацетат натрия, в ходе холодной нейтрализации.). Смесь охладили до 0°C и нейтрализовали посредством медленного добавления 50% NaOH (экзотермическое, добавляли при такой скорости, чтобы поддерживать внутреннюю температуру <25°C). В общем 177 г 50% NaOH довели значение pH до 10. После нагревания до 25°C слои образовались и их разделили. Органическую фазу продукта промыли с помощью 10%-го водного раствора карбоната калия (181 г), pH >10. Органический слой промыли с помощью 20%-го водного раствора хлорида натрия (191 г), pH ≥7.

Для масштабирования органический слой может быть концентрирован под вакуумом и высушен посредством дополнительных дистилляций 2-МеТНФ с конечным целевым объемом 5 мл 2-МеТНФ на грамм теоретического 13-Br/13*-Br и целевым содержанием воды <0.1%. В ходе дистилляций раствор подвергали полировочной фильтрации для удаления небольшого количества органического твердого вещества, которое наблюдалось.

Пример 6. Получение 4-((4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)этинил)фенокси)метил)бензонитрила (5 или 5*)



В круглодонную колбу, снабженную верхнеприводной мешалкой, капельной воронкой, впускным отверстием для азота и термопарой, загружали 13-Br/13*-Br (47,4 г, 110 ммоль, 1 экв.). Для растворения и переноса остатка в реакционную колбу добавляли 237 мл 2-МеТНФ (5 об.). Добавляли диизопропиламин (236 мл, 5 об.), соединение А (27,38 г, 117,4 ммоль, 1,07 экв.) и CuI (0,21 г, 1,1 ммоль, 1 мол.%). Смесь продували азотом в течение 11 мин. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,385 г, 0,5 мол.%) и смесь снова барботировали азотом в течение 6 мин. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Через 24 ч реакцию завершали с помощью ВЭЖХ-анализа, как описано в таблице ниже.

Время	13-Br/13*-Br (А%)	Соединение А (А%)	5/5* (А%)
4 ч	4.1	3.3	90.4
8 ч	2.0	1.5	93.6
24 ч	0.8	1.2	95.8

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли Celite 545 (5,2 г) с последующим медленным добавлением воды (237 мл, 5 об.) и двухфазную смесь перемешивали в течение 1/2 ч. Смесь фильтровали с промыванием с помощью 2-МеТНФ (50 мл, 1 об.), и слои отстаивались. Водный слой (241 г, pH 11-12) удаляли. Верхний слой продукта разбавляли с помощью 2-МеТНФ (200 мл, 4 об.) и перемешивали с 10%-ным водным раствором дигидрата EDTA динатрия (247 г) в течение 5 ч при комнатной температуре. Слои отстаивались и их отделяли (водный 254 г, pH 12, синий цвет). Верхний органический слой перемешивали с 10%-ным водным раствором N-ацетилцистеина (237 мл) при 50°C в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры слои отстаивались (медленно) и их разделяли. Водный слой высушивали (287 г, pH 10-11). Верхний органический слой снова перемешивали с 10%-ным водным раствором N-ацетилцистеина (238 г) при 50°C в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры слои отстаивались (медленно) и их разделяли. Водный слой удаляют (277 г, pH 10).

Полученный темный янтарный органический слой (460 г) отбирали для анализа на Pd и Cu (результаты приведены в таблице ниже) и концентрировались примерно до 1/2 объема. Добавляли 2-МеТНФ и концентрировали до примерно 1/2 об. 2-МеТНФ добавляли снова и концентрировали до 295 г раствора. В общей сложности около 482 г растворителя удаляли дистилляцией. Содержание воды в конечном растворе составляло 0,55% при анализе KF. ЯМР-анализ показал, что большая часть диизопропиламина была удалена.

