

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991880** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.25

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.02

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФУНГИЦИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 62/466,944

(32) 2017.03.03

(33) US

(86) PCT/US2018/020728

(87) WO 2018/161008 2018.09.07

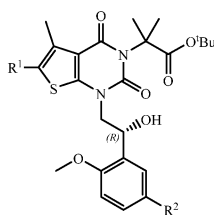
(71) Заявитель:
**ДЖИЛИД АПОЛЛО, ЛЛС;
МОНСАНТО ТЕКНОЛОДЖИ ЛЛС
(US)**

(72) Изобретатель:

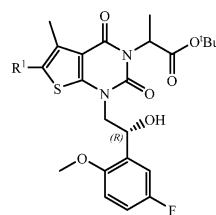
**Харриман Джеральдин К., Лейти
Мэттью В., Лейт Де Морадей
Сильвана Марсель, Миллер
Уилльям Х., Поэл Тони-Джо,
Шостарез Хайнрих Дж., Симонс
Ллойд Дж., Сломчинска Урсула Дж.,
Уолкер Дэниел П., Гхош Шомир,
Лоусон Джон П. (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящей заявке предложены способы получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул I-014, I-020, I-064, I-074, I-082, I-089, I-090, I-095, I-171, I-181, I-184, I-186, I-189, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-246, I-251, I-258, I-259, I-262, I-263, I-285, I-323 и I-400. Соединения, описанные в настоящей заявке, демонстрируют активность в качестве пестицидов и подходят для применения, например, в способах борьбы с патогенными грибами и заболеваниями, вызываемыми патогенными грибами, в растениях. Предпочтительный способ направлен на получение соединения формулы V-1 или V-2, обогащенного одним стереоизомером, за счет асимметрического восстановления в присутствии хирального металлоорганического катализатора.



Формула V-1



Формула V-2-F

A1

201991880

201991880

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФУНГИЦИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 62/466944, поданной 3 марта 2017, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящей заявке представлены способы получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, которые подходят для применения в качестве фунгицидов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ацетил-КоА-карбоксилаза (“ACCCase”) является необходимым катализатором для лимитирующей скорость реакции стадии биосинтеза жирных кислот как у эукариот, так и у прокариот. Фитопатогенные грибы могут поражать сельскохозяйственные растения в поле или после сбора урожая, что приводит к значительным экономическим потерям для фермеров и производителей по всему миру. В дополнение к сельскохозяйственному воздействию, когда продукты питания и корма, загрязненные грибами или продуцируемыми ими токсинами, попадают в организм человека или домашнего скота, может наблюдаться ряд инвалидизирующих заболеваний или смертельный исход. Известно, что примерно 10000 видов грибов поражают сельскохозяйственные культуры и влияют на качество и урожайность. Севооборот, селекцию устойчивых сортов, применение агрохимикатов и комбинаций указанных стратегий обычно применяют для предотвращения распространения патогенных грибов и болезней, которые они вызывают.

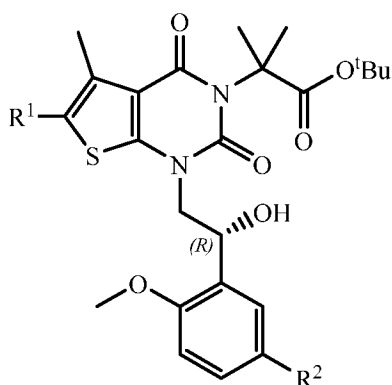
[0004] Соединения, которые проявляют фунгицидную активность и которые подходят для получения композиций в соответствии со способами борьбы с патогенными грибами, описаны в опубликованных заявках на патент США № 2017/0166584, № 2017/0166582, № 2017/0166583 и № 2017/0166585, каждая из которых подана 22 ноября 2016, содержания каждой из которых включены в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

[0005] В данной области техники существует потребность в разработке процессов и способов синтеза указанных и других соединений, демонстрирующих фунгицидную активность.

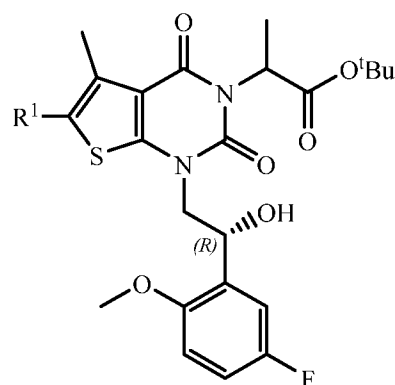
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящей заявке представлены способы, которые подходят для получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-089**, **I-090**, **I-095**, **I-171**, **I-181**, **I-184**, **I-186**, **I-189**, **I-191**, **I-192**, **I-193**, **I-205**, **I-206**, **I-208**, **I-211**, **I-212**, **I-213**, **I-220**, **I-229**, **I-231**, **I-233**, **I-234**, **I-246**, **I-251**, **I-258**, **I-259**, **I-262**, **I-263**, **I-285**, **I-323** и **I-400**, их солей, промежуточных соединений и соединений-предшественников.

[0007] Например, в настоящей заявке представлен способ для получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1** или **V-2-F**:

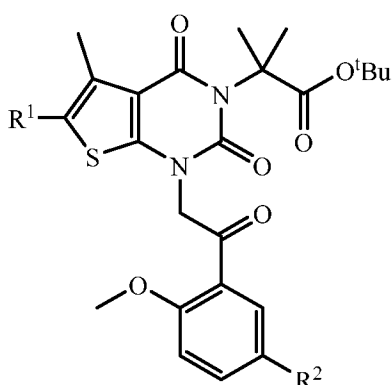


Формула V-1

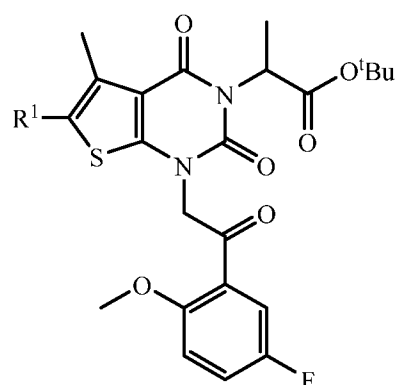


Формула V-2-F

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-1** или **IV-2-F**:



Формула IV-1

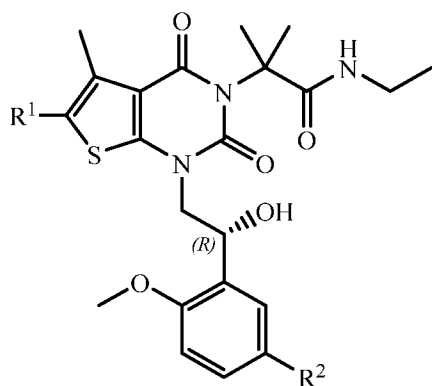


Формула IV-2-F

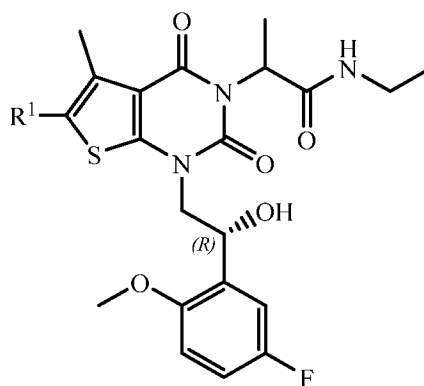
или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-1** или **V-2-F**, соответственно; где R^1

представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

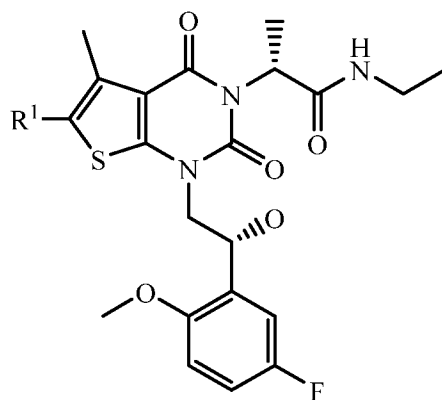
[0008] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3**, **V-4-F** или **V-4-F-1a**:



Формула V-3

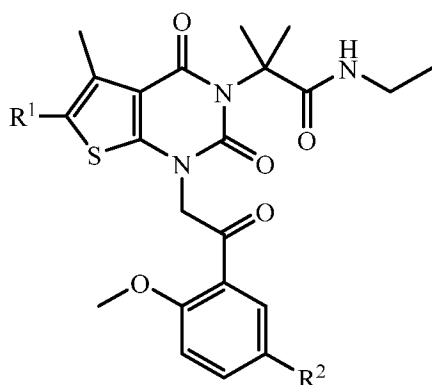


Формула V-4-F

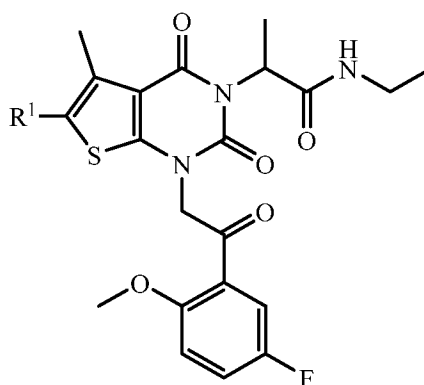


Формула V-4-F-1a

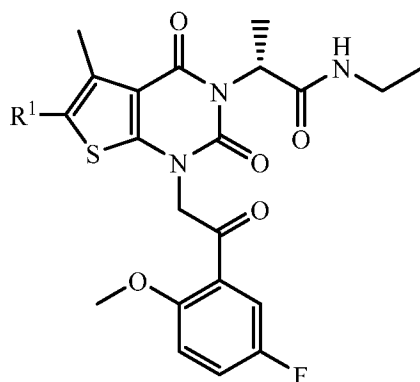
или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-3**, **IV-4-F** или **IV-4-F-1a**:



Формула IV-3



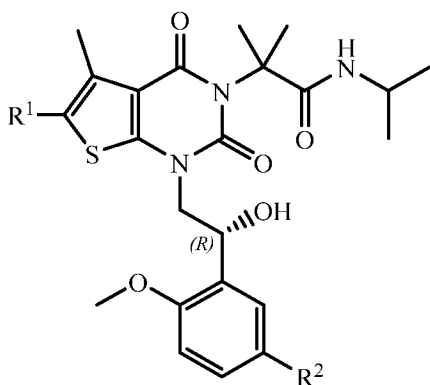
Формула IV-4-F



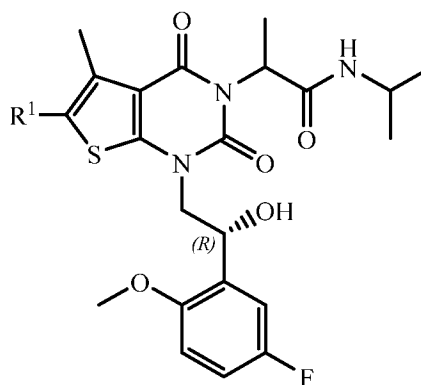
IV-4-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-3** или **V-4-F**, соответственно; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

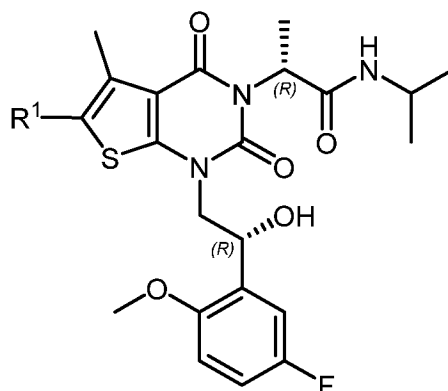
[0009] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5**, **V-6-F** или **V-6-F-1a**:



Формула V-5

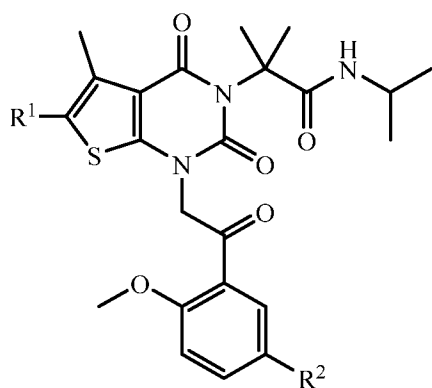


Формула V-6-F

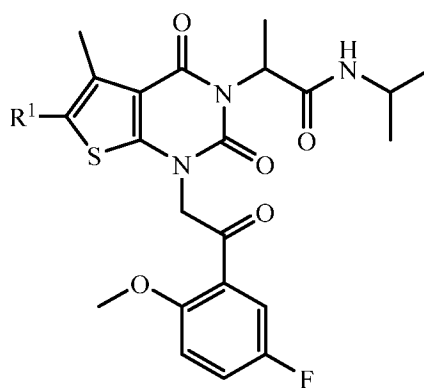


Формула V-6-F-1a

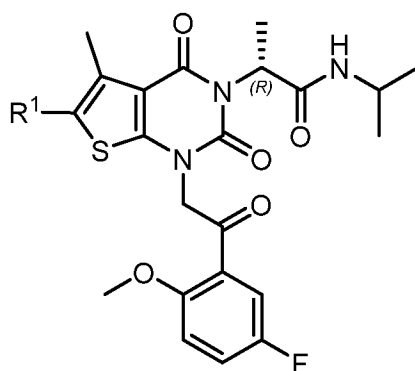
или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-5**, **IV-6-F** или **IV-6-F-1a**:



Формула IV-5



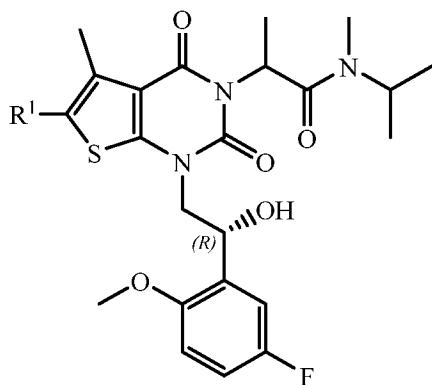
Формула IV-6-F



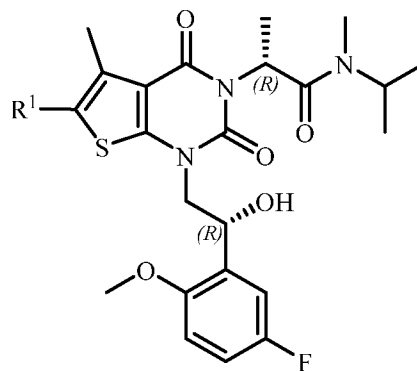
IV-6-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-5**, **V-6-F** или **V-6-F-1a**, соответственно; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

[0010] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-7-F** или **V-7-F-1a**:

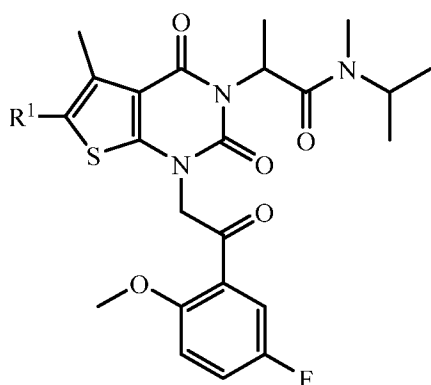


Формула V-7-F

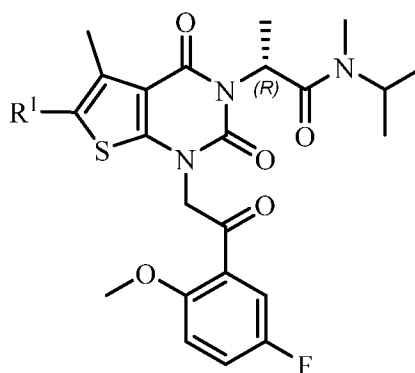


Формула V-7-F-1a

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-7-F** или **IV-7-F-1a**:



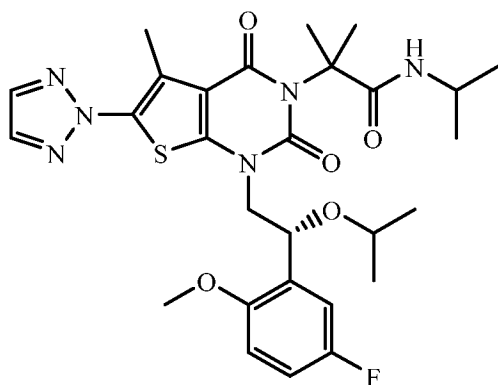
Формула IV-7-F



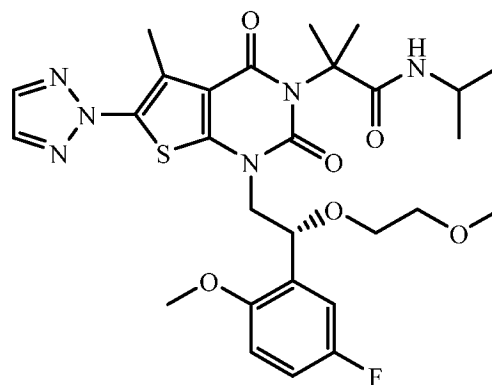
Формула IV-1-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-7-F** или **V-7-F-1a**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

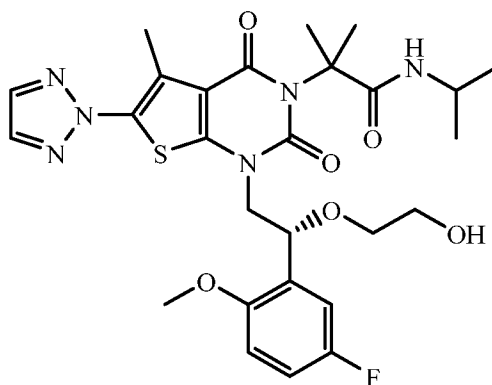
[0011] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212** или **I-213**:



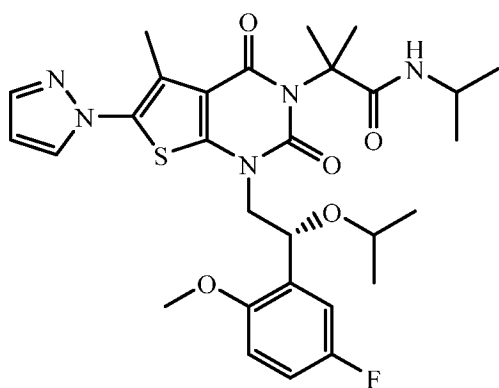
I-020



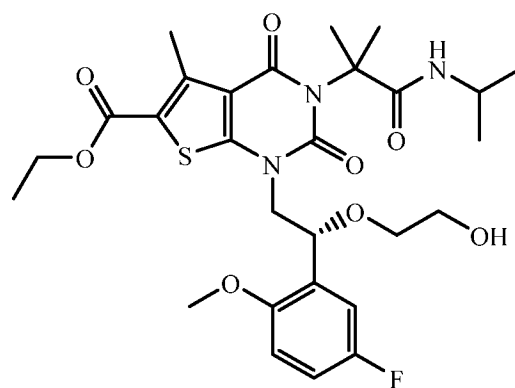
I-074



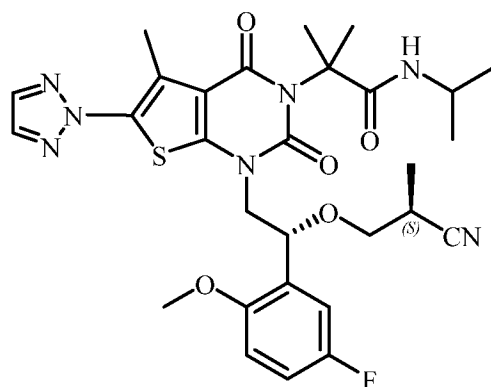
I-064



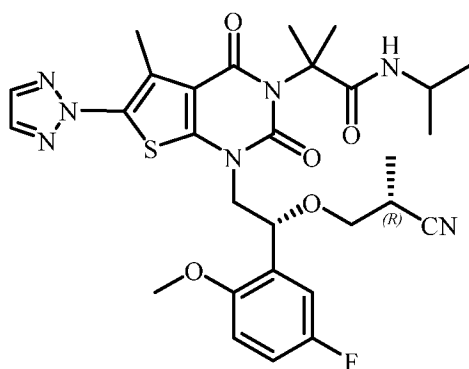
I-014



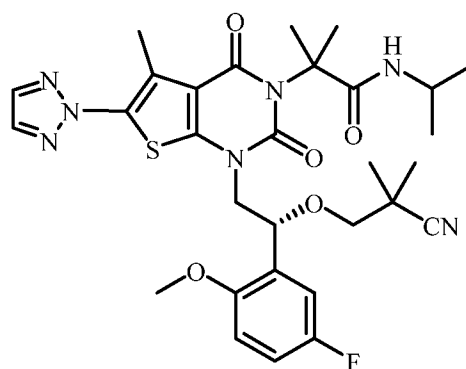
I-184



I-211

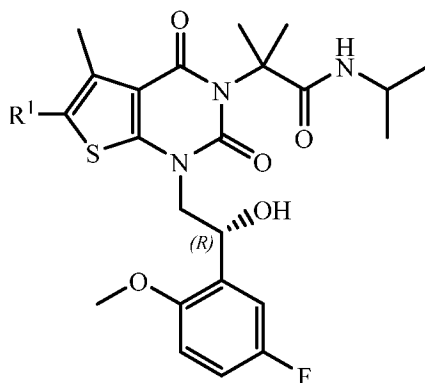


I-212



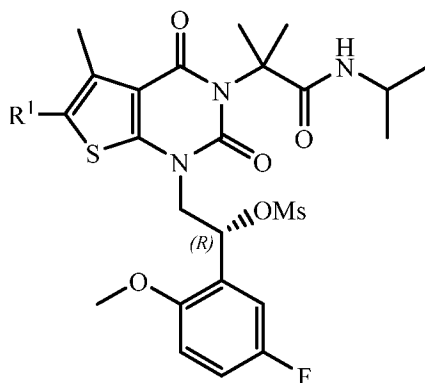
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-F**:



Формула V-5-F

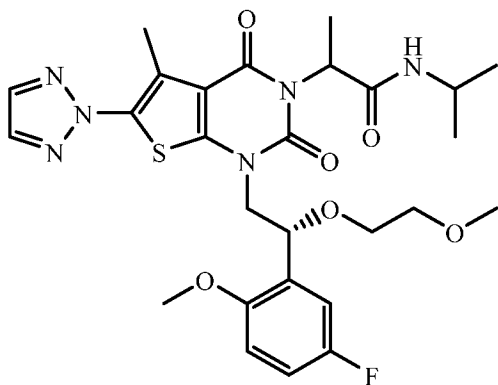
или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-5-F**:



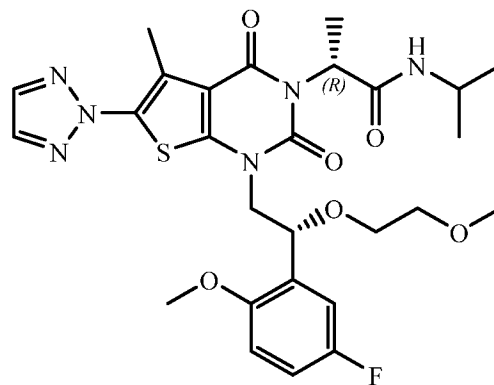
Формула VI-5-F

или его соли; и взаимодействие соединения или соли формулы **VI-5-F** со спиртом, выбранным из группы, состоящей из изопропанола, метоксиэтанола, этиленгликоля, (R)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила, (S)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила и 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрила, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212** или **I-213**, где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или –C(O)OCH₂CH₃.