Раствор был разделен на две равные части. Половину обрабатывали поглотителем металла SSI Si-DMT (3,2 г, 10% в расчете на теоретический выход соединения 5/5*) и углеродом Darco G-60 (6,4 г, 20% в расчете на теоретический выход соединения 5/5*). Другую половину обрабатывали с помощью поглотителя металлов Phosphonics STA3 (3,2 г) и углеродом Darco G-60 (6,4 г). Обе порции перемешивали при 50°C в течение 20-21 ч. Обе порции затем отдельно фильтровали через стекловолоконный фильтр и 1-микронную мембрану PTFE с промывками с помощью 2-МеТНФ (по 35 г каждая). Оба фильтрата отбирали для анализа на Pd и Cu ((результаты приведены в таблице ниже).

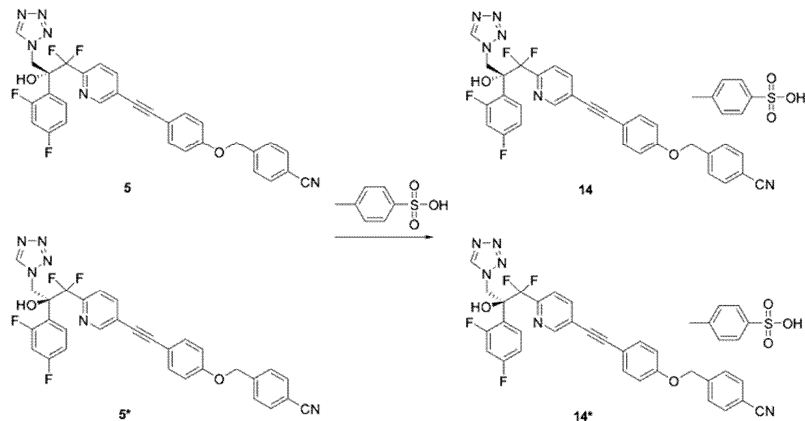
Образец	Cu (частей на миллион)	Pd (частей на миллион)
После промывок N-ацетилцистеином	<3.7	287
SSI Si-DMT + Darco обработка	<3.7	49
Phosphonics STA3 + Darco обработка	<2.5	70

Фильтраты составляли в общей сложности 345 г раствора. Раствор частично концентрировали, растворитель заменяли на толуол с повторными добавлениями толуола (всего 643 г) и частично концентрировали до конечной массы раствора толуола 268,5 г (теоретически 64,1 г соединения 5/5* и 236 мл толуола). ЯМР-анализ показал, что диизопропиламин не остался и около 1% 2-МеТНФ.

Смеси позволили кристаллизоваться при перемешивании всю ночь. Суспензию нагревали до 55-60°C до тех пор, пока не оставалась очень тонкая суспензия, а затем медленно охлаждали при 1°C/ч в течение ночи (если смесь слишком быстро охлаждается, продукт может осаждаться с консистенцией "пудинг". Как только хорошая суспензия образовалась, ее можно быстрее охлаждать до температуры

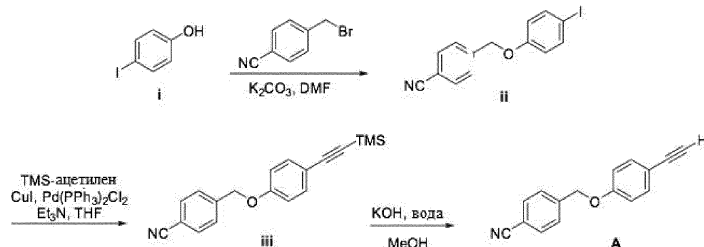
выделения). На следующий день суспензию охлаждали на ледяной бане при температуре около 10°C в течение 3,5 ч. Продукт собирали на вакуумном фильтре и промывали холодным толуолом (порциями по 50 мл). Влажный остаток на фильтре высушивали в вакуумной печи при 40-50°C, получая 45,2 г (общий выход 70,6%) соединения 5/5* в виде порошка бежевого цвета. Чистота составляла 99,2 А% согласно API методу ВЭЖХ анализа.