[0012] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-082** или **I-171**:



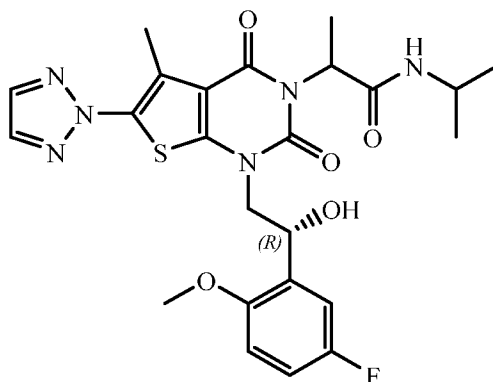
I-082



I-171

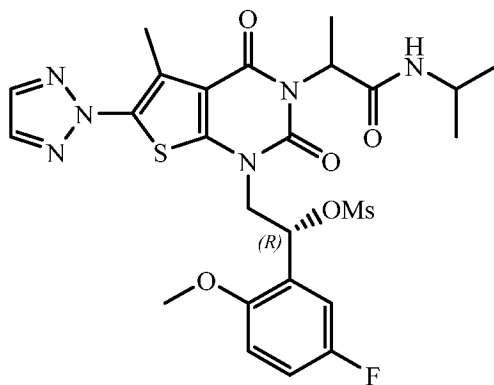
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-6-T-F**:



Формула V-6-T-F

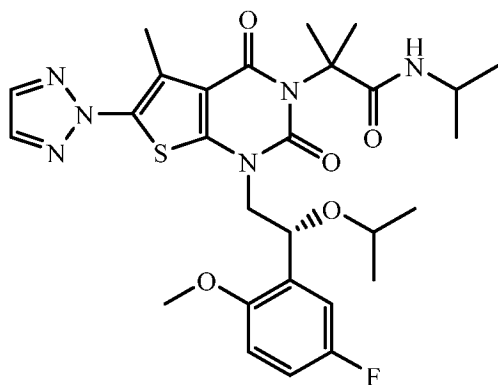
или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-6-T-F**:



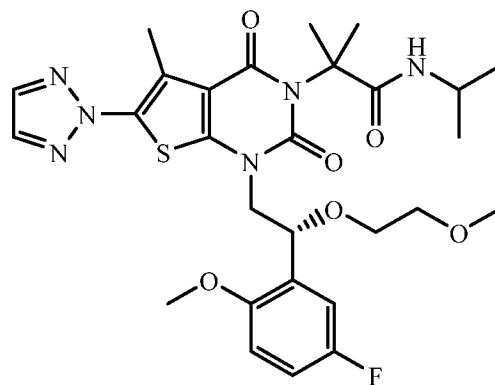
Формула VI-6-T-F

или его соли; взаимодействие соединения или соли формулы **VI-6-T-F** с метоксиэтанолом с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-082**; и отделение соединения или соли формулы **I-082** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-171**.

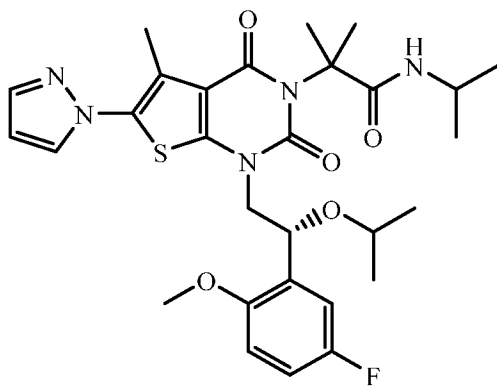
[0013] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** или **I-213**:



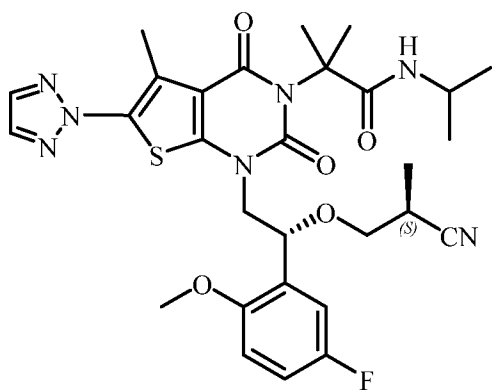
I-020



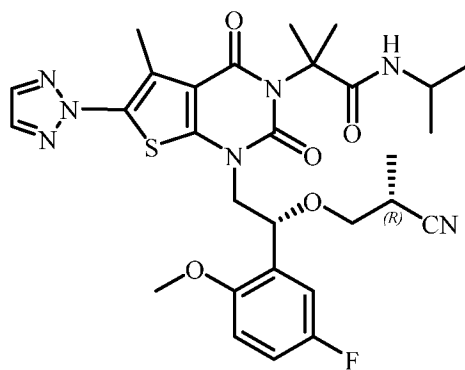
I-074



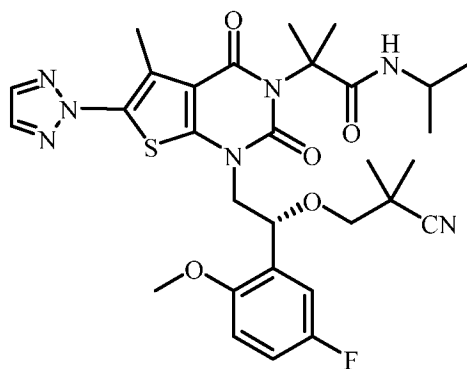
I-014



I-211

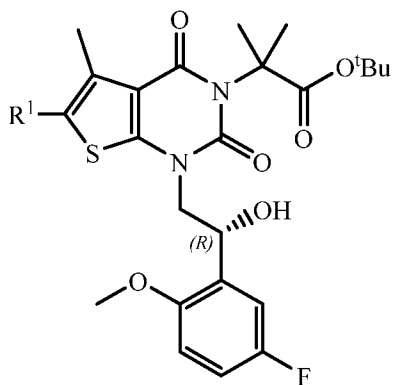


I-212



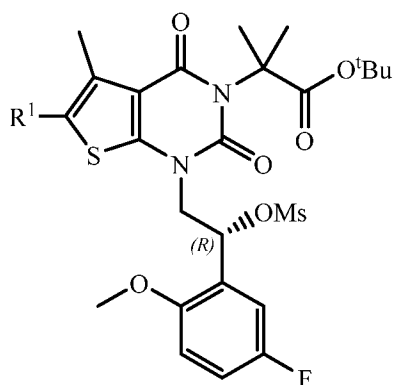
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-F**:



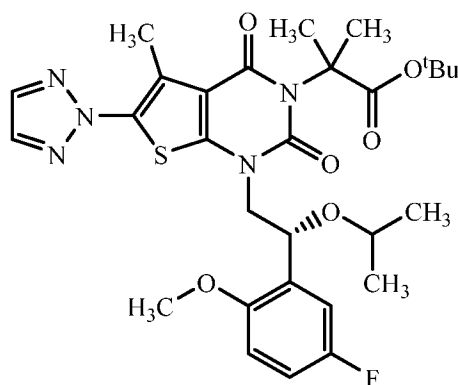
Формула V-1-F

или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-1-F**:

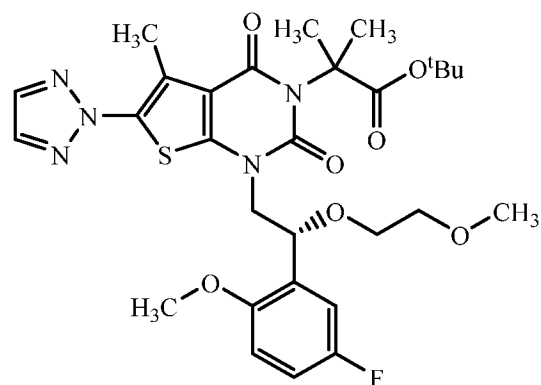


Формула VI-1-F

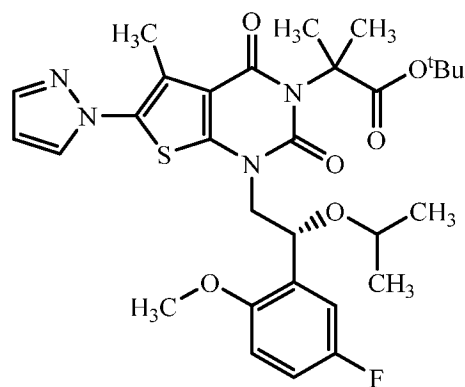
или его соли; взаимодействие соединения или соли формулы **VI-1-F** со спиртом, выбранным из группы, состоящей из изопропанола, метоксиэтанола, (S)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила, (R)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила и 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрила, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-T-F-1**, **VII-1-T-F-2**, **VII-1-P-F-1**, **VII-1-T-F-3**, **VII-1-T-F-4** или **VII-1-T-F-5**:



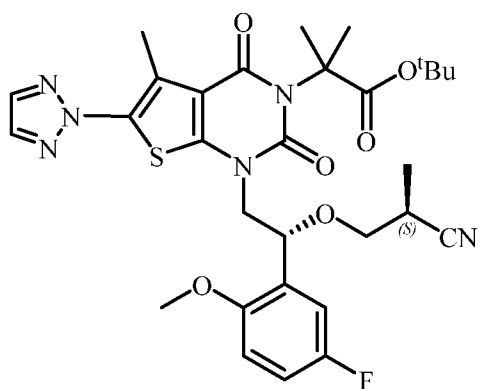
VII-1-T-F-1



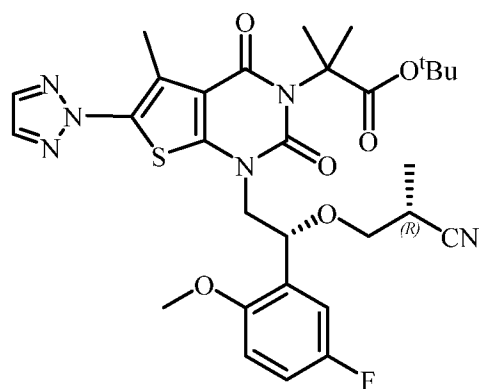
VII-1-T-F-2



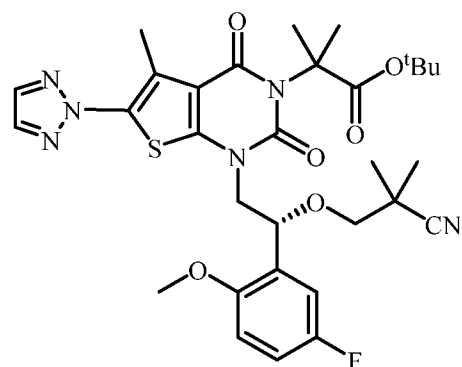
VII-1-P-F-1



VII-1-T-F-3

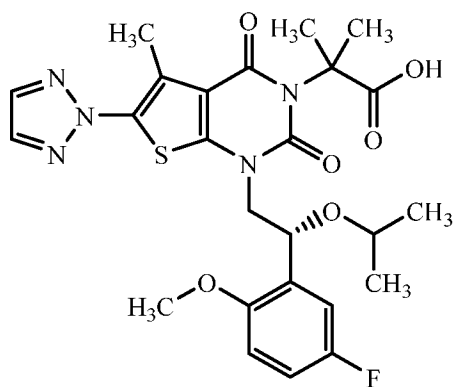


VII-1-T-F-4

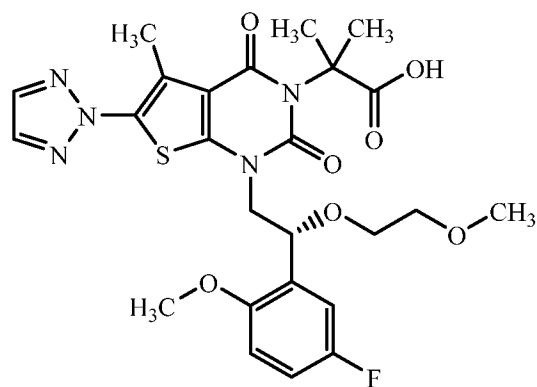


VII-1-T-F-5

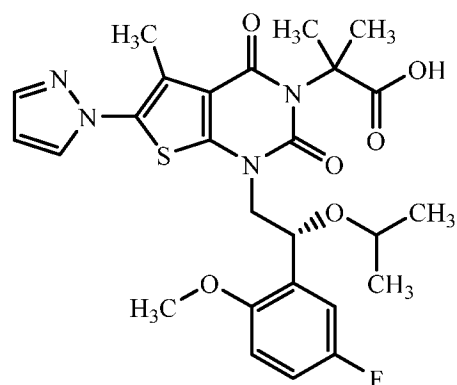
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-T-F-1**, **VII-1-T-F-2**, **VII-1-P-F-1**, **VII-1-T-F-3**, **VII-1-T-F-4** или **VII-1-T-F-5** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-1-T-F-1**, **VIII-1-T-F-2**, **VIII-1-P-F-1**, **VIII-1-T-F-3**, **VIII-1-T-F-4** или **VIII-1-T-F-5**:



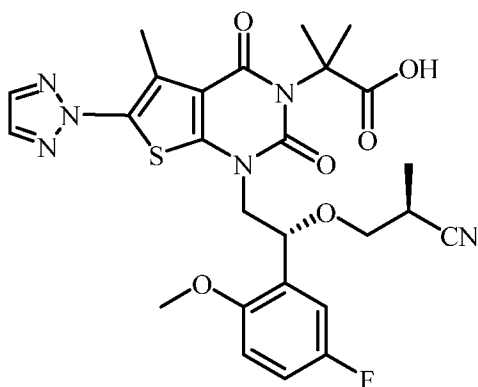
VIII-1-T-F-1



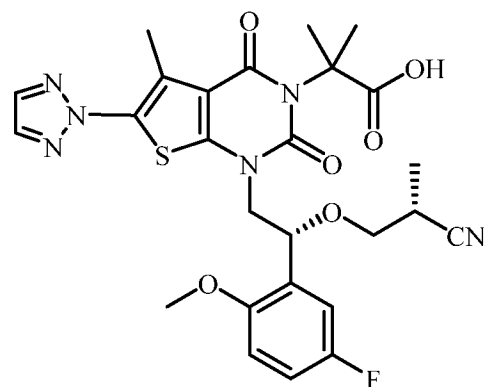
VIII-1-T-F-2



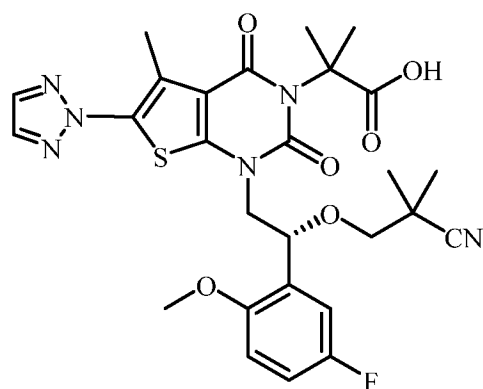
VIII-1-P-F-1



VIII-1-T-F-3



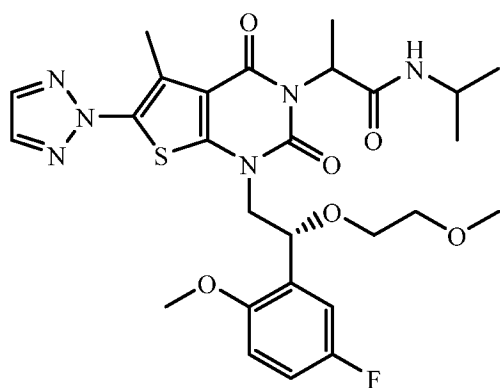
VIII-1-T-F-4



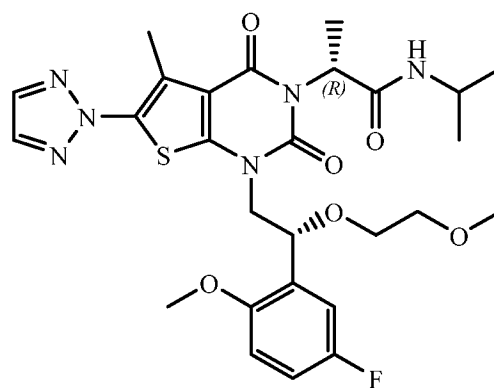
VIII-1-T-F-5

или ее соли; и получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** или **I-213**; где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или 1-пиразолил.

[0014] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-082** или **I-171**:

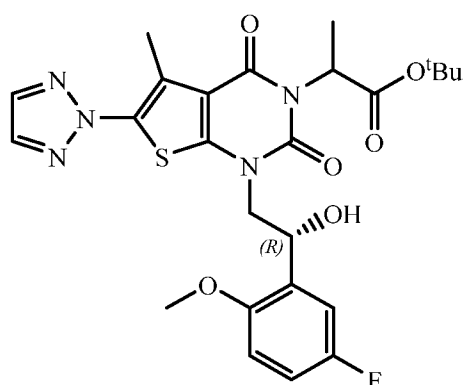


I-082



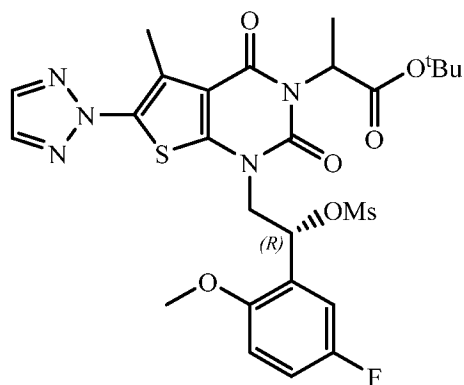
I-171

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-T-F**:



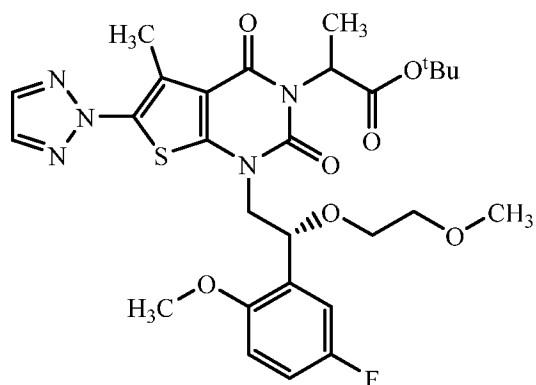
Формула V-2-T-F

или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-2-T-F**:



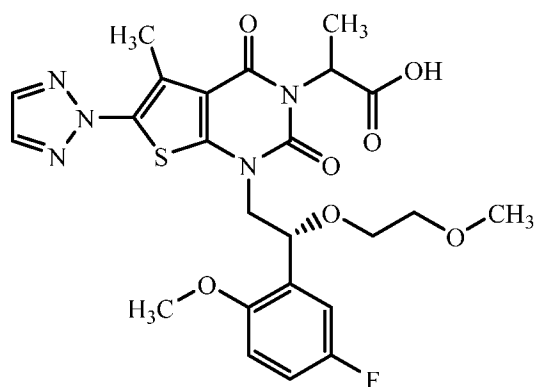
Формула VI-2-T-F

или его соли; взаимодействие соединения или соли формулы **VI-2-T-F** с метоксиэтанолом с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-2-T-F-2**:



VII-2-T-F-2

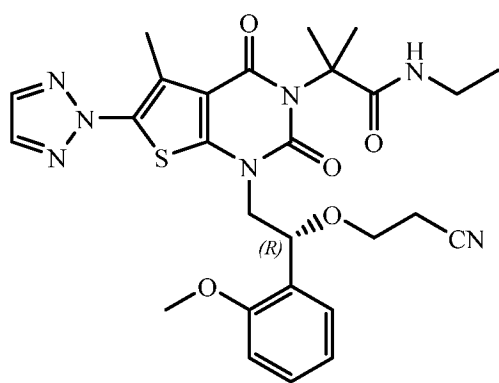
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-2-T-F-2** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-2-T-F-2**:



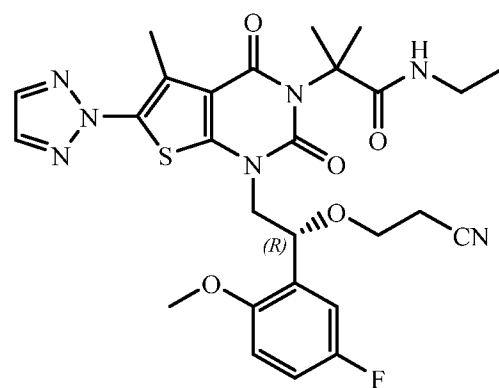
VIII-2-T-F-2

или ее соли; получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-082**; и отделение соединения или соли формулы **I-082** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-171**.

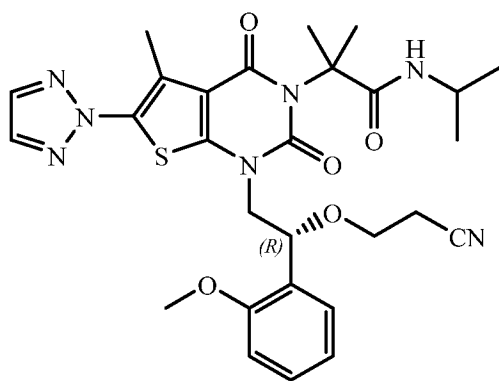
[0015] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** или **I-181**:



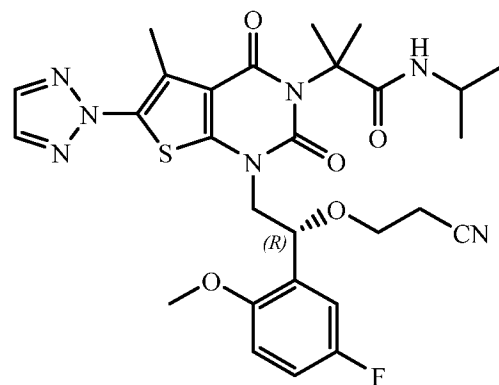
I-208



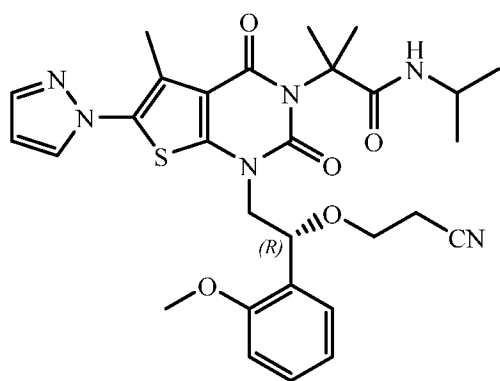
I-206



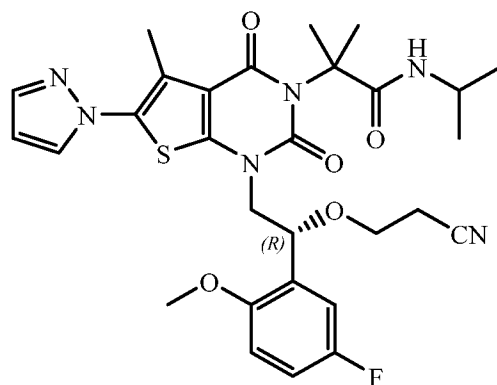
I-193



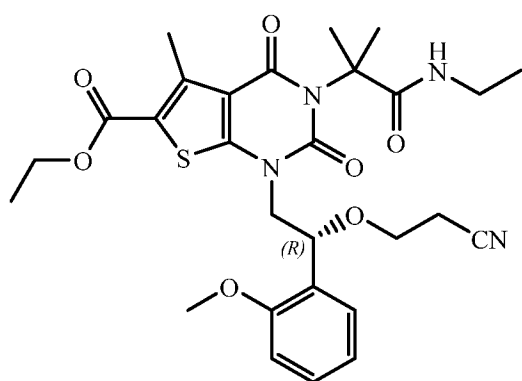
I-095



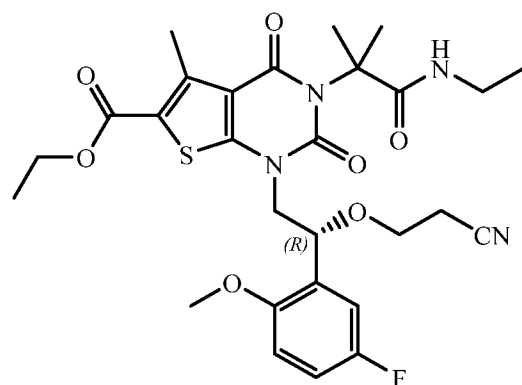
I-192



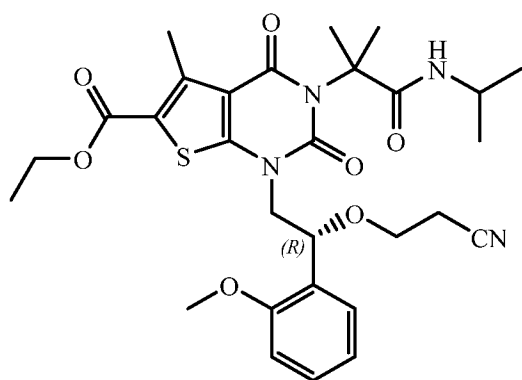
I-191



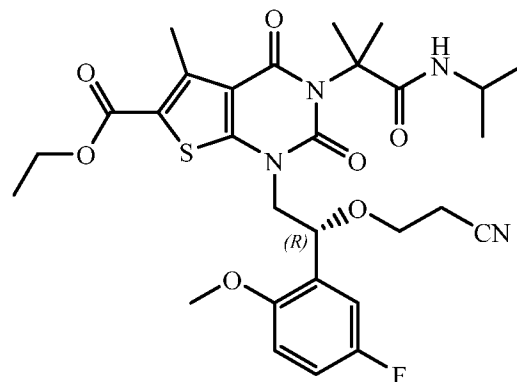
I-234



I-231

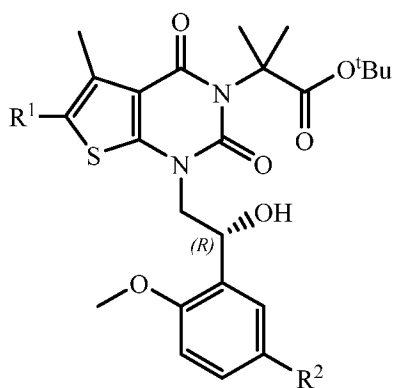


I-233



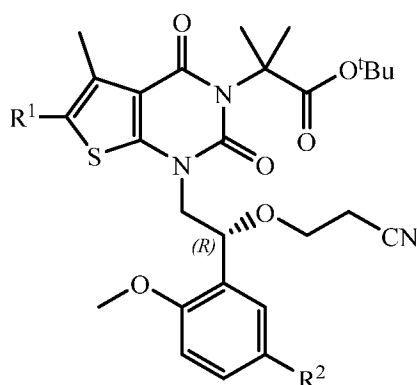
I-181

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1**:



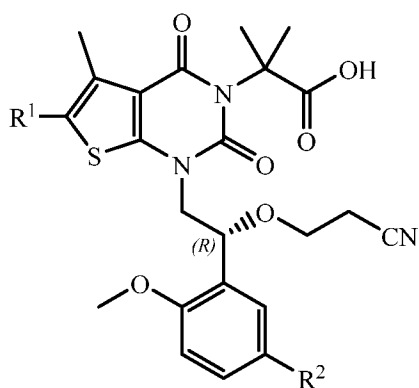
Формула V-1

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-4**:



Формула VII-1-4

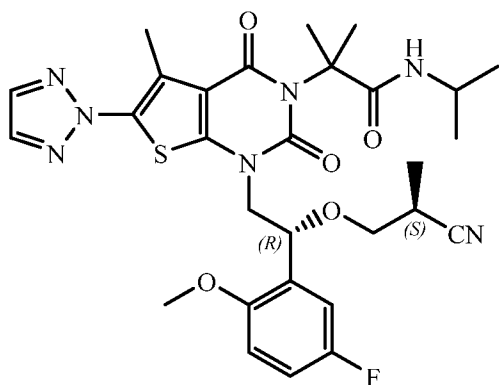
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-4** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-4**:



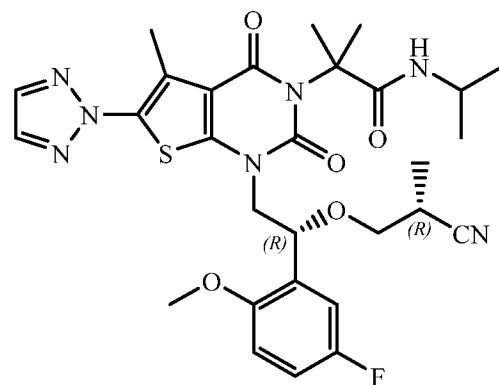
Формула VIII-1-4

или ее соли; и получение амида с применением амина, выбранного из группы, состоящей из этиленамина и изопропиламина, в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** или **I-181**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

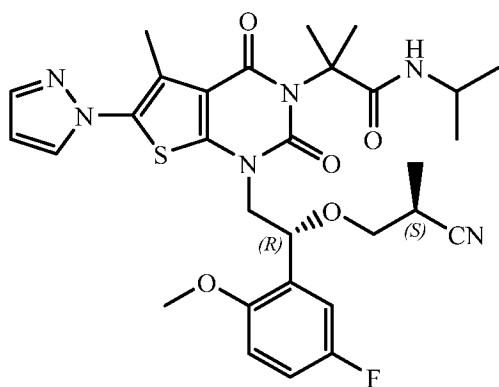
[0016] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** или **I-213**:



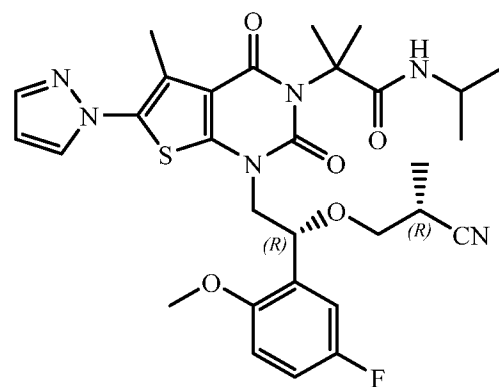
I-211



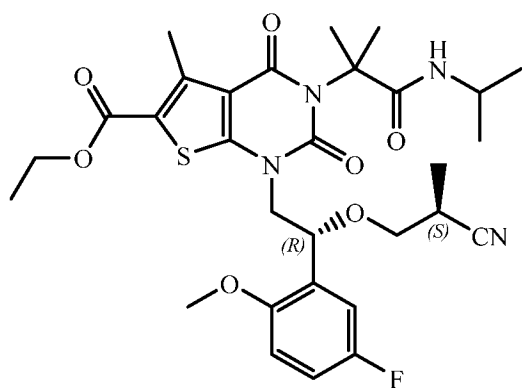
I-212



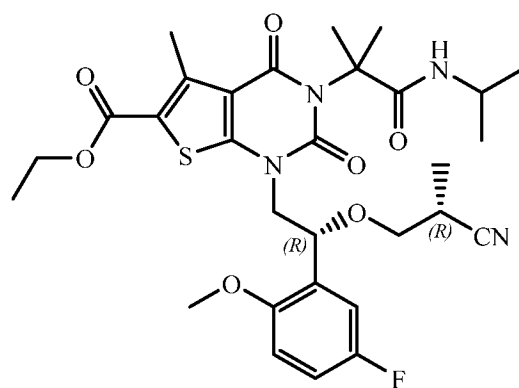
I-262



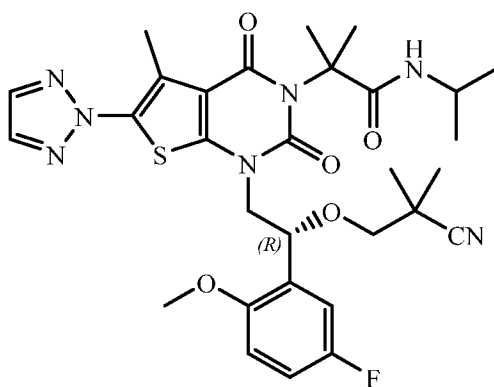
I-263



I-258

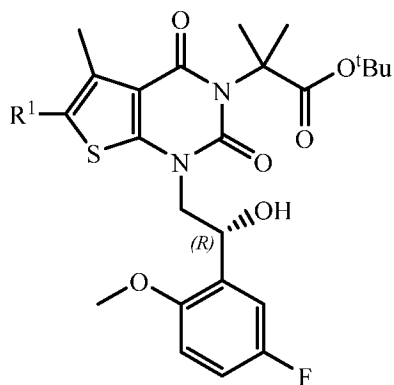


I-259



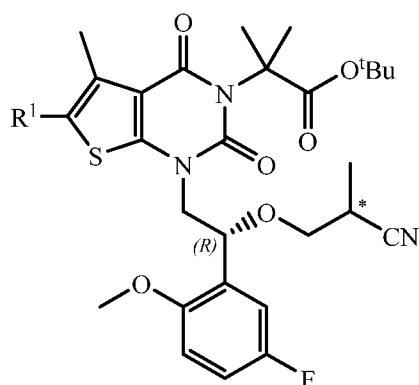
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-F**:



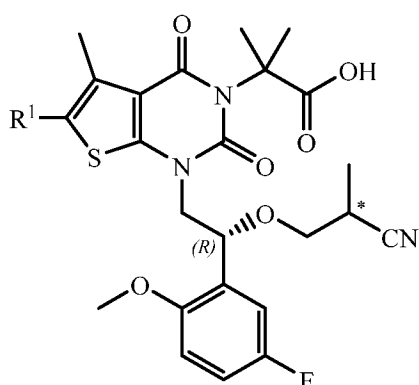
Формула V-1-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-F-5**:



Формула VII-1-F-5

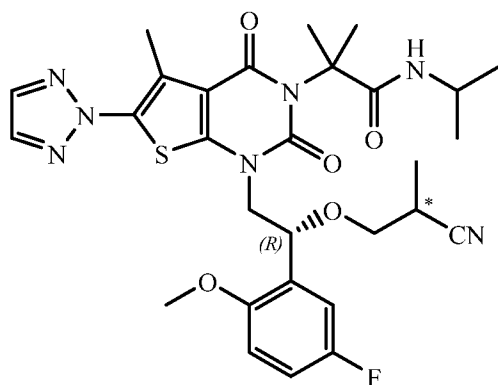
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-F-5** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-F-5**:



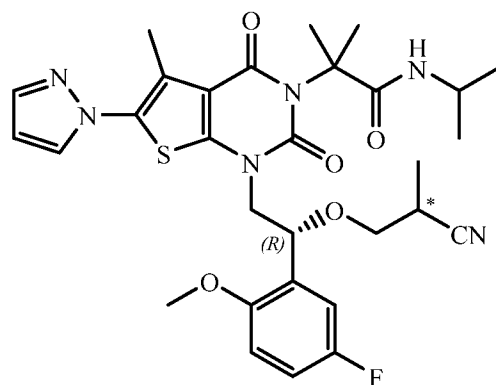
Формула VIII-1-F-5

или ее соли;

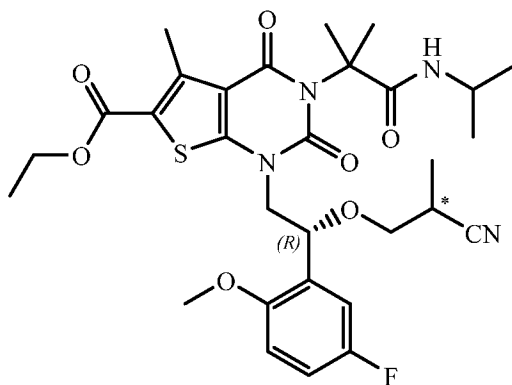
получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259**:



Формула I-211/212



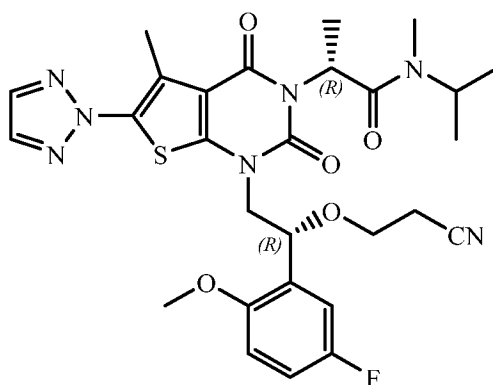
Формула I-262/263



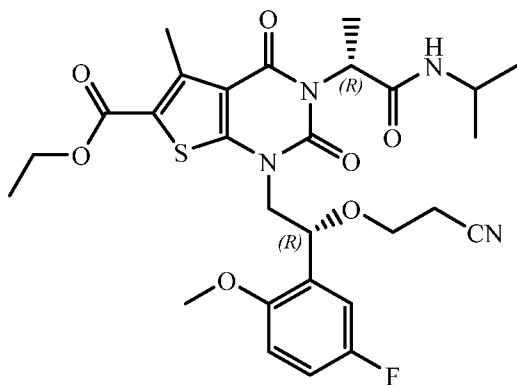
I-258/259

или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** или **I-259**; или взаимодействие соединения или соли формулы **I-211/212** с метилгалогенидом в присутствии основания в зоне метилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-213**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

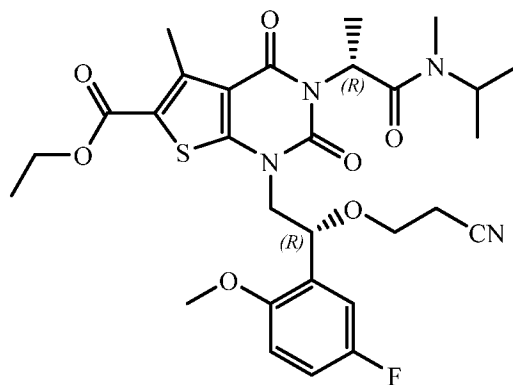
[0017] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-205**, **I-220** или **I-229**:



I-205

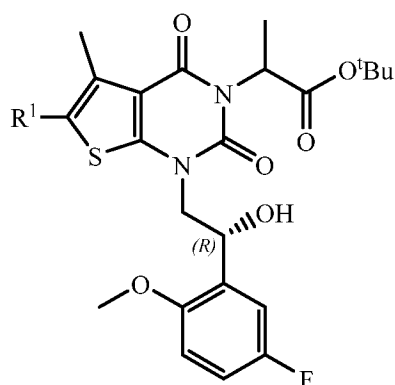


I-220



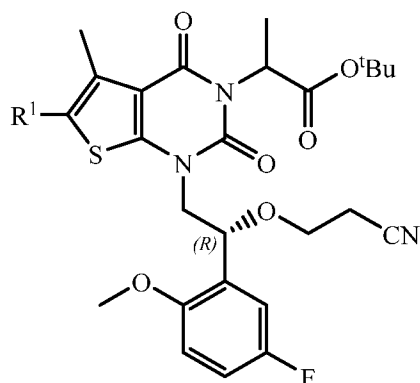
I-229

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-F**:



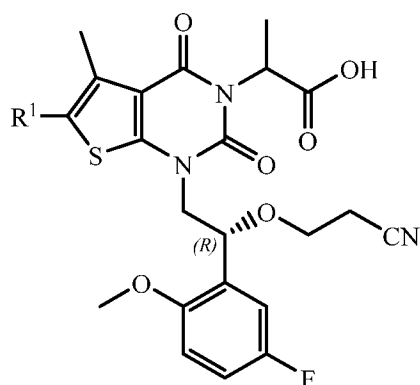
Формула V-2-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-2-F-4**:



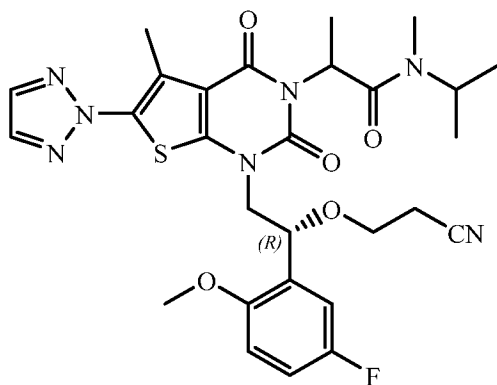
Формула VII-2-F-4

или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-2-F-4** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-2-F-4**:

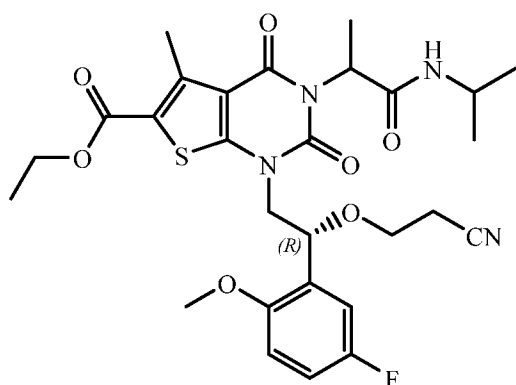


Формула VIII-2-F-4

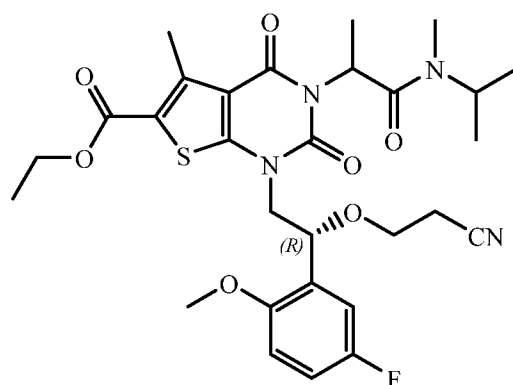
или ее соли; получение амида с применением амина, выбранного из группы, состоящей из изопропиламина и *N*-метилизопропиламина, в зоне получения амида с получением таким образом соединения формулы **I-205-RR/RS**, **I-220-RR/RS** или **I-229-RR/RS**:



I-205-RR/RS



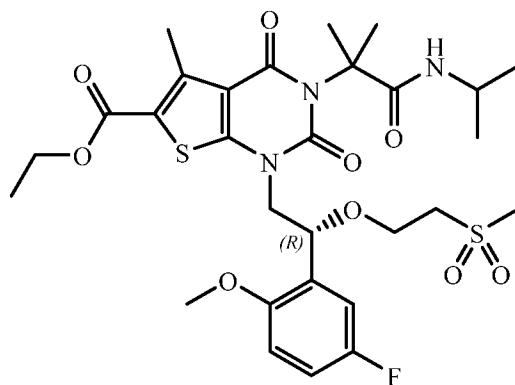
I-220-RR/RS



I-229-RR/RS

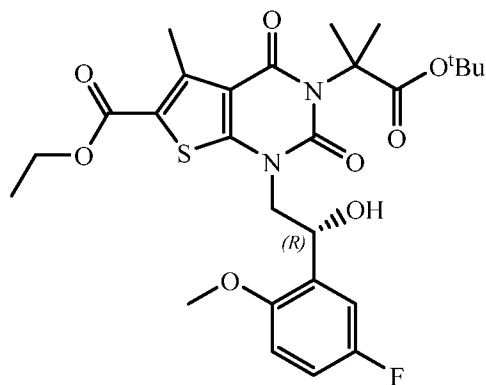
или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-205-RR/RS**, **I-220-RR/RS** или **I-229-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-205**, **I-220** или **I-229**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0018] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-285**:



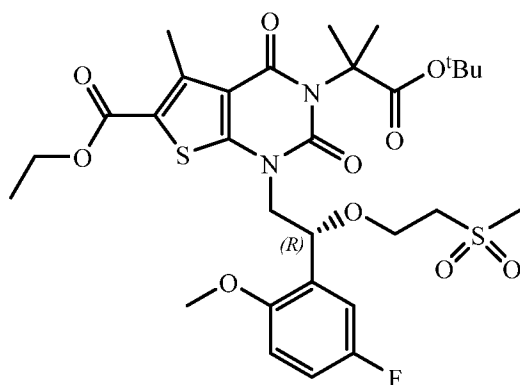
I-285

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-E-F**:



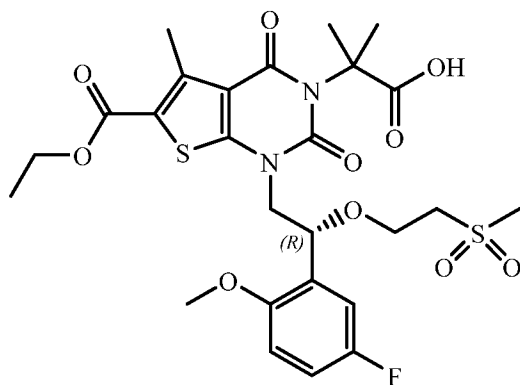
Формула V-1-E-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы VII-1-E-F-6:



Формула VII-1-E-F-6

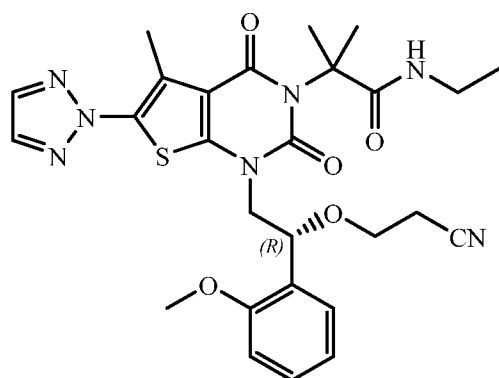
или его соли; обработку соединения или соли формулы VII-1-E-F-6 кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты VIII-1-E-F-6:



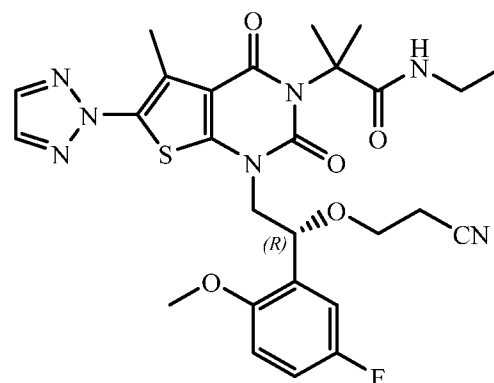
Формула VIII-1-E-F-6

или ее соли; и получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы I-285.