Пример 7. Получение 4-((4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)этинил)фенокси)метил)бензонитрила 4-метилбензолсульфоната (14 или 14*)



5/5* (15 г, 25,7 ммоль) суспендировали в изопропилацетате (120 мл, 8 об.) и нагрели до 30°C. Паратолуолсульфоновой кислоты моногидрат (4,88 г, 25,7 ммоль, 1 экв.) добавили и смесь нагревали до 50-60°C до тех пор, пока не образовалась однородная суспензия (сначала образовалась грубая комковатая суспензия, которая с течением времени (~1 ч) превратилась в однородную суспензию с мелким размером частиц). Суспензию охлаждали и перемешивали всю ночь при комнатной температуре и затем на ледяной бане в течение нескольких часов. Продукт выделяли на вакуумном фильтре и промывали с помощью холодного изопропилацетата (15 мл). Влажный остаток на фильтре высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением 16,7 г (86% выход) соединения, указанного в названии, в виде порошка бежевого цвета.

Пример 8. Получение 4-((4-этинилфенокси)метил)бензонитрила (А)



4-((4-Иодфенокси)метил)бензонитрил (ii).

4-Иодфенол (1,745 кг, 7,93 моль) загрузили в наполовину снабженную рубашкой колбу объемом 50 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, входом для азота, термопарой и капельной воронкой. DMF (17,5 л) добавили и перемешивали при 20°C до тех пор, пока все твердое вещество не растворилось. Раствор охладили до -3,5°C. Порошкообразный K₂CO₃ (2,18 кг, 15,8 моль, Sigma-Aldrich -325 меш порошок, номер по каталогу 347825) добавили и суспензию интенсивно перемешивали в течение 3 ч при около -1°C. Смесь охладили до -2,5°C и 4-(бромметил)бензонитрил (1,48 кг, 7,55 моль) добавили. После перемешивания в течение 1 ч при около 0°C смеси позволили нагреться и перемешивали всю ночь при 25°C. Взяли образец для анализа. Текущий ВЭЖХ анализ показал полное исчезновение 4-(бромметил)бензонитрила. Реакционную смесь охладили до 10°C и реакцию погасили посредством медленного добавления холодной воды (18 л) за 25 мин (максимальная температура составляла 22°C входе добавления). Суспензию перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем продукт выделили посредством вакуумной фильтрации и позволили высушиваться всю ночь на вакуумном фильтре (фильтрат=38,0 кг). Твердое вещество загрузили обратно в реактор и суспендировали в деионизированной воде (18 л) в течение 1,2 ч. Продукт выделили посредством вакуумной фильтрации и позволили высушиваться на вакуумном фильтре в течение 2 ч (фильтрат=19,6 кг). (Вторая вакуумная фильтрация может быть заменена двумя промывками водой по 2,5 об. каждая.) Влажный остаток на фильтре (3827 г) высушили в вакуумной печи при 50°C до постоянной массы (4 дня) 2476,5 г (97,9%). Чистота составляла 100 А% согласно текущему ВЭЖХ анализу.

4-((4-Этинилфенокси)метил)бензонитрил (А).

4-((4-Иодфенокси)метил)бензонитрил (ii) (100 г, 298 ммоль) и CuI (571 Mg, 1 мол.%) загрузили в продутую азотом круглодонную колбу объемом 3 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, ка-

пельной воронкой, входом для азота и термопарой. Сухой THF (500 мл, 5 об.) и триэтиламин (204 мл, 2 об.) добавили и перемешивали до образования зеленоватого раствора. Раствор охлаждали до достижения 0°C. Триметилсилилацетилен (42.0 г, 428 ммоль, 1.43 экв.) добавили и полученную тонкую зеленоватую суспензию продували азотом в течение 11 мин. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (421 Mg, 0.2 мол.%) добавили и смесь продували азотом в течение 10 мин. Температура составляла -7°C после продувания. Охлаждающую баню удалили, и смесь медленно нагревалась в течение 1.3 ч до 23.5°C, в течение этого времени она превратилась в раствор желтого цвета с некоторым количеством суспендированного твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при этой температуре. Через 14 ч текущий ВЭЖХ анализ показал присутствие 4-((4-((триметилсилил)этинил)фенокс)метил)бензонитрила (iii) и полное исчезновение 4-((4-иодфенокс)метил)бензонитрила (ii).