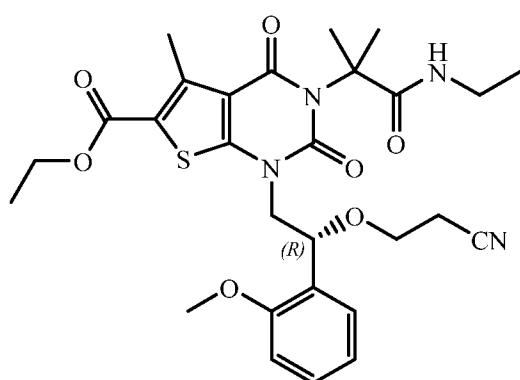
[0019] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-208**, **I-206**, **I-234** или **I-231**:



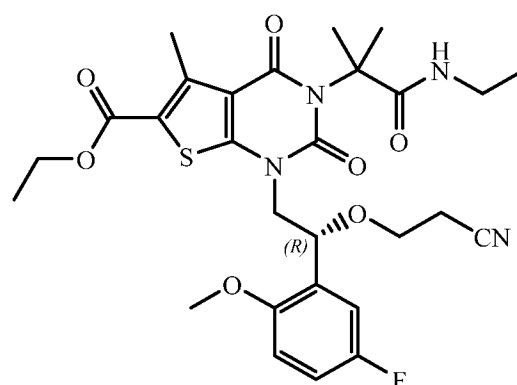
I-208



I-206

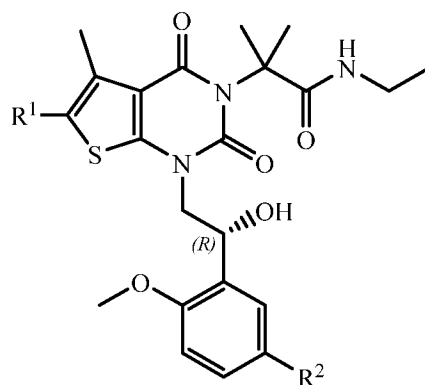


I-234



I-231

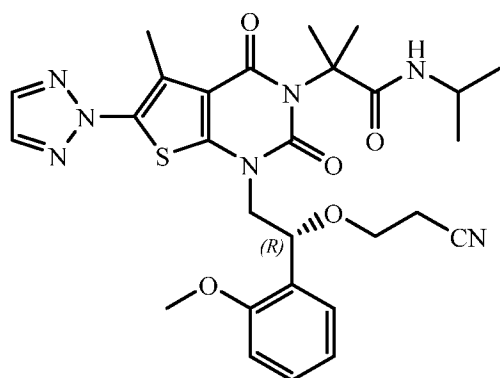
или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3**:



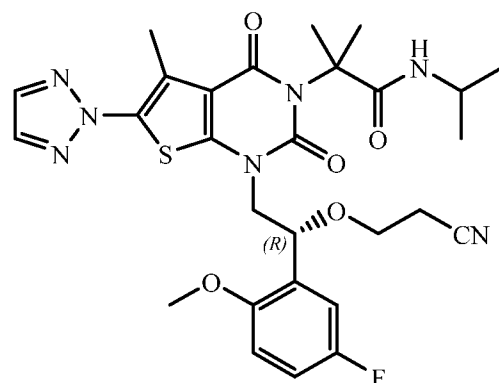
Формула V-3

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-208**, **I-206**, **I-234** или **I-231**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

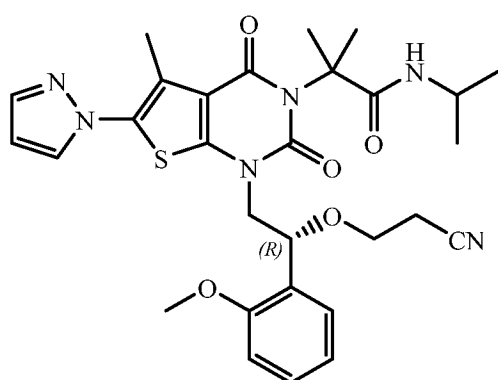
[0020] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-233** или **I-181**:



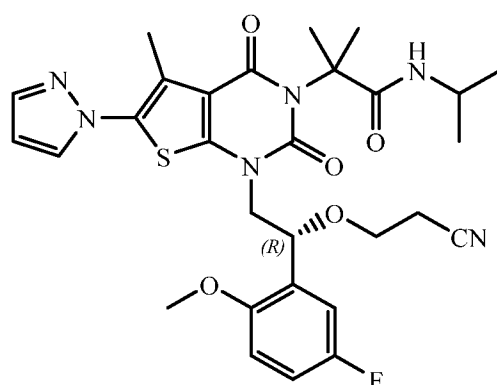
I-193



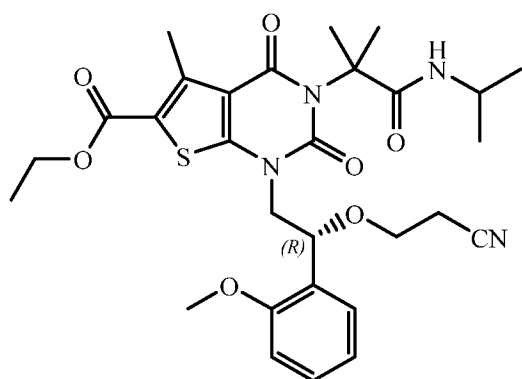
I-095



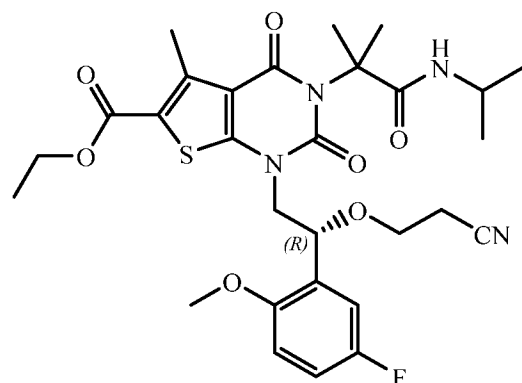
I-192



I-191

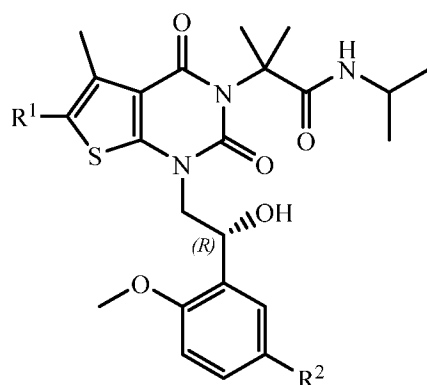


I-233



I-181

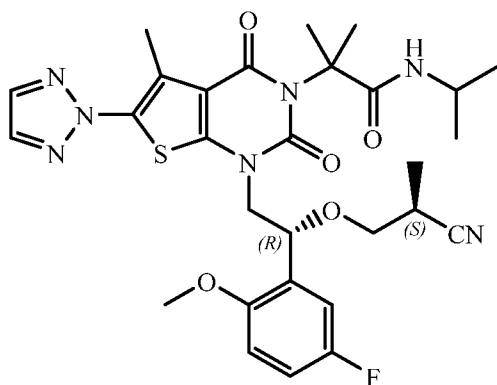
или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5**:



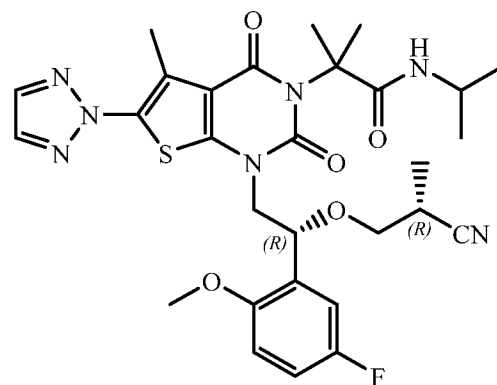
Формула V-5

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-233** или **I-181**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

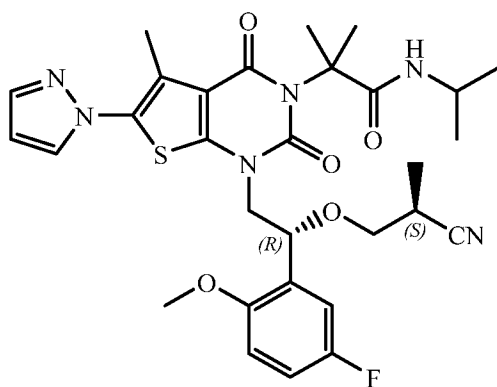
[0021] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** или **I-213**:



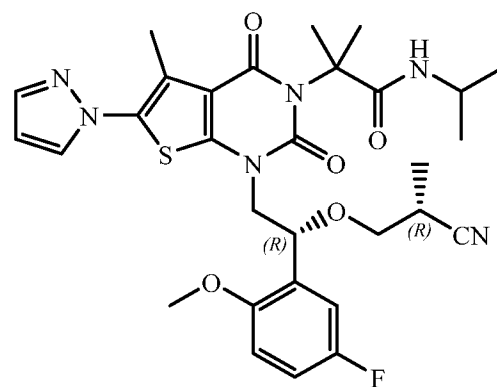
I-211



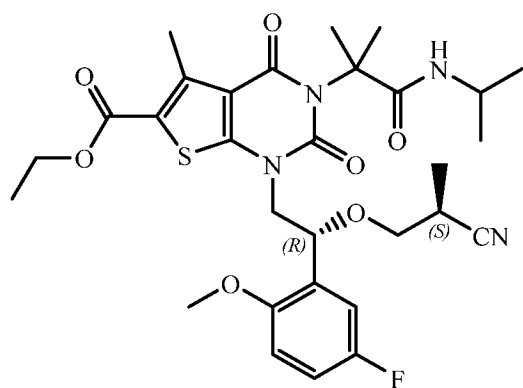
I-212



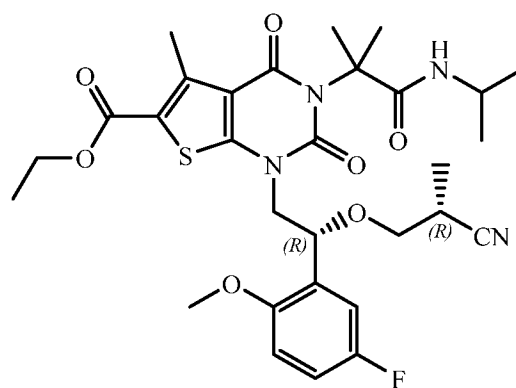
I-262



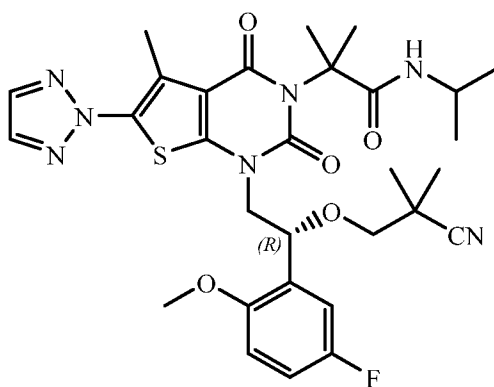
I-263



I-258

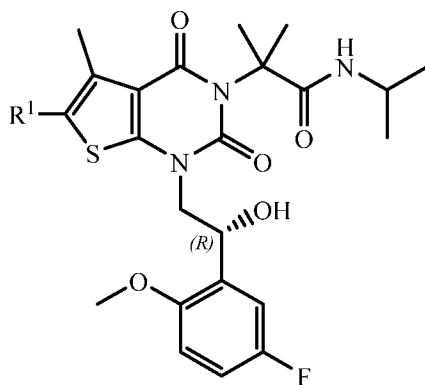


I-259



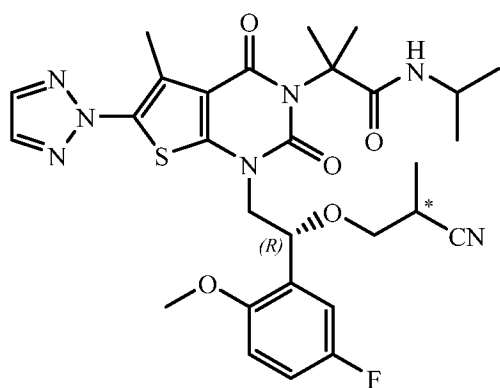
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-F**:

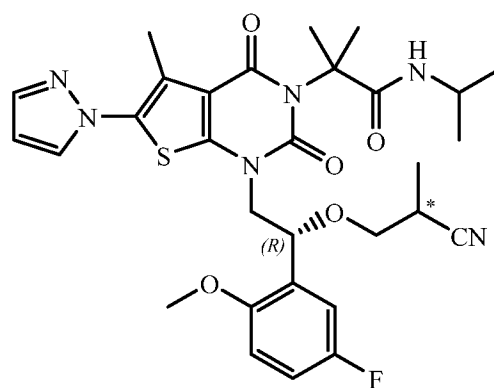


Формула V-5-F

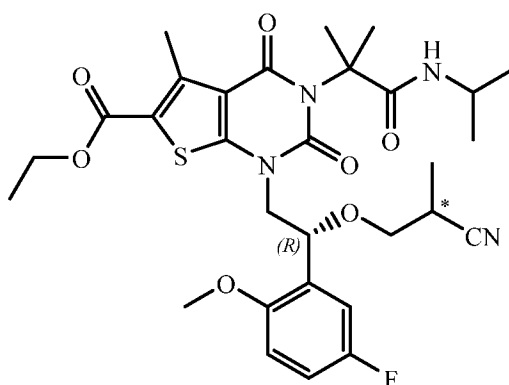
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259**:



Формула I-211/212



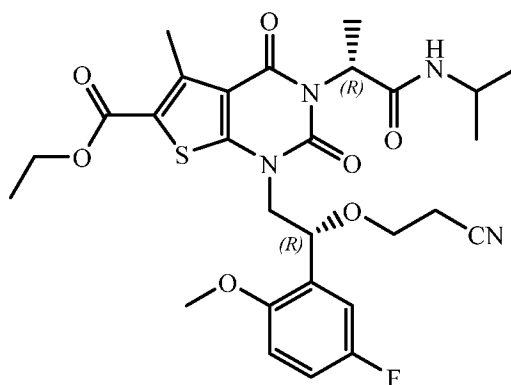
Формула I-262/263



I-258/259

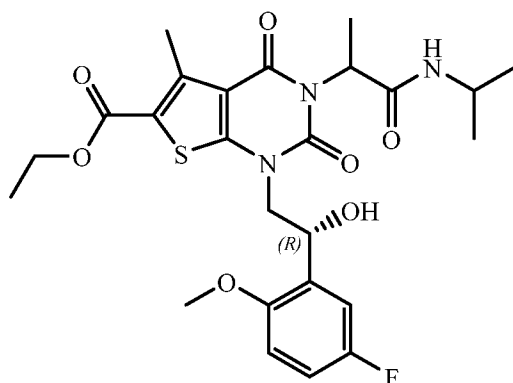
или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** или **I-259**; или взаимодействие соединения или соли формулы **I-211/212** с метилгалогенидом в присутствии основания в зоне метилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-213**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0022] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-220**:



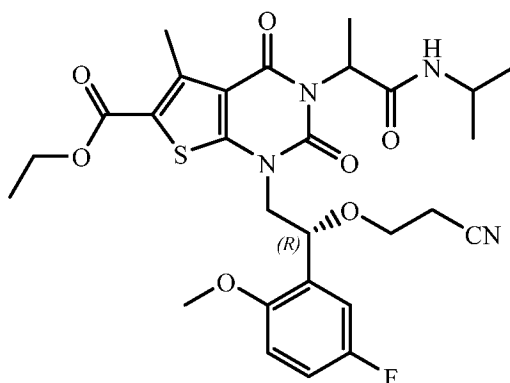
I-220

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-6-E-F**:



Формула V-6-E-F

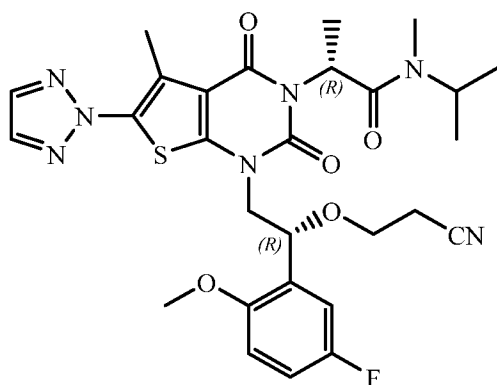
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-220-RR/RS**:



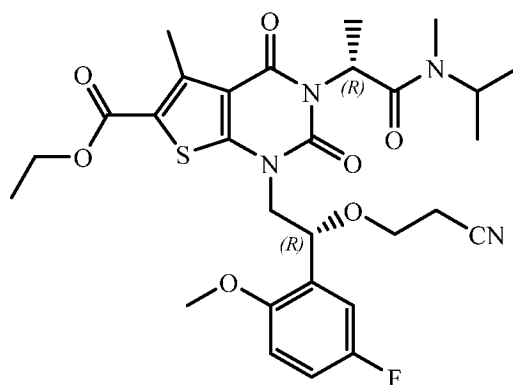
I-220-RR/RS

или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-220-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-220**.

[0023] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-205** или **I-229**:

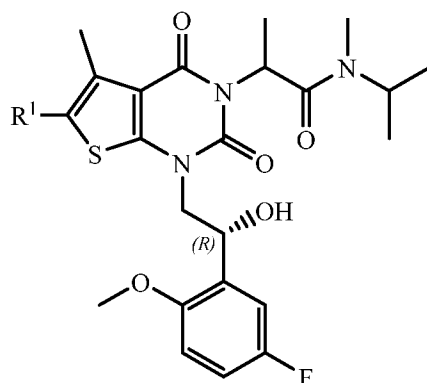


I-205



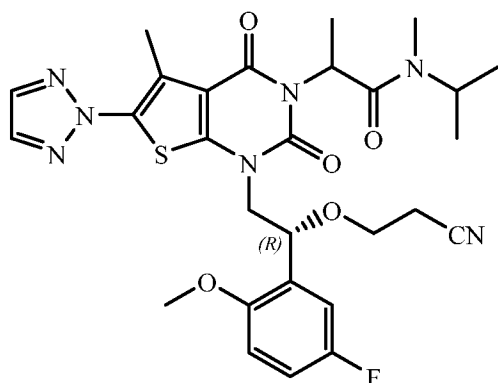
I-229

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-7-F**:

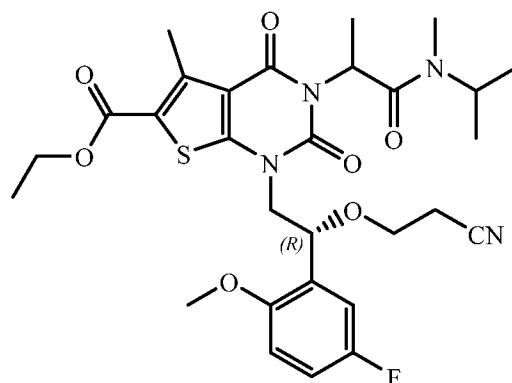


Формула V-7-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-205-RR/RS** или **I-229-RR/RS**:



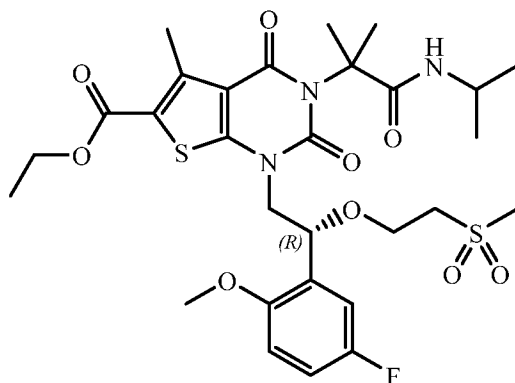
I-205-RR/RS



I-229-RR/RS

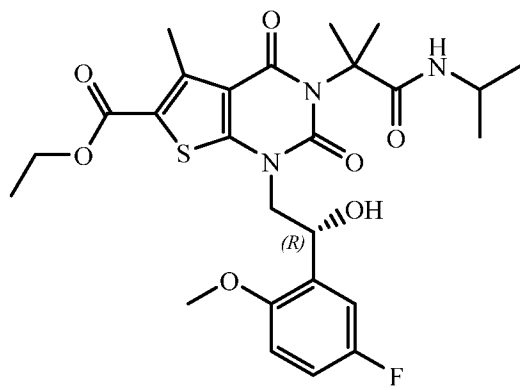
или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-205-RR/RS** или **I-229-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-205** или **I-229**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[0024] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-285**:



I-285

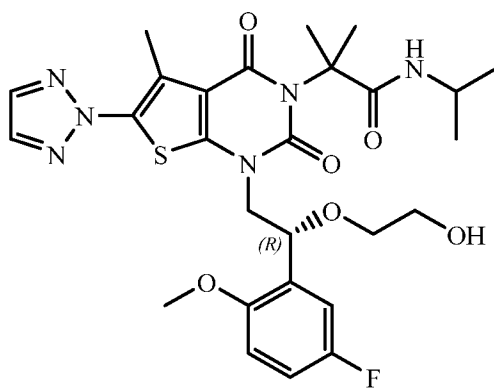
или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-E-F**:



Формула V-5-E-F

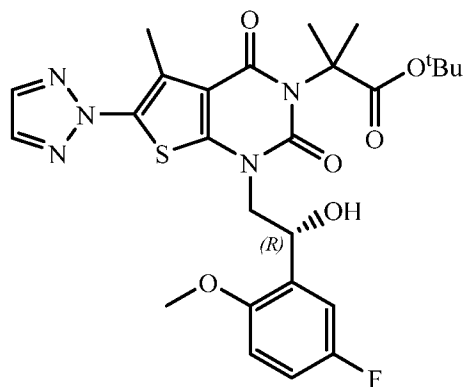
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-285**.

[0025] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-064**:



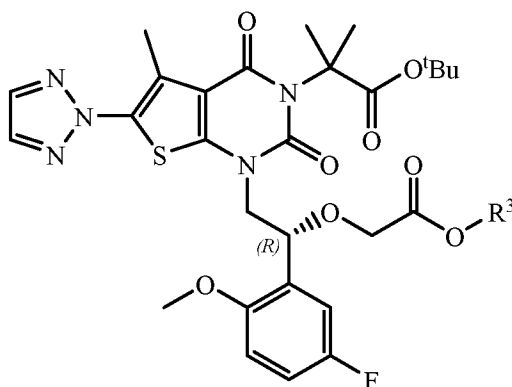
I-064

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-T-F**:



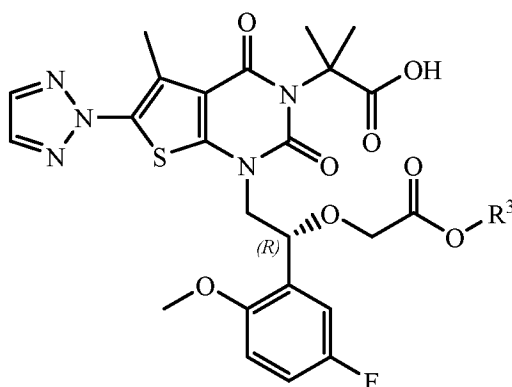
Формула V-1-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие продукта с соединением $XCH_2C(O)OR_3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы VII-1-T-F-7:



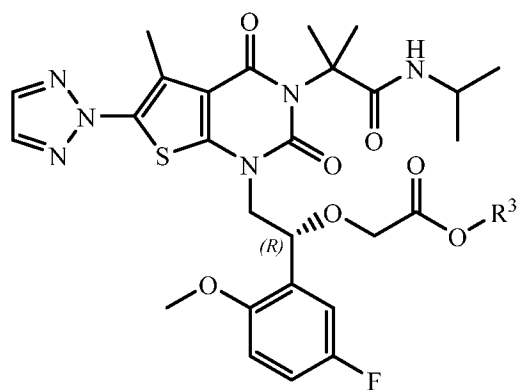
Формула VII-1-T-F-7

или его соли; обработку соединения или соли формулы VII-1-T-F-7 кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы VIII-1-T-F-7:



Формула VIII-1-T-F-7

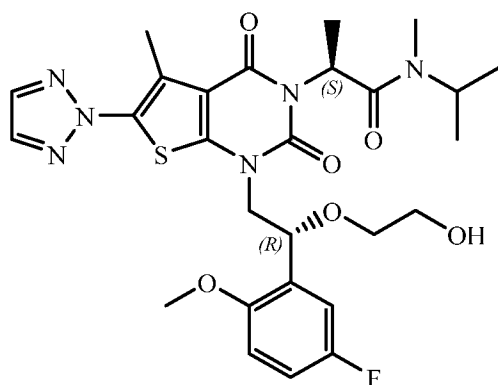
или ее соли; получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы IX-1-T-F-7:



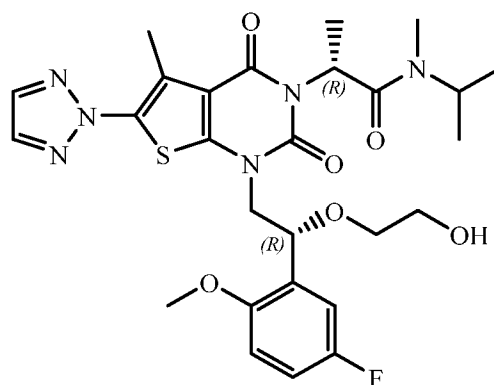
Формула IX-1-T-F-7

или его соли; и приведение соединения или соли формулы **IX-1-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-064**; где X представляет собой Cl или Br, и R³ выбран из группы, состоящей из метила и этила.

[0026] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-089** или **I-090**:

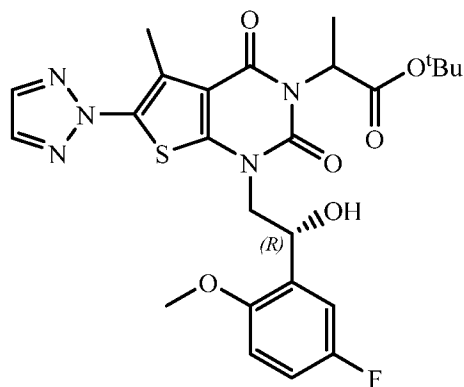


I-089



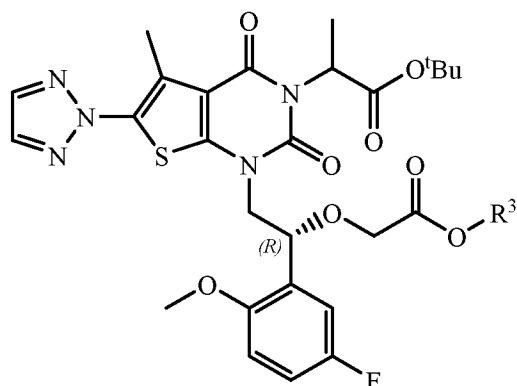
I-090

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-T-F**:



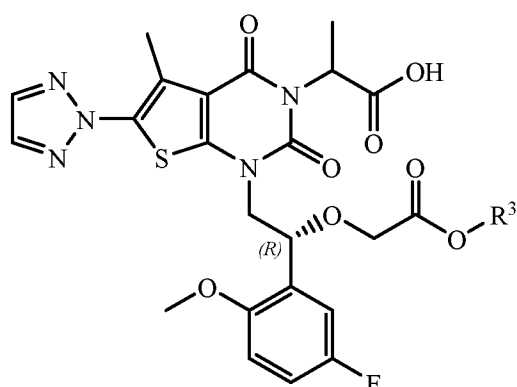
Формула V-2-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие с соединением $XCH_2C(O)OR^3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы VII-2-T-F-7:



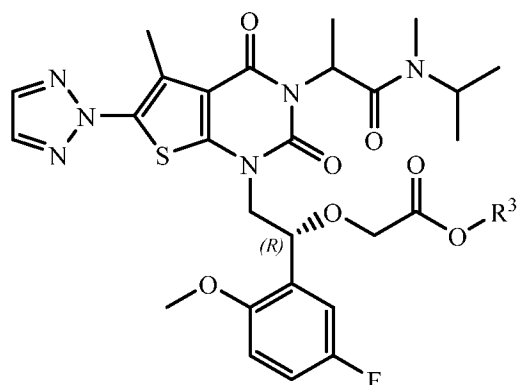
Формула VII-2-T-F-7

или его соли; обработку соединения или соли формулы VII-2-T-F-7 кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы VIII-2-T-F-7:



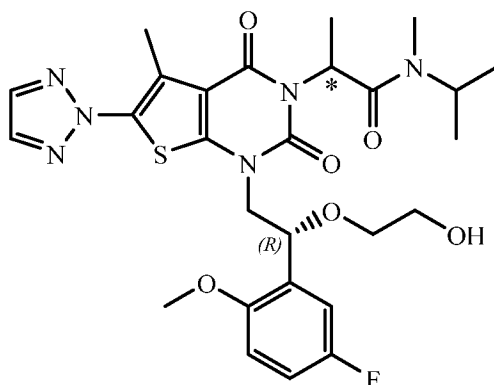
Формула VIII-2-T-F-7

или ее соли; получение амида с применением *N*-метилизопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы IX-2-T-F-7:



Формула IX-2-T-F-7

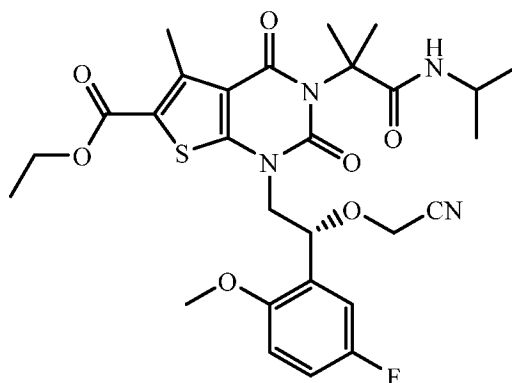
или его соли; приведение соединения или соли формулы **IX-2-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения формулы **I-089/090**:



I-089/090

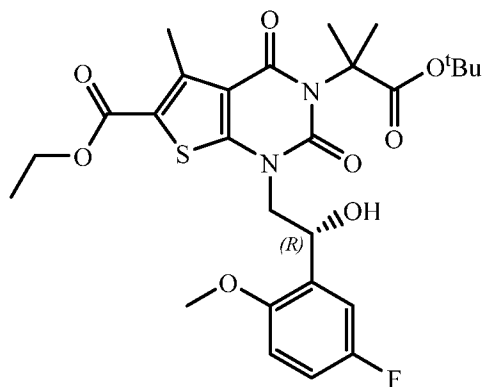
или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-089/090** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-089** или **I-090**; где X представляет собой Cl или Br, и R³ выбран из группы, состоящей из метила и этила.

[0027] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-251**:



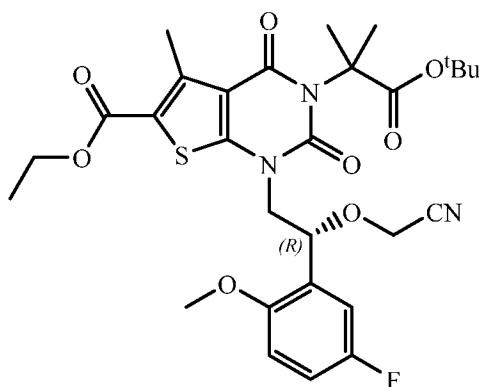
I-251

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-E-F**:



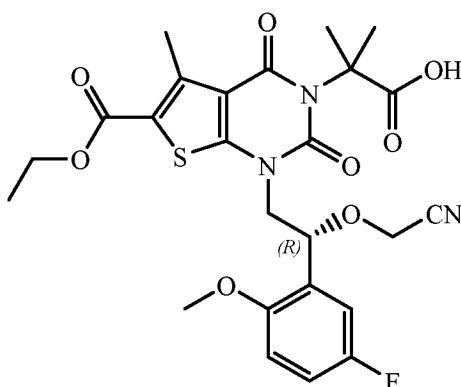
Формула V-1-E-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие продукта с соединением XCH_2CN в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-E-F-8**:



Формула VII-1-E-F-8

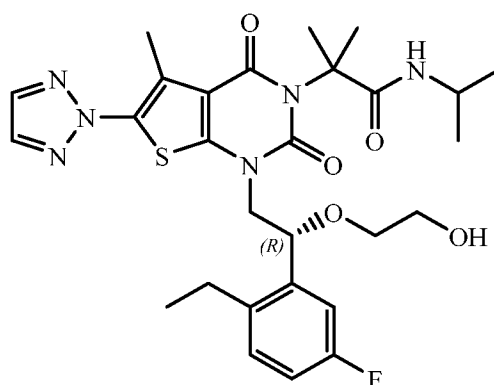
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-E-F-8** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-1-E-F-8**:



Формула VIII-1-E-F-8

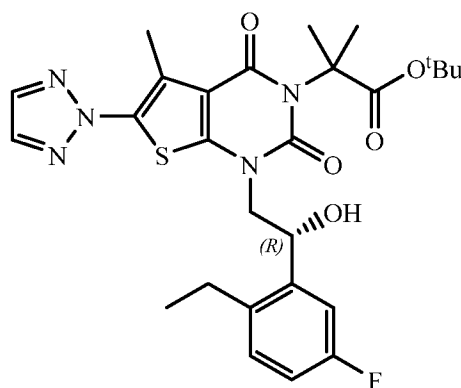
или ее соли; и получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-251**; где X представляет собой Cl или Br.

[0028] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-246**:



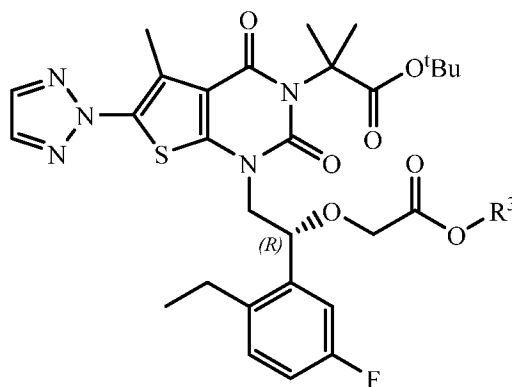
I-246

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-8-T-F**:



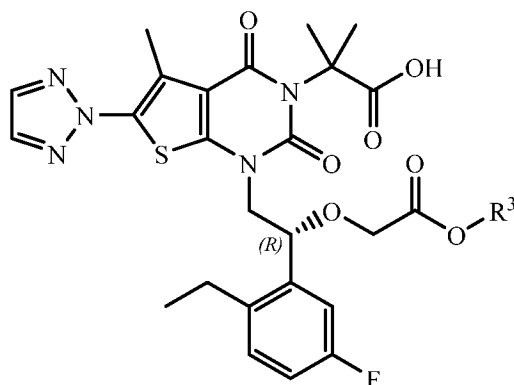
Формула V-8-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие продукта с соединением $XCH_2C(O)OR_3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-8-T-F-7**:



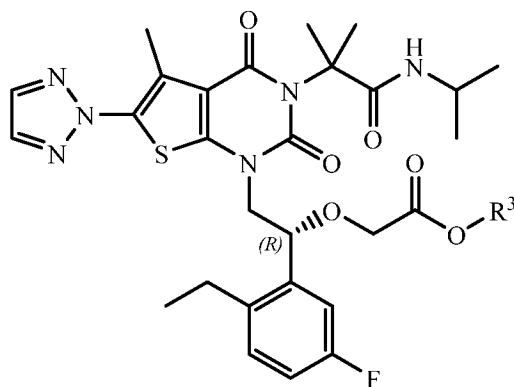
Формула VII-8-T-F-7

или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-8-T-F-7** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-8-T-F-7**:



Формула VIII-8-T-F-7

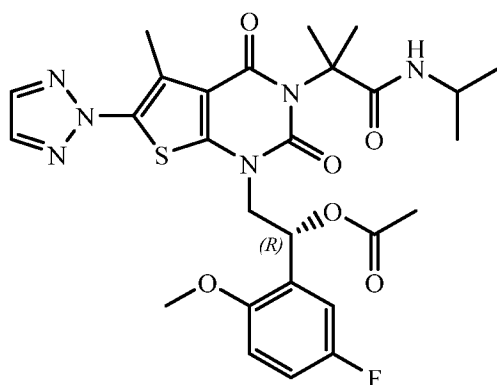
или ее соли; получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **IX-8-T-F-7**:



Формула IX-8-T-F-7

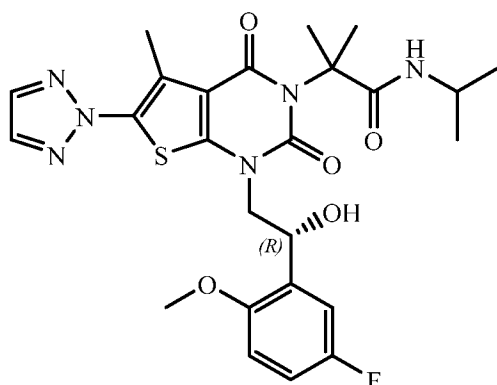
или его соли; и приведение соединения или соли формулы **IX-8-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-246**; где X представляет собой Cl или Br, и R³ выбран из группы, состоящей из метила и этила.

[0029] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-323**:



I-323

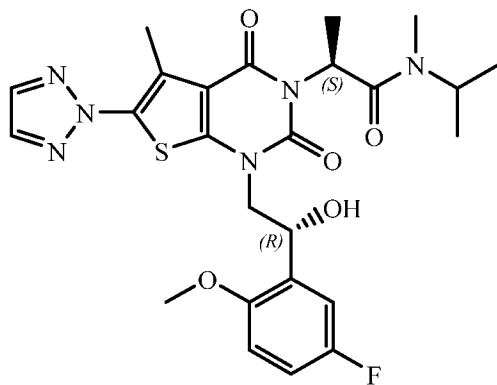
или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3-T-F**:



Формула V-3-T-F

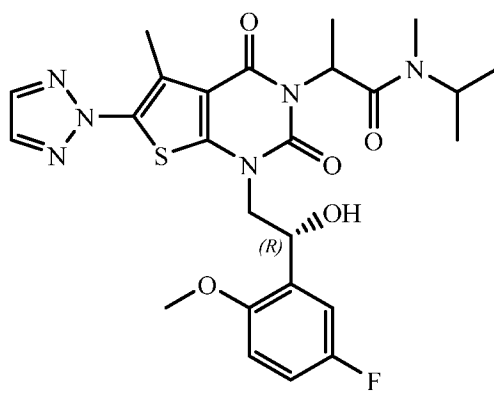
или его соли в контакт с уксусным ангидридом или хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии основания в зоне ацетилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-323**.

[0030] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-189**:



I-189

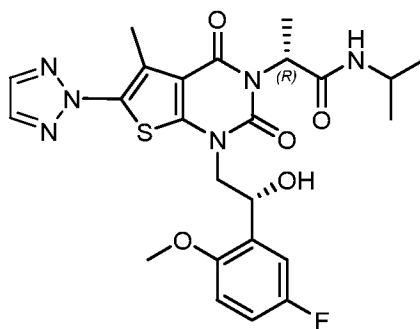
или его соли, при этом способ включает отделение соединения формулы **V-7-T-F**:



Формула V-7-T-F

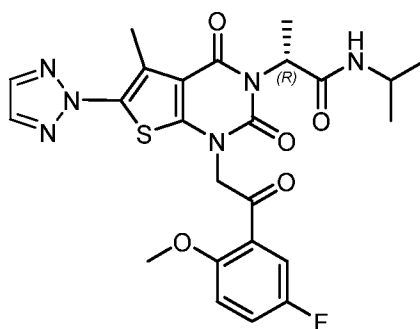
или его соли с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-189**.

[0031] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-400**



Формула I-400

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-6-T-F-1a**:



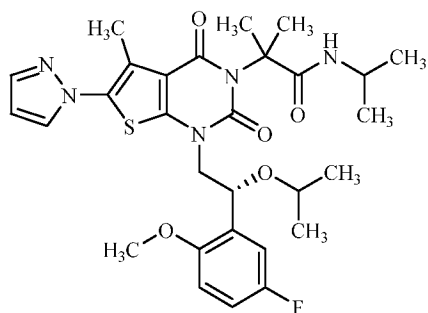
Формула IV-6-T-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-400**.

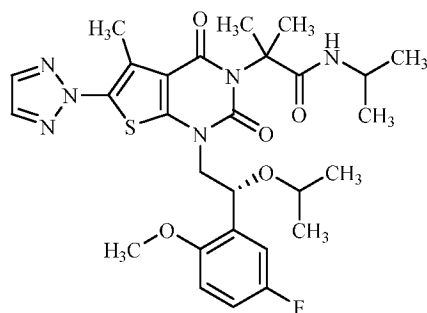
[0032] Другие объекты и отличительные признаки будут частично очевидны и частично указаны ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

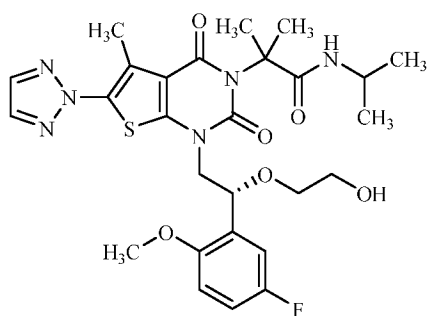
[0033] В настоящей заявке предложены способы, которые подходят для получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-089**, **I-090**, **I-095**, **I-171**, **I-181**, **I-184**, **I-186**, **I-189**, **I-191**, **I-192**, **I-193**, **I-205**, **I-206**, **I-208**, **I-211**, **I-212**, **I-213**, **I-220**, **I-229**, **I-231**, **I-233**, **I-234**, **I-246**, **I-251**, **I-258**, **I-259**, **I-262**, **I-263**, **I-285**, **I-323** и **I-400** и их солей.