Отдельно раствор 45% КОН (75.0 г, 613 ммоль, 2.06 экв.), воды (38.1 г) и метанола (310 мл/ 243 г) приготовили. Этот раствор охладили до <10°C и продували азотом в течение 14 мин.

Смесь, содержащую 4-((4-((триметилсилил)этинил)фенокс)метил)бензонитрил (iii), охладили до 5°C и раствор КОН/метанол/вода медленно добавили за 17 мин до конечной температуры 10°C. Полученной тонкой суспензией коричневого цвета позволили нагреться и через около 1 ч реакцию завершили текущим ВЭЖХ анализом (0.8% соединения (iii) обнаружено). Смесь охладили и деионизированную воду (866 г в общем) медленно добавили при 10-14°C, приводя к осаждению А. Через 2.8 ч перемешивания при пониженной температуре продукт выделили на вакуумном фильтре (6°C). Влажный остаток на фильтре промыли с помощью 5:1 (об./об.) вода/THF (2×600 мл) и затем водой (2×200 мл). Влажный остаток на фильтре высушили в вакуумной печи при 40°C с получением 66.5 соединения, указанного в названии, в виде порошка коричневого цвета (95.5 % общий выход из ii). Чистота составляла 99.5 А% согласно текущему ВЭЖХ способу.

Включение посредством ссылки.

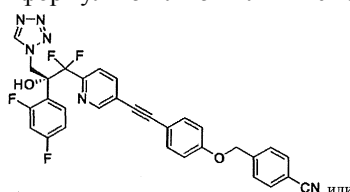
Содержания всех ссылочных источников (включая литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на выдачу патента и совместно рассматриваемые патентные заявки), процитированные в настоящей заявке, таким образом, определенно включены в настоящую заявку в их полном объеме посредством ссылки.

Эквиваленты.

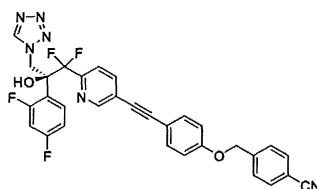
Специалистам в данной области техники очевидны или они могут установить без проведения дополнительных рутинных экспериментов множество эквивалентов конкретных вариантов выполнения описанного в настоящей заявке изобретения. Такие эквиваленты, как подразумевается, охватываются приложенной формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы 5 или 5* или их смеси



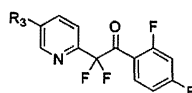
5



5*

причем способ включает:

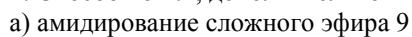
а) реакцию соединения формулы 6



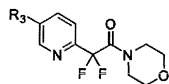
6

с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3

с обеспечением соединения формулы 7 или 7* или их смеси; и

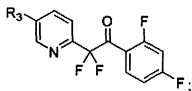


с обеспечением морфолинамида 10; и



10

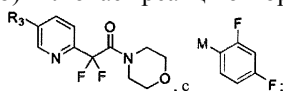
б) арилирование морфолинамида 10 с получением кетона 6



6

где R_3 представляет собой гало.