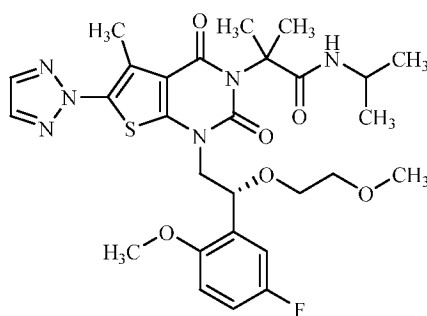
Формула I-014



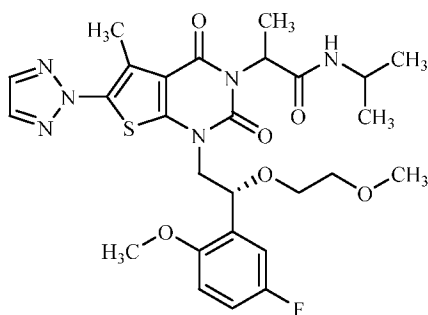
Формула I-020



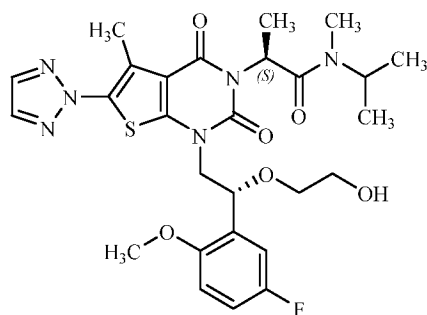
Формула I-064



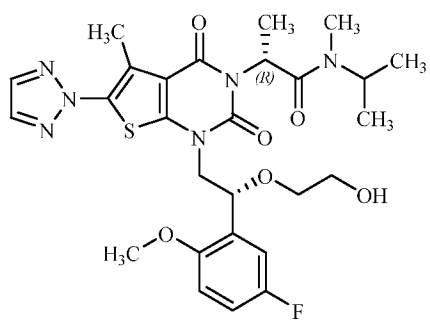
Формула I-074



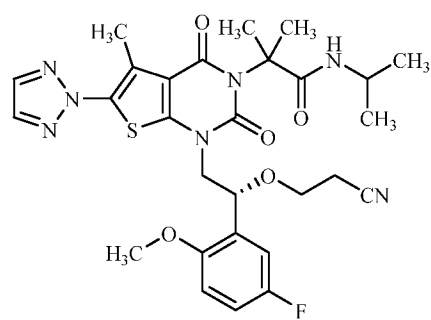
Формула I-082



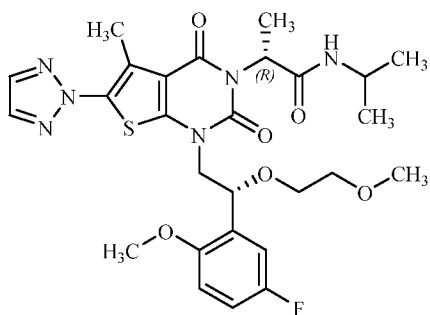
Формула I-089



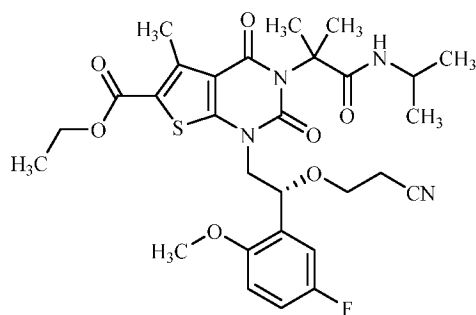
Формула I-090



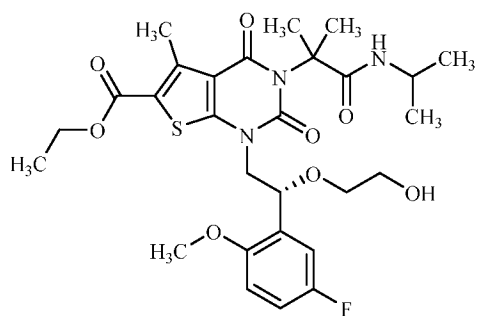
Формула I-095



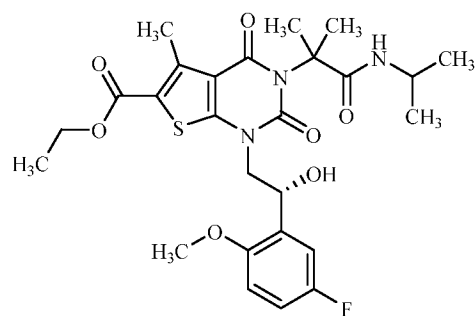
Формула I-171



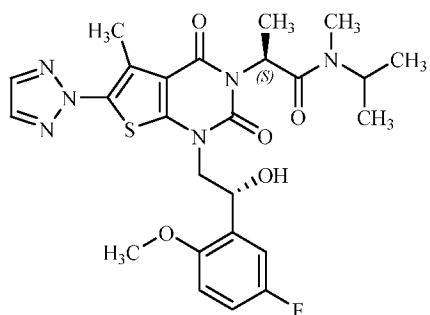
Формула I-181



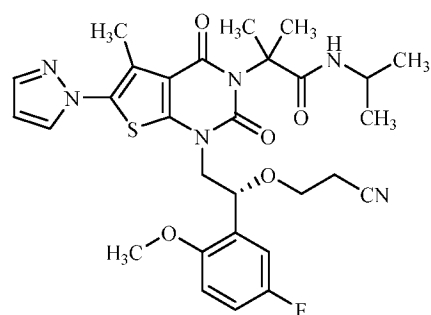
Формула I-184



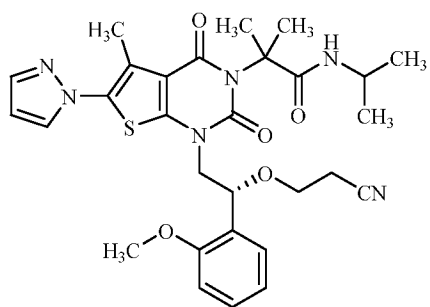
Формула I-186



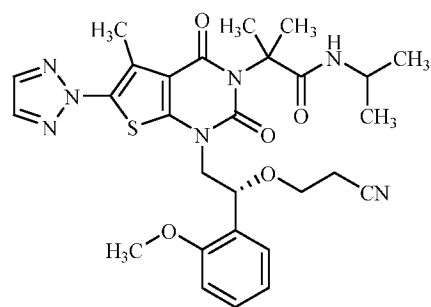
Формула I-189



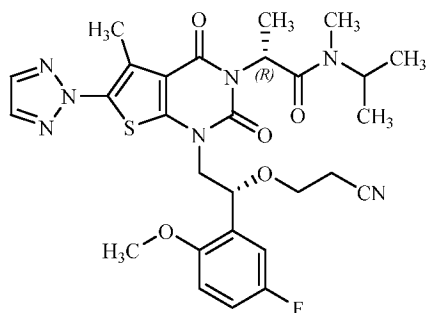
Формула I-191



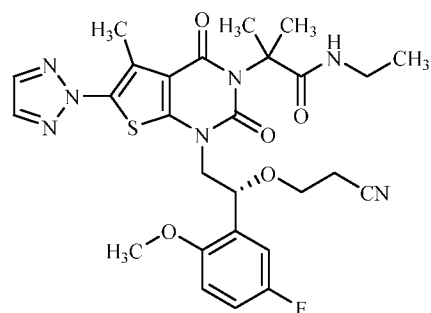
Формула I-192



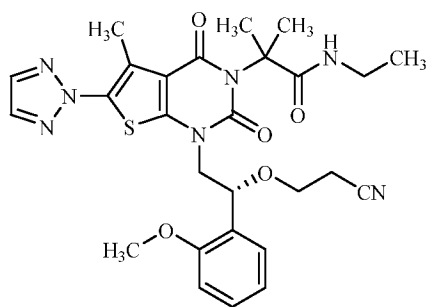
Формула I-193



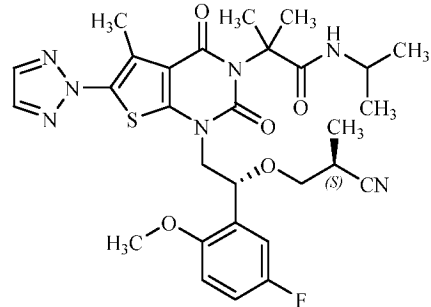
Формула I-205



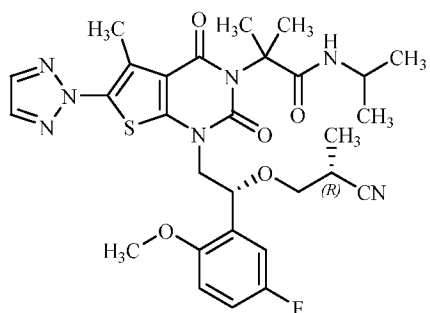
Формула I-206



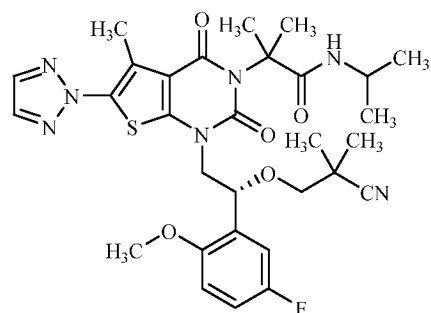
Формула I-208



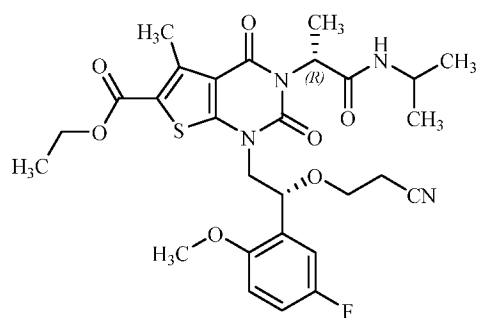
Формула I-211



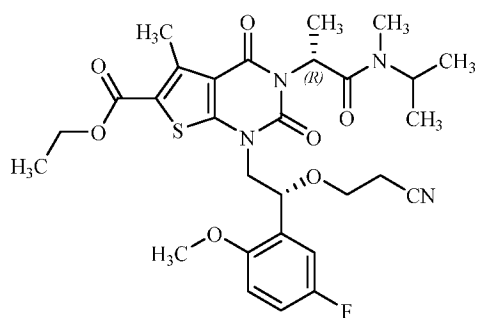
Формула I-212



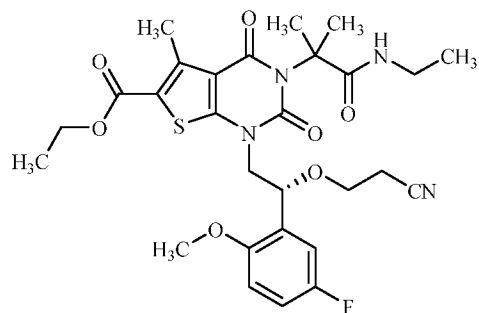
Формула I-213



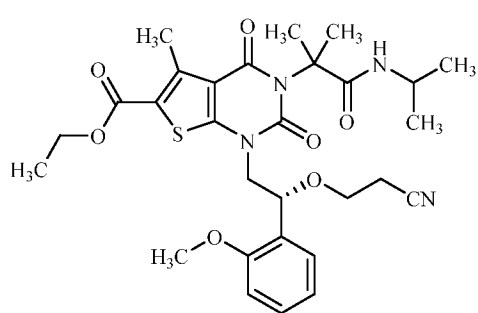
Формула I-220



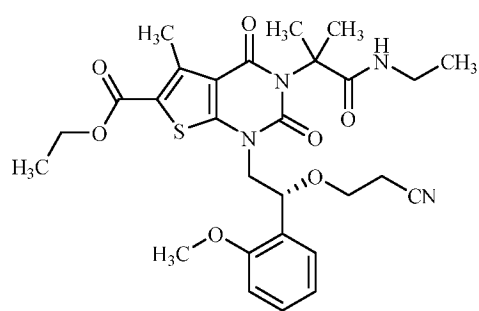
Формула I-229



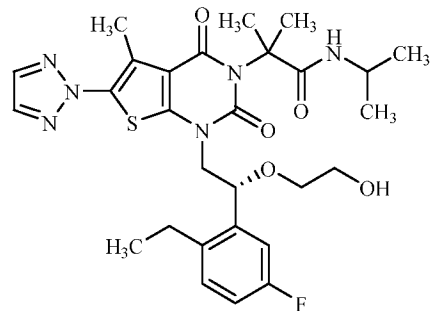
Формула I-231



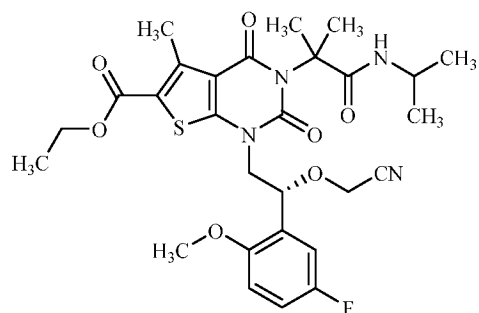
Формула I-233



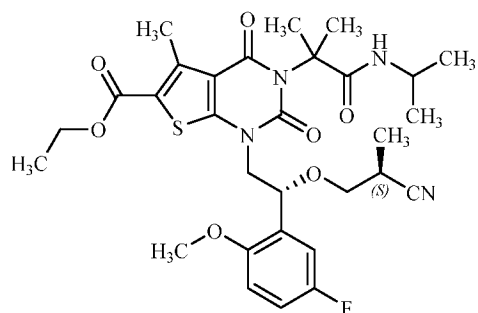
Формула I-234



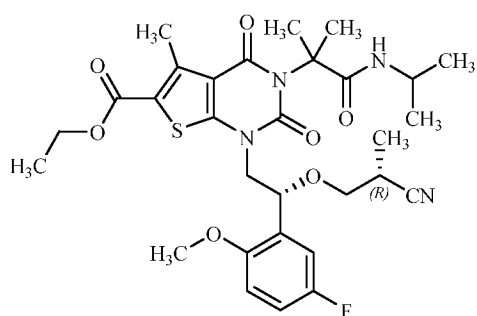
Формула I-246



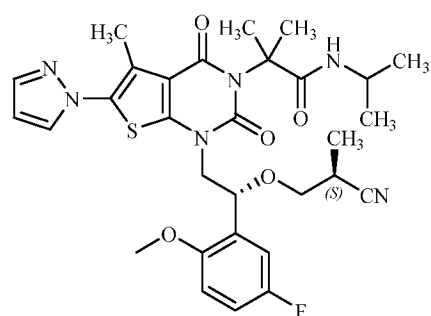
Формула I-251



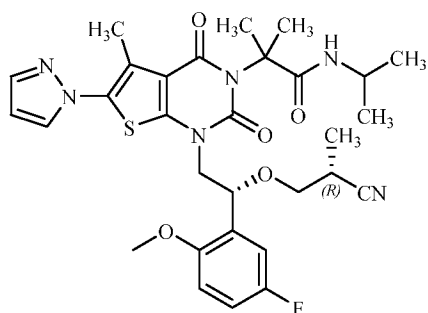
Формула I-258



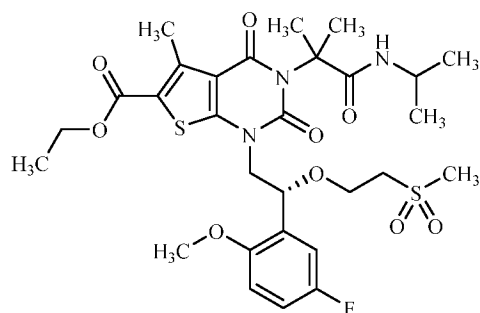
Формула I-259



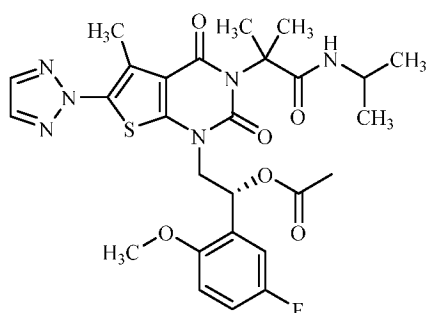
Формула I-262



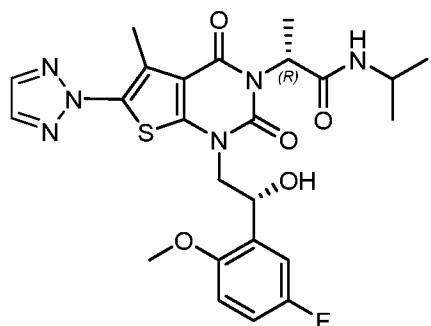
Формула I-263



Формула I-285



Формула I-323



Формула I-400

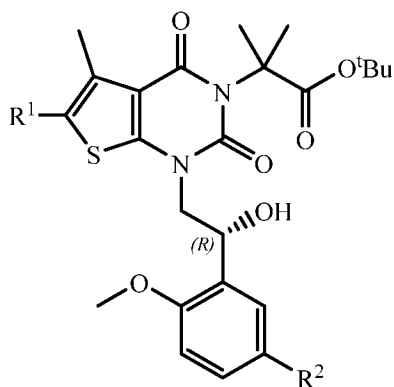
[0034] Как описано в опубликованных заявках на патент США № 2017/0166584, № 2017/0166582, № 2017/0166583 и № 2017/0166585, каждая из которых подана 22 ноября 2016, содержания которых включены в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки, указанные соединения демонстрируют пестицидную активность и, в частности, демонстрируют фунгицидную активность. Соединения можно применять, например, для получения композиций в соответствии со способами борьбы с патогенными грибами.

[0035] Также в настоящей заявке описан способ получения различных промежуточных соединений и соединений-предшественников соединений, описанных выше.

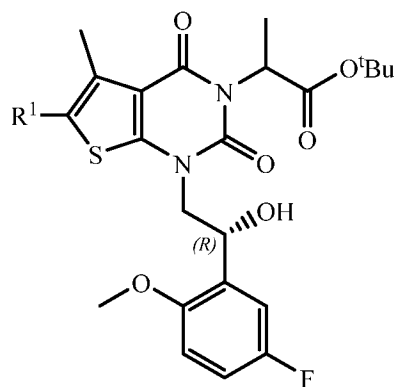
А. Асимметрическое восстановление кетона формулы IV

[0036] В настоящей заявке предложены способы, которые подходят для получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F** и **V-7-F**, как описано в настоящей заявке.

[0037] Например, в настоящей заявке предложен способ получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формулы **V-1** или **V-2-F** или их солей:



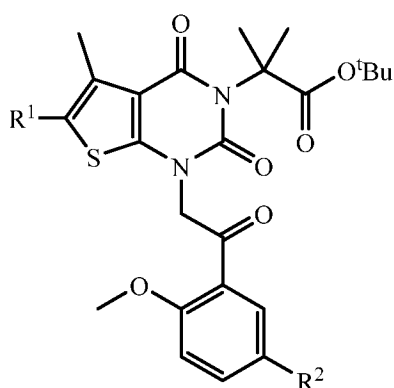
Формула V-1



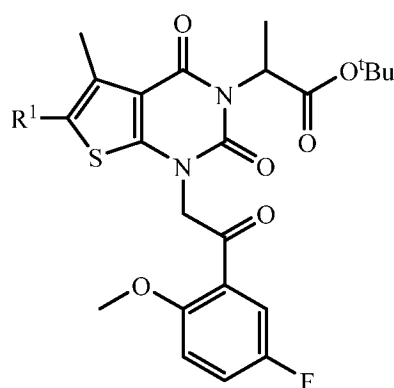
Формула V-2-F

где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

[0038] Как правило, способ включает приведение соединения формулы **IV-1** или **IV-2-F**:



Формула IV-1



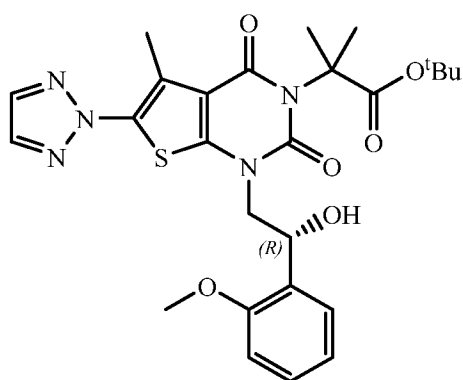
Формула IV-2-F

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-1** или **V-2-F**, соответственно.

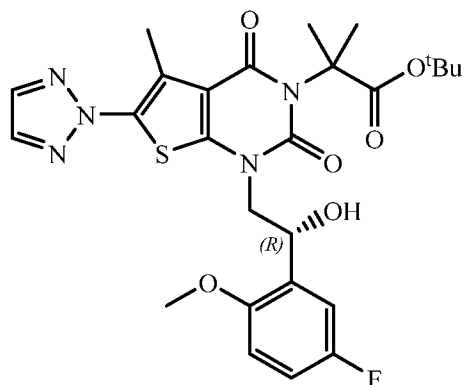
[0039] В соединениях формул **V-1**, **V-2-F**, **IV-1** и **IV-2-F** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R^1 может представлять собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0040] В соединениях формул **V-1** и **IV-1** R^2 может представлять собой водород. Альтернативно, R^2 может представлять собой F.