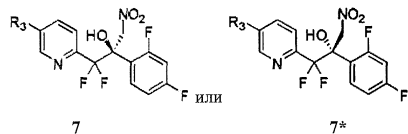
3. Способ по п.2, в котором стадия b) включает реакцию морфолинамида 10



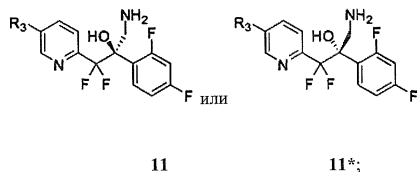
где М представляет собой Mg, MgX, Li или AlX₂; X представляет собой галоген; и

R_3 представляет собой гало.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий восстановление соединения формулы 7 или 7* или их смеси



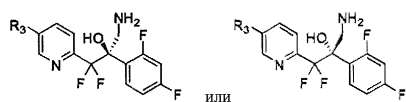
с обеспечением соединения формулы 11 или 11* или их смеси



где R_3 представляет собой гало.

5. Способ по п.4, дополнительно включающий:

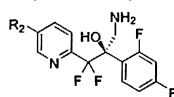
а) алкинирование соединения формулы 11 или 11* или их смеси



11

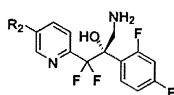
11*;

с обеспечением соединения формулы 12 или 12* или их смеси; и



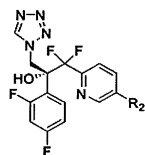
12

или



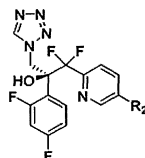
12*

b) образование тетразола соединения формулы 12 или 12* или их смеси с обеспечением соединения формулы 18 или 18* или их смеси



18

или

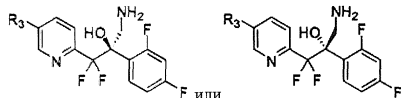


18*

где R₂ представляет собой этинил, замещенный этинил или ; и
R₃ представляет собой гало.

6. Способ по п.4, дополнительно включающий:

a) образование тетразола соединения формулы 11 или 11* или их смеси



11

11*;

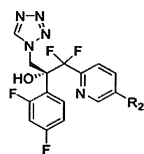
с обеспечением соединения формулы 13 или 13* или их смеси; и



13

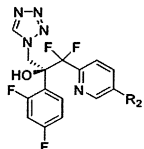
13*;

b) алкинирование соединения формулы 13 или 13* или их смеси с обеспечением соединения формулы 18 или 18* или их смеси

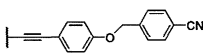


18

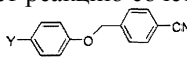
ИЛИ

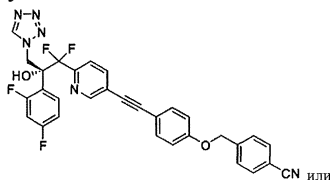


18*

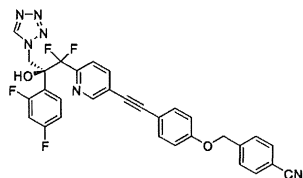
где R₂ представляет собой этинил, замещенный этинил или  ; и R₃ представляет собой гало.

7. Способ по п.5, причем способ дополнительно включает реакцию сочетания соединения формулы

18 или 18* или их смеси, где R₂ представляет собой этинил, с , где Y представляет собой гало, с обеспечением соединения формулы 5 или 5* или их смеси

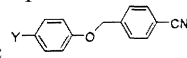


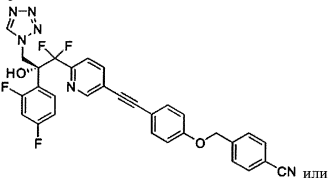
5



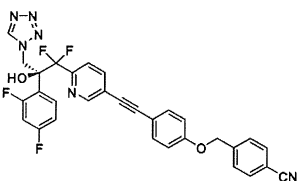
5*.

8. Способ по п.6, причем способ дополнительно включает реакцию сочетания соединения формулы

18 или 18* или их смеси, где R₂ представляет собой этинил, с , где Y представляет собой гало, с обеспечением соединения формулы 5 или 5* или их смеси

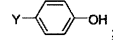
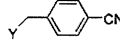


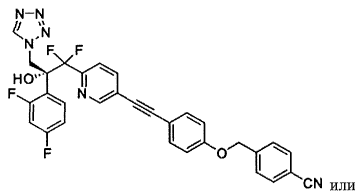
5



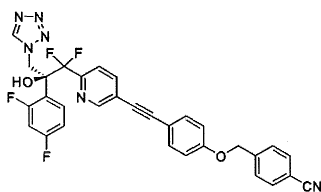
5*.

9. Способ по п.5, причем способ дополнительно включает:

- a) реакцию сочетания соединения формулы 18 или 18*, где R₂ представляет собой этинил, с
- 
- b) алкилирование продукта со стадии a) с , с обеспечением соединения формулы 5 или 5* или их смеси



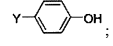
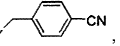
5

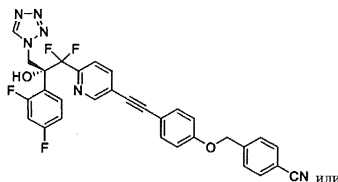


5*;

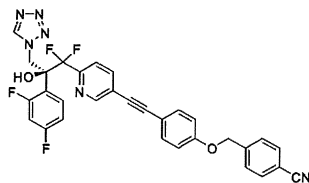
где Y представляет собой гало.

10. Способ по п.6, причем способ дополнительно включает:

- a) реакцию сочетания соединения формулы 18 или 18*, где R₂ представляет собой этинил, с
- 
- b) алкилирование продукта со стадии a) с , с обеспечением соединения формулы 5 или 5* или их смеси



5

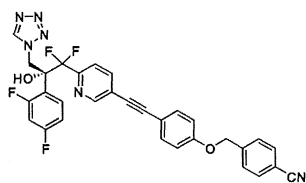


5*;

где Y представляет собой гало.

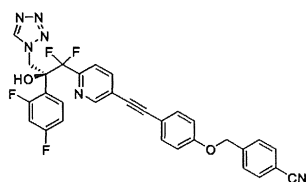
11. Способ по п.5, дополнительно включающий:

- a) объединение соединения 5 или 5* или их смеси, сульфоновой кислоты , и растворителя для кристаллизации или смеси растворителей для кристаллизации; и



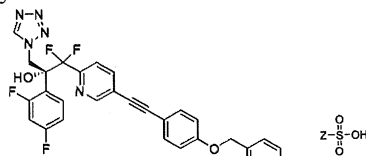
5

или



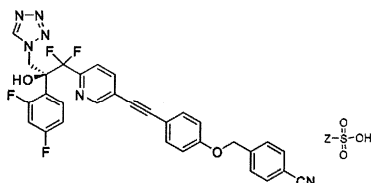
5*

b) выделение соединения формулы 14 или 14* или их смеси



14

или

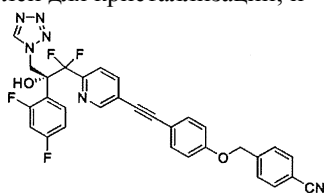


14*

где Z представляет собой п-толил.

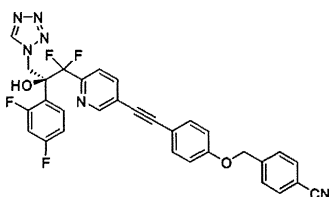
12. Способ по п.6, дополнительно включающий:

а) объединение соединения 5 или 5* или их смеси, сульфоновой кислоты $\text{Z-SO}_3\text{H}$, и растворителя для кристаллизации или смеси растворителей для кристаллизации; и



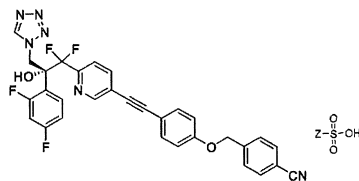
5

или



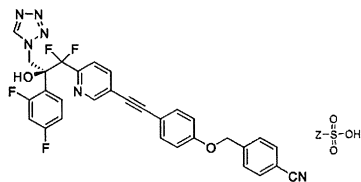
5*

b) выделение соединения формулы 14 или 14* или их смеси



14

или



14*

где Z представляет собой п-толил.