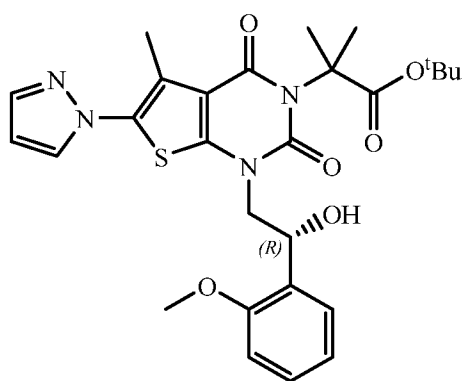
[0041] Например, в некоторых вариантах реализации соединения, обогащенное одним стереоизомером, формулы **V-1** представляет собой соединение формулы **V-1-T-H**, **V-1-T-F**, **V-1-P-H**, **V-1-P-F**, **V-1-E-H** или **V-1-E-F**:



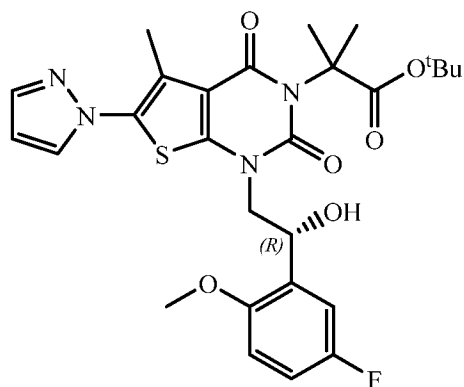
Формула V-1-T-H



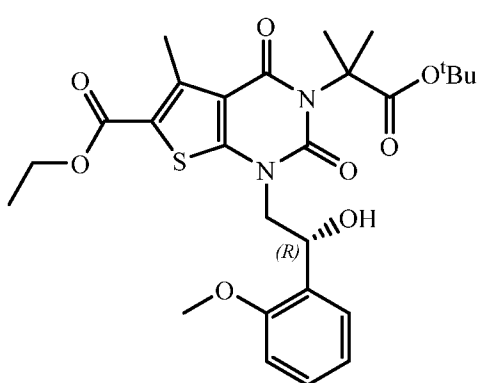
Формула V-1-T-F



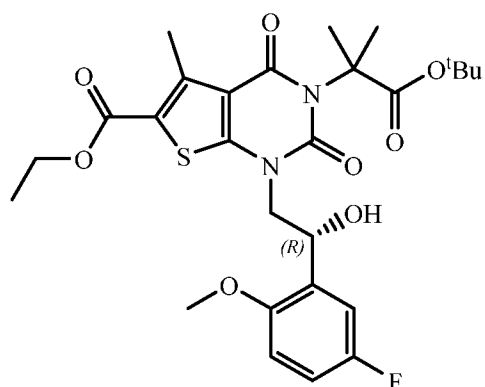
Формула V-1-P-H



Формула V-1-P-F

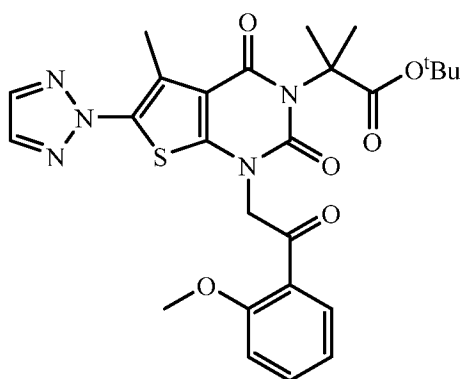


Формула V-1-E-H

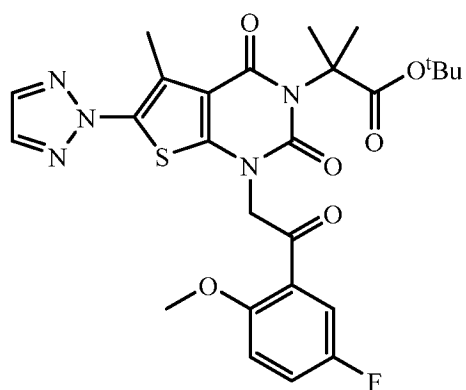


Формула V-1-E-F

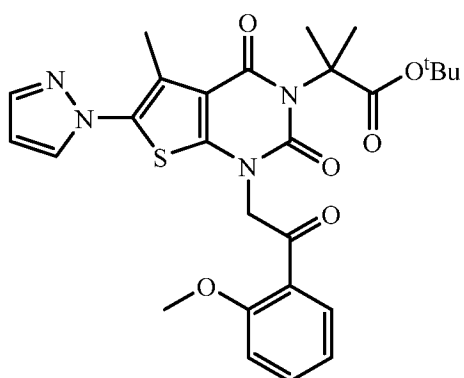
и соответствующее соединение формулы **IV-1** представляет собой соединение формулы **IV-1-T-H**, **IV-1-T-F**, **IV-1-P-H**, **IV-1-P-F**, **IV-1-E-H** или **IV-1-E-F**:



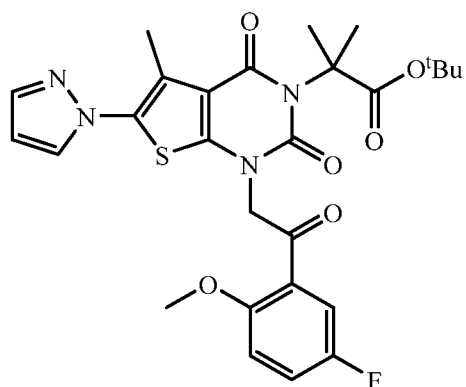
Формула IV-1-T-H



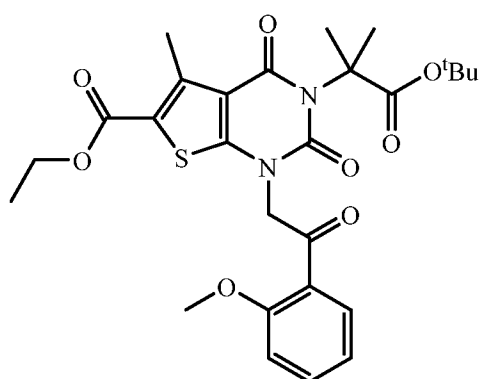
Формула IV-1-T-F



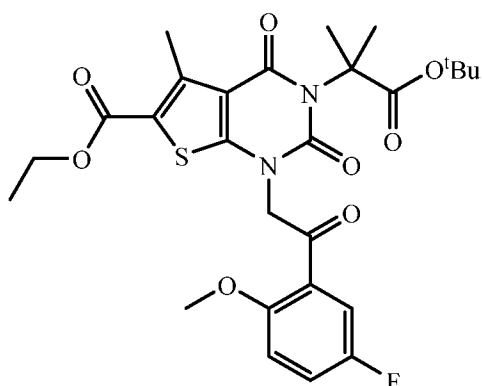
Формула IV-1-P-H



Формула IV-1-P-F



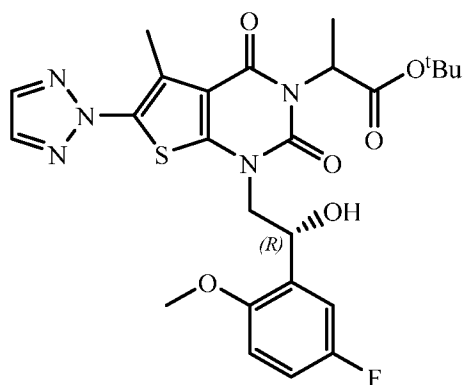
Формула IV-1-E-H



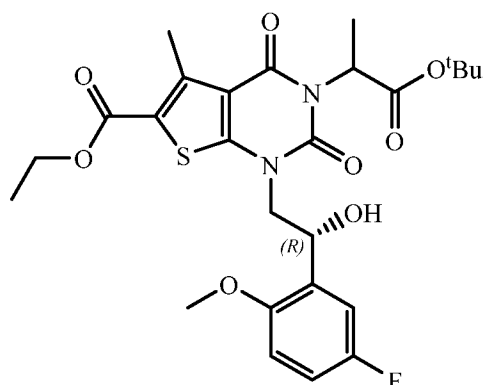
Формула IV-1-E-F

соответственно.

[0042] В других вариантах реализации соединение, обогащенное одним стереоизомером, формулы **V-2-F** представляет собой соединение формулы **V-2-T-F** или **V-2-E-F**:

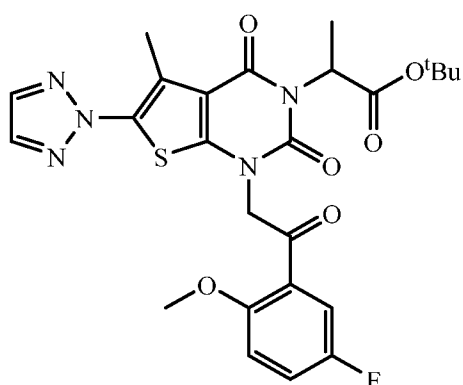


Формула V-2-T-F

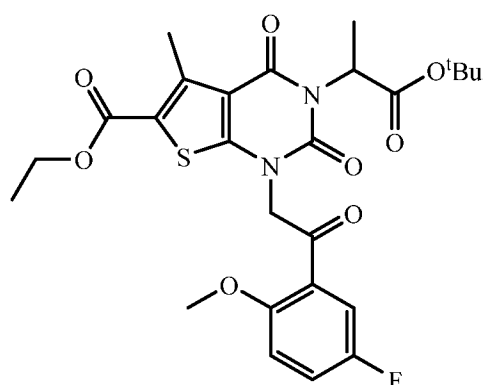


Формула V-2-E-F

и соответствующее соединение формулы **IV-2-F** представляет собой соединение формулы **IV-2-T-F** или **IV-2-E-F**:



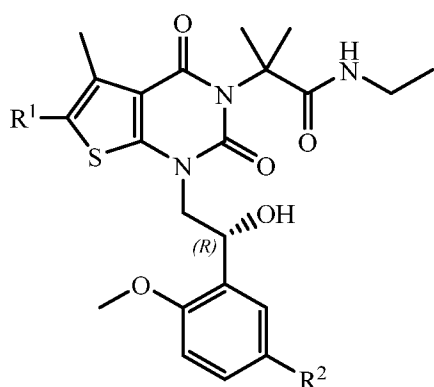
Формула IV-2-T-F



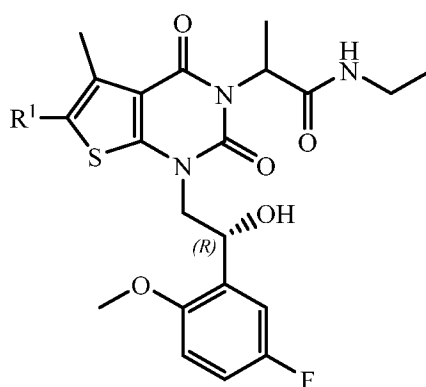
Формула IV-2-E-F

соответственно.

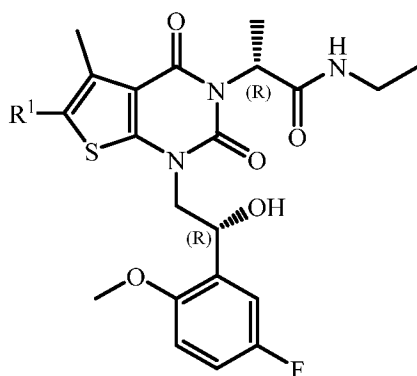
[0043] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3**, **V-4-F** или **V-4-F-1a**:



Формула V-3

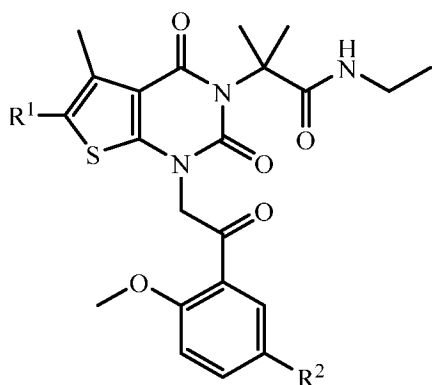


Формула V-4-F

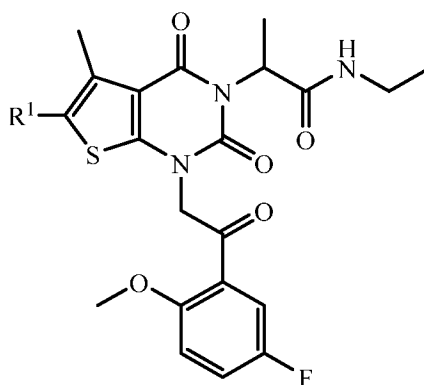


Формула V-4-F-1a

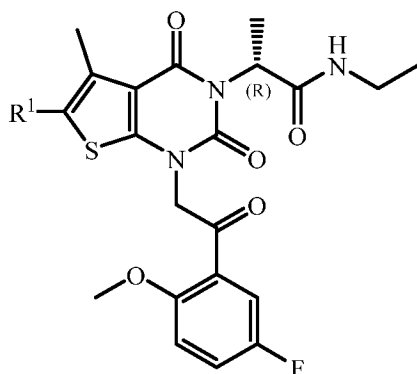
или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-3**, **IV-4-F** или **IV-4-F-1a**:



Формула IV-3



Формула IV-4-F



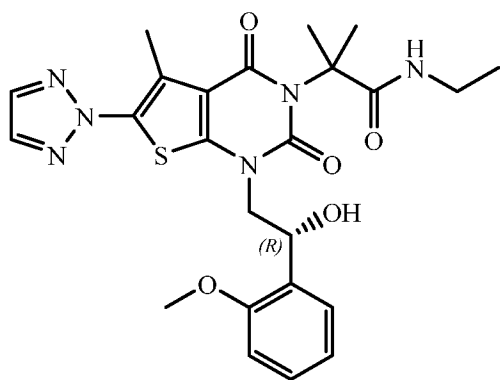
Формула IV-4-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-3**, **V-4-F**, **V-4-F-1a**, соответственно, где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или -C(O)OCH₂CH₃; и R² представляет собой водород или F.

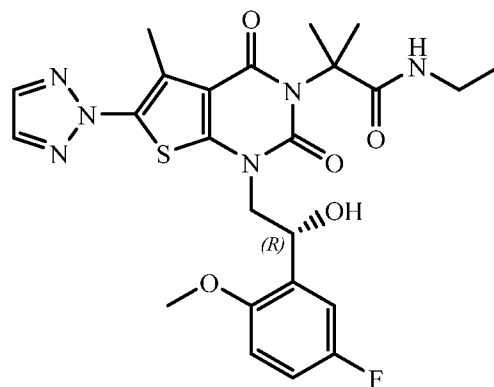
[0044] В соединениях формул **V-3**, **V-4-F**, **V-4-F-1a**, **IV-3**, **IV-4-F** и **IV-4-F-1a** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0045] В соединениях формул **V-3** и **IV-3** R^2 может представлять собой водород. Альтернативно, R^2 может представлять собой F.

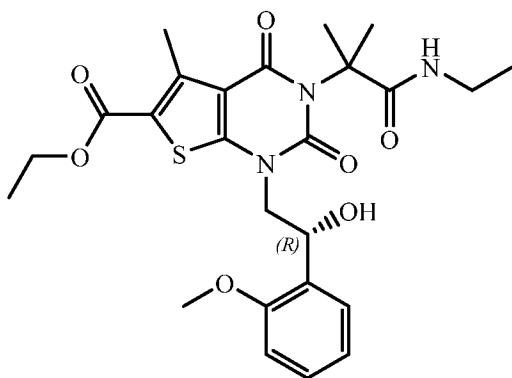
[0046] Например, в некоторых вариантах реализации соединения, обогащенное одним стереоизомером, формулы **V-3** или **V-4-F** представляет собой соединение формулы **V-3-T-H**, **V-3-T-F**, **V-3-E-H**, **V-3-E-F**, **V-4-T-F**, **V-4-T-F-1a** или **V-4-E-F**:



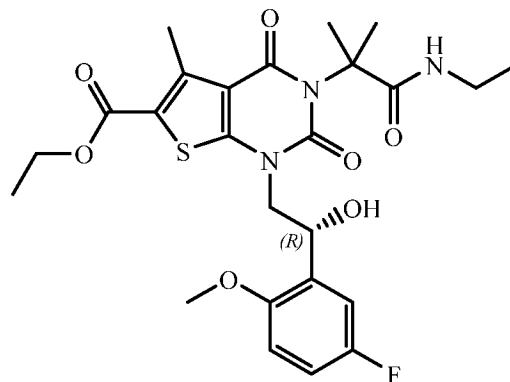
Формула V-3-T-H



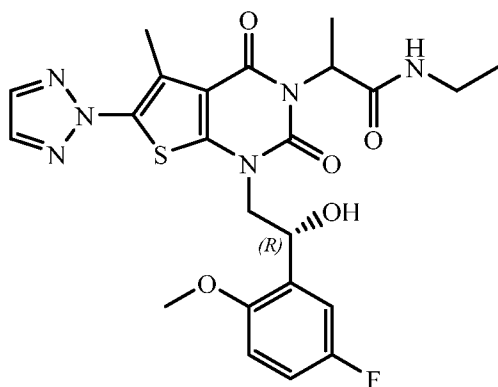
Формула V-3-T-F



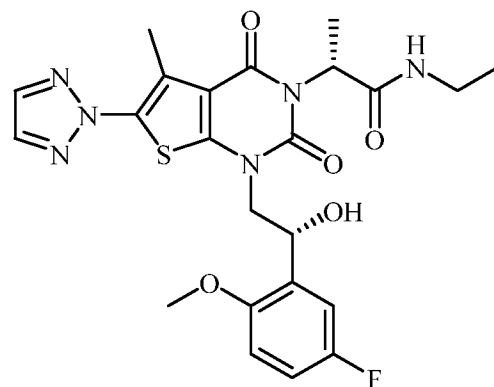
Формула V-3-E-H



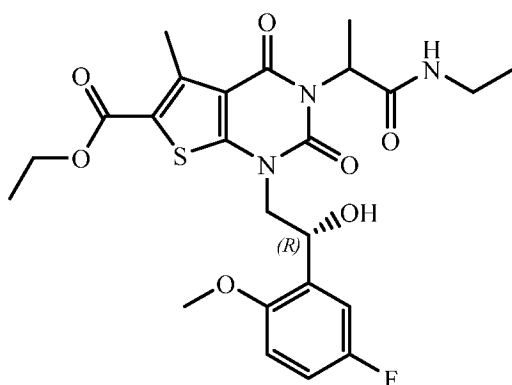
Формула V-3-E-F



Формула V-4-T-F

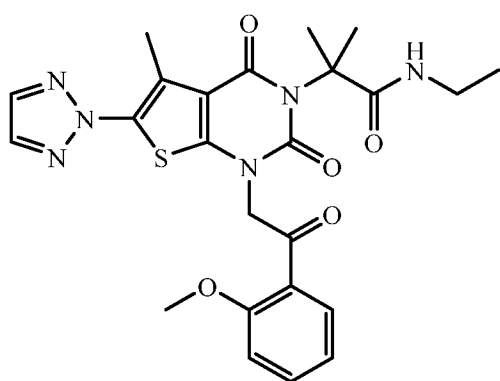


Формула V-4-T-F-1a

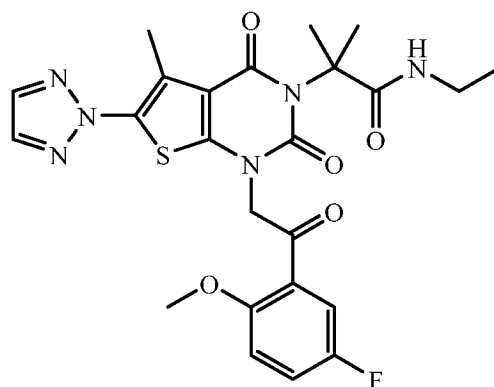


Формула V-4-E-F

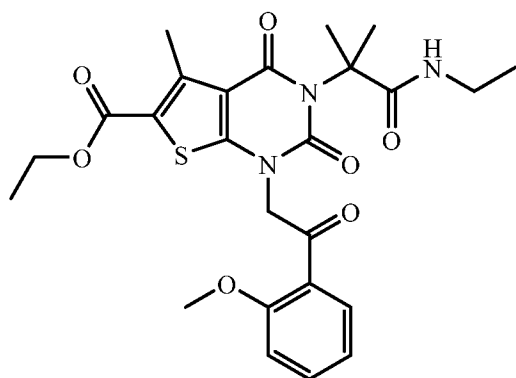
и соответствующее соединение формулы **IV-3** или **IV-4-F** представляет собой соединение формулы **IV-3-T-H**, **IV-3-T-F**, **IV-3-E-H**, **IV-3-E-F**, **IV-4-T-F**, **IV-4-T-F-1a** или **IV-4-E-F**:



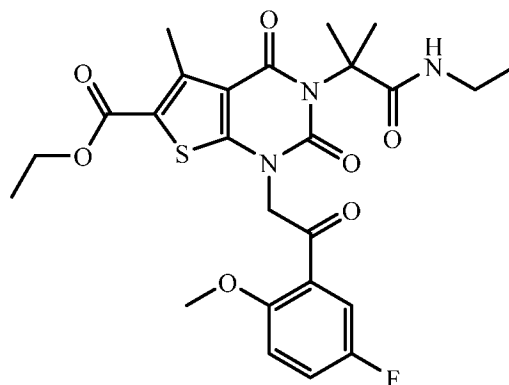
Формула IV-3-T-H



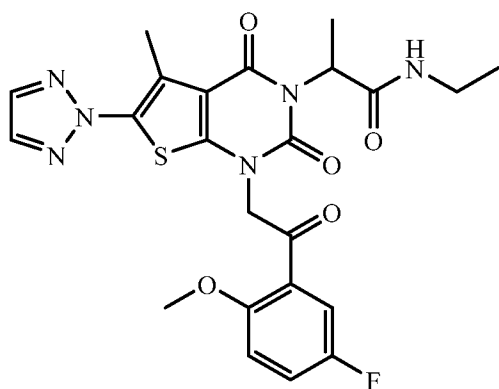
Формула IV-3-T-F



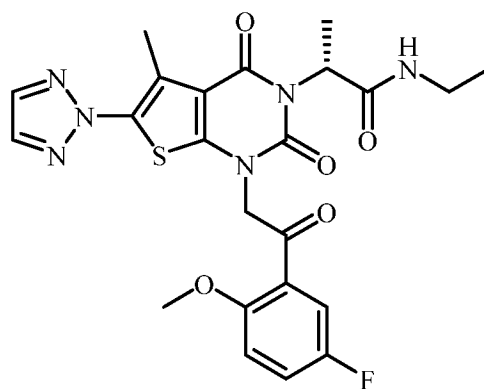
Формула IV-3-E-H



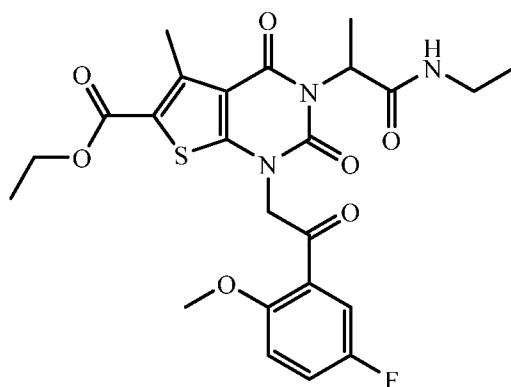
Формула IV-3-E-F



Формула IV-4-T-F



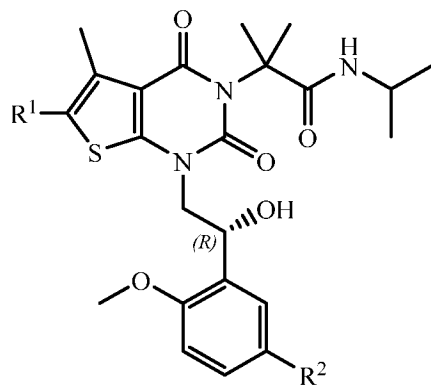
Формула IV-4-T-F-1a



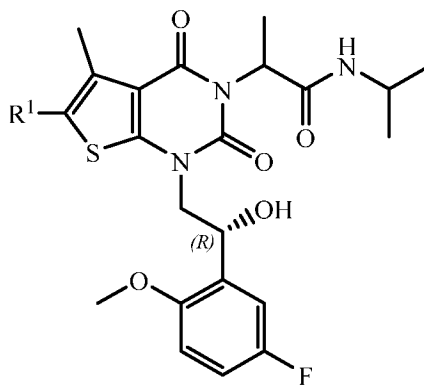
Формула IV-4-E-F

соответственно.