13. Способ по п.4, дополнительно включающий обогащение энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений формулы 7 и 7* и/или обогащение энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений формулы 11 и 11*, включающий:

(i) кристаллизацию указанной смеси энантиомерных соединений с хиральной кислотой в подходящем растворителе или смеси растворителей, где подходящий растворитель или смесь растворителей выбирается из ацетонитрила, изопропанола, этанола, воды, метанола или их комбинаций;

(ii) выделение энантиобогащенной смеси хиральных солей; и

(iii) получение свободного основания энантиобогащенной смеси хиральных солей с получением энантиобогащенной смеси соединений.

14. Способ по п.13, дополнительно включающий ресуспендирование энантиобогащенной смеси хиральных солей в растворителе для суспендирования или смеси растворителей для суспендирования.

15. Способ по п.13, где подходящим растворителем или смесью растворителей является а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и изопропанола.

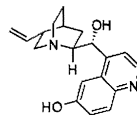
16. Способ по п.14, где растворителем для суспендирования или смесью растворителей для суспендирования является а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и изопропанола.

17. Способ по п.16, где смесь ацетонитрила и изопропанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% изопропанола.

18. Способ по п.16, где смесь ацетонитрила и изопропанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% изопропанола.

19. Способ по п.13, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуилвинной кислоты.

20. Способ по п.14, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуилвинной кислоты.



21. Способ по п.1, где хиральным катализатором является

22. Способ по п.21, где мольный процент хирального катализатора составляет 0.5-50.

23. Способ по п.21, где мольный процент хирального катализатора составляет 0.5-25.

24. Способ по п.21, где мольный процент хирального катализатора составляет 1-10.

25. Способ по п.21, где мольный процент хирального катализатора составляет 5.

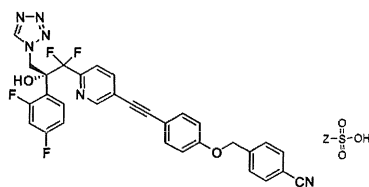
26. Способ по п.1, где число эквивалентов нитрометана составляет 1-25.

27. Способ по п.26, где число эквивалентов нитрометана составляет 5-15.

28. Способ по п.26, где число эквивалентов нитрометана составляет 10.

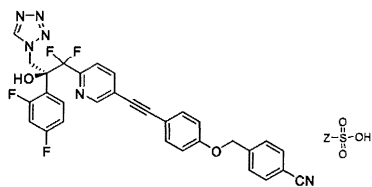
29. Соединение формулы 14 или 14* или их смеси

036098



14

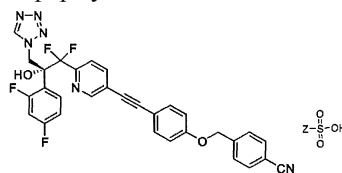
или



14*

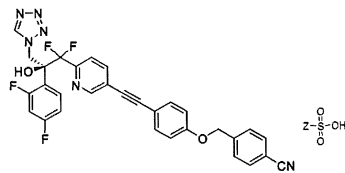
где Z представляет собой п-толил.

30. Способ получения соединения формулы 14 или 14* или их смесь, включающий



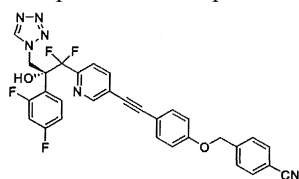
14

или



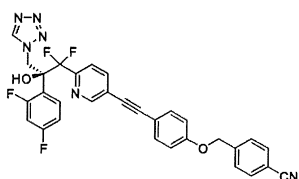
14*

(i) объединение соединения формулы 5 или 5* или их смеси, сульфоновой кислоты , и растворителя для кристаллизации или смеси растворителей для кристаллизации



5

или



5*

(ii) выделение соединения формулы 14 или 14* или их смеси;
где Z представляет собой п-толил.