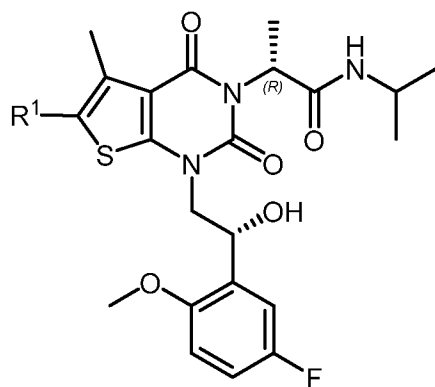
[0047] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5**, **V-6-F** или **V-6-F-1a**:



Формула V-5

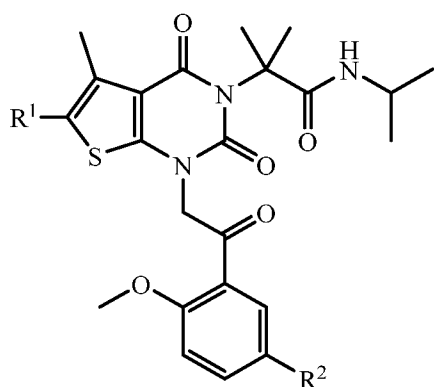


Формула V-6-F

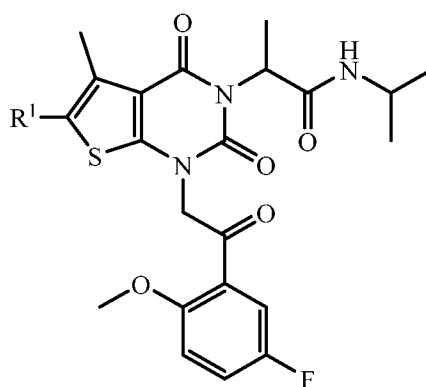


Формула V-6-F-1a

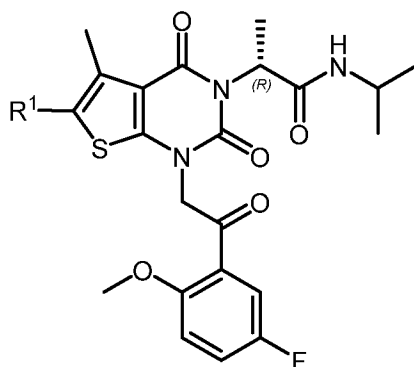
или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-5**, **IV-6-F** или **IV-6-F-1a**:



Формула IV-5



Формула IV-6-F



Формула IV-6-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-5**, **V-6-F** или **V-6-F-1a**, соответственно, где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

[0048] В соединениях формул **V-5**, **V-6-F**, **V-6-F-1a**, **IV-5**, **IV-6-F** и **IV-6-F-1a** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может

[0050] Например, в некоторых вариантах реализации соединение, обогащенное одним стереоизомером, формулы **V-5** или **V-6-F** представляет собой соединение формулы **V-5-T-H**, **V-5-T-F**, **V-5-P-H**, **V-5-P-F**, **V-5-E-H**, **V-5-E-F**, **V-6-T-F**, **V-6-T-F-1a** или **V-6-E-F**:

Формула V-5-T-H

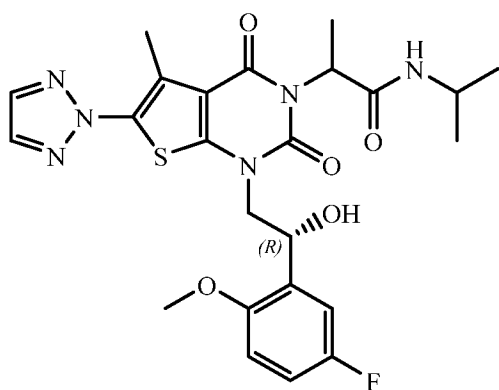
Формула V-5-T-F

Формула V-5-P-H

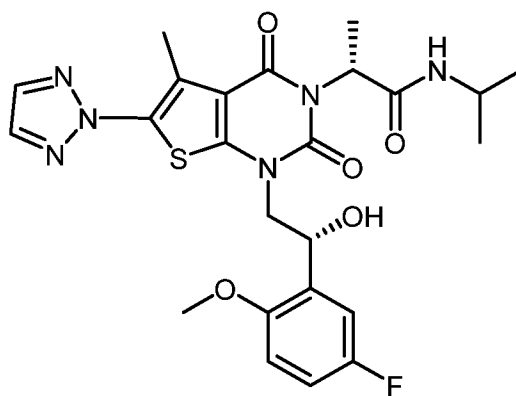
Формула V-5-P-F

Формула V-5-E-H

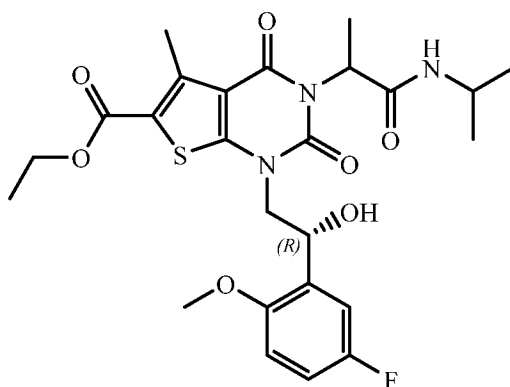
Формула V-5-E-F (I-186)



Формула V-6-T-F

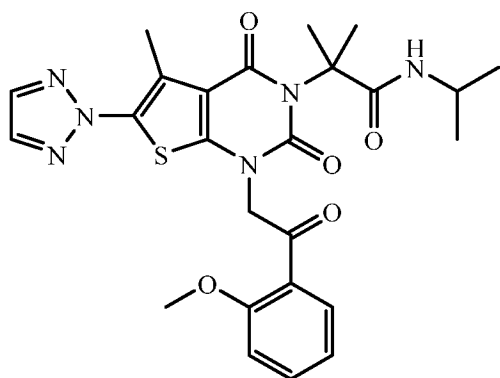


Формула V-6-T-F-1a

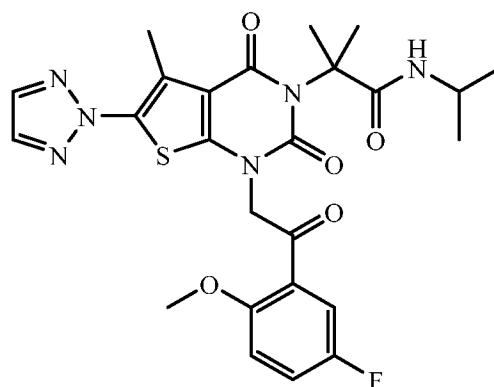


Формула V-6-E-F

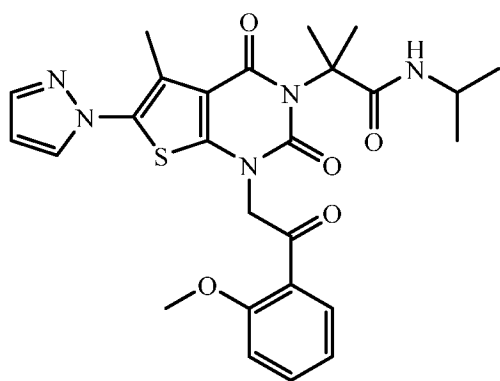
и соответствующее соединение формулы IV-5 или IV-6-F представляет собой соединение формулы IV-5-T-H, IV-5-T-F, IV-5-P-H, IV-5-P-F, IV-5-E-H, IV-5-E-F, IV-6-T-F, IV-6-T-F-1a или IV-6-E-F:



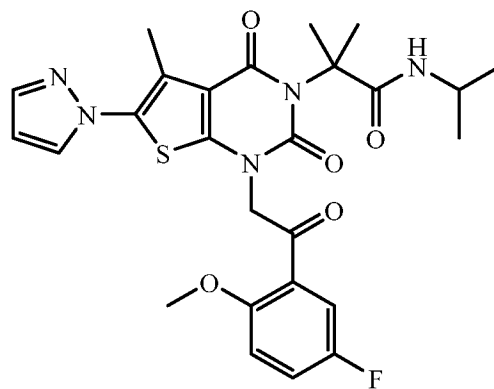
Формула IV-5-T-H



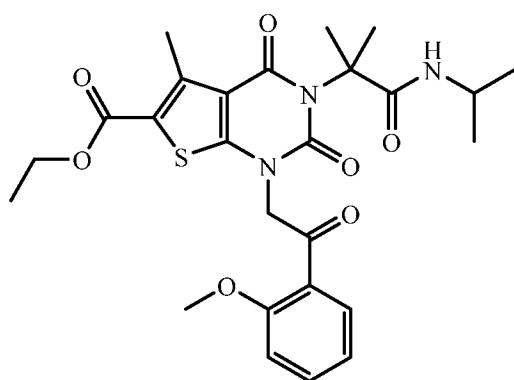
Формула IV-5-T-F



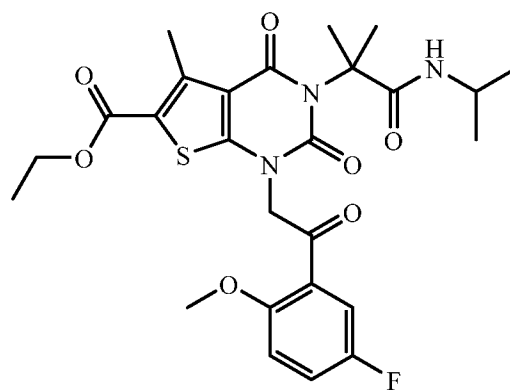
Формула IV-5-P-H



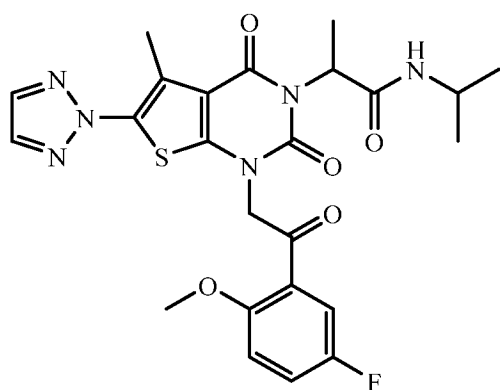
Формула IV-5-P-F



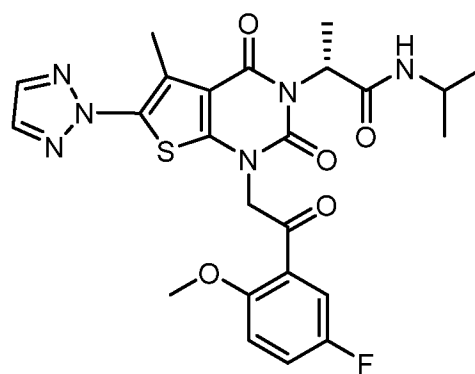
Формула IV-5-E-H



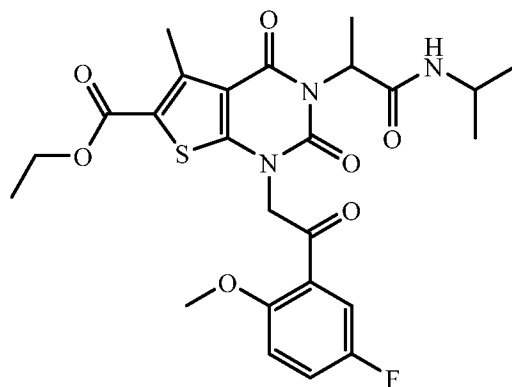
Формула IV-5-E-F



Формула IV-6-T-F



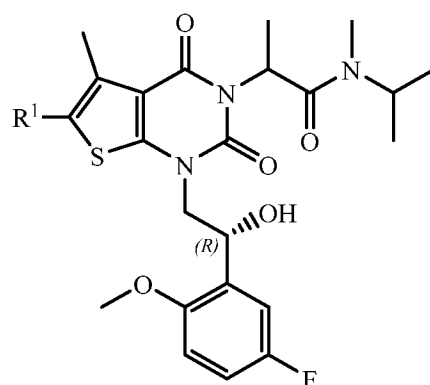
IV-6-T-F-1a



Формула IV-6-E-F

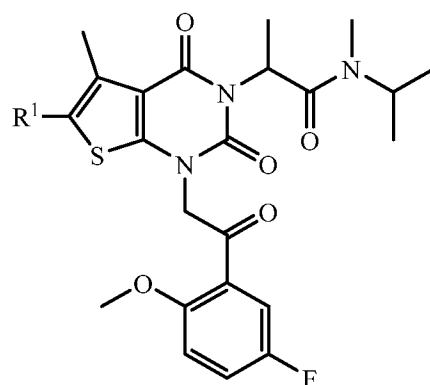
соответственно.

[0051] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-7-F**:



Формула V-7-F

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-7-F**:

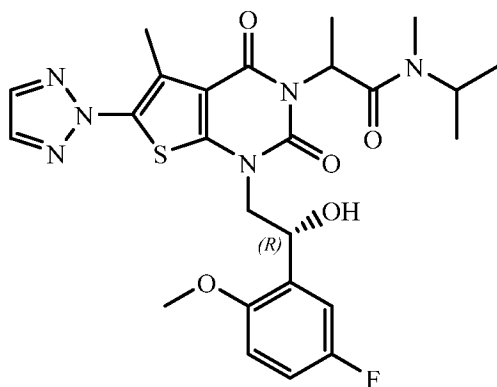


Формула IV-7-F

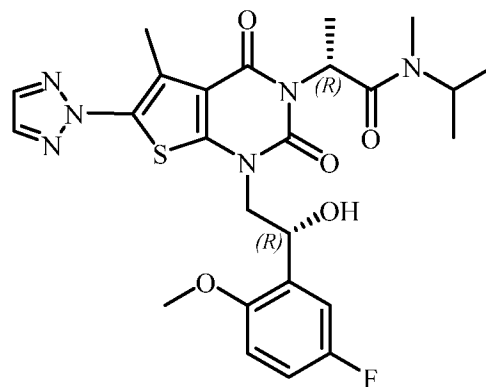
или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-7-F**, где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0052] В соединениях формул **V-7-F** и **IV-7-F** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

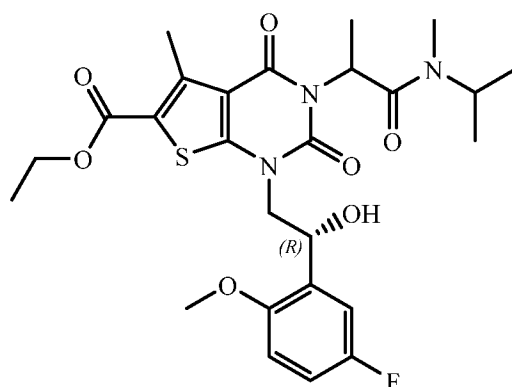
[0053] Например, в некоторых вариантах реализации соединение, обогащенное одним стереоизомером, формулы **V-7-F** представляет собой соединение формулы **V-7-T-F**, **V-7-T-F-1a** или **V-7-E-F**:



Формула V-7-T-F

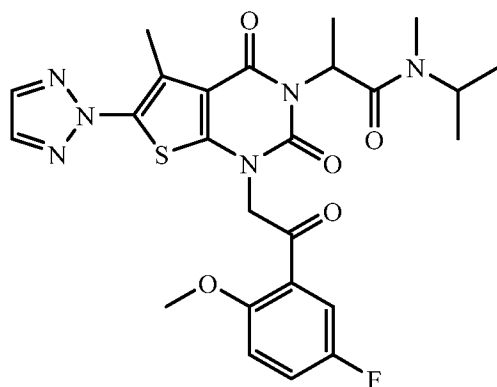


Формула V-7-T-F-1a

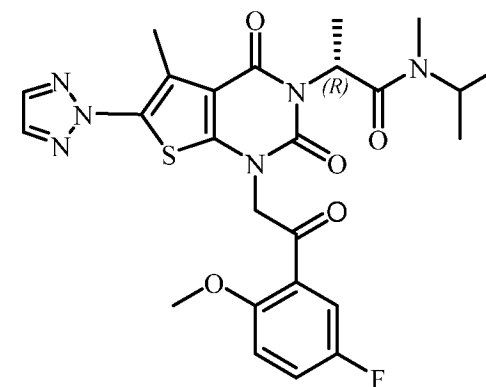


Формула V-7-E-F

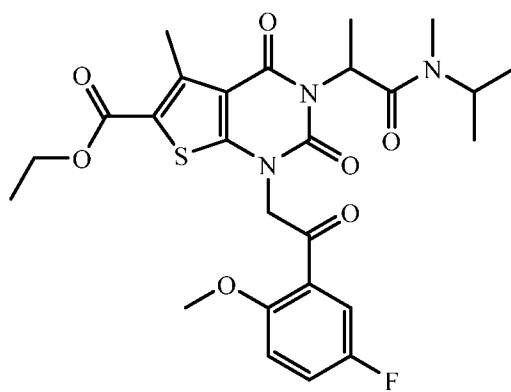
и соответствующее соединение формулы **IV-7-F** представляет собой соединение формулы **IV-7-T-F**, **IV-7-T-F-1a** или **IV-7-E-F**:



Формула IV-7-T-F



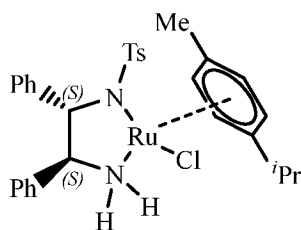
Формула IV-7-T-F-1a



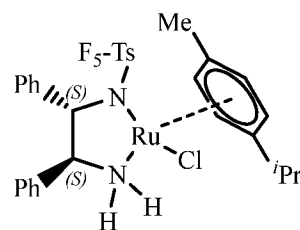
Формула IV-7-E-F

соответственно.

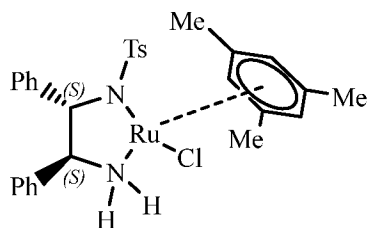
[0054] В способах, описанных выше, хиральный металлоорганический катализатор применяют для облегчения получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F** и **V-7-F**. Хиральный металлоорганический катализатор может представлять собой хиральный рутениевый катализатор. В некоторых вариантах реализации хиральный рутениевый катализатор включает хиральный (*S,S*)-рутений-диаминовый комплекс. В качестве неограничивающего примера хиральный (*S,S*)-рутений-диаминовый комплекс может быть выбран из группы, состоящей из формул **X-1** (*S,S*), **X-2** (*S,S*), **X-3** (*S,S*) и **X-4** (*S,S*).



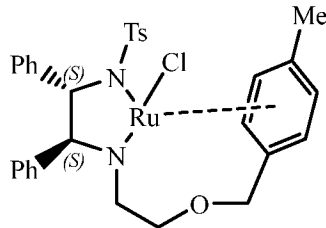
Формула X-1 (S,S)



Формула X-2 (S,S)



Формула X-3 (S,S)



Формула X-4 (S,S)

[0055] В других вариантах реализации хиральный рутениевый катализатор может быть выбран из, не ограничиваясь ими, $\text{Ru}(\text{OTf})[(R,R)\text{-BnSO}_2\text{-dpn}](n\text{-цимол})$, $\text{RuCl}[(R,R)\text{-Ts-dpn}](n\text{-цимол})$, $\text{RuCl}[(R,R)\text{-Ts-dpn}](n\text{-цимол})$, (*S*)- RUCY^{TM} -XylBINAP], $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xyllyl-Phanephos}][1S,2S\text{-DPEN}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xylbinap}][(S,S)\text{-dpn}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-dm-segphos}][(S,S)\text{-dpn}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}][(R)\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xylbinap}][(S)\text{-daipen}]$,

$\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-binap}][(\text{S})\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-xyl-PPhos}][(\text{S})\text{-daipen}]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}(\text{S-TunePhos})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}(\text{MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}((\text{S})\text{-binap})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}((\text{S})\text{-xylbinap})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ и $[\text{NMe}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}((\text{S})\text{-dm-segphos}^{\text{®}})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$.

[0056] Когда хиральный металлоорганический катализатор представляет собой хиральный рутениевый катализатор, хиральный рутениевый катализатор может присутствовать в реакционной среде зоны асимметрического восстановления в количестве от 0,1 мол.% до 10 мол.% в расчете на соединение формулы **IV-1**, **IV-2-F**, **IV-3**, **IV-4-F**, **IV-5**, **IV-6-F** или **IV-7-F**.

[0057] В других вариантах реализации хиральный металлоорганический катализатор может представлять собой не рутений-содержащий катализатор. В некоторых вариантах реализации хиральный металлоорганический катализатор может быть выбран из, но не ограничивается ими, (S)-2-метил-CBS-оксазаборолитина, (S,S)-Me-DuPhos; $\text{Pd}_2(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{TangPhos})]\text{SbF}_6$.

[0058] В способах, описанных выше, источник водорода в зоне асимметрического восстановления может представлять собой по существу газообразный водород. Альтернативно, источник водорода в зоне симметрического восстановления может представлять собой агент переноса водорода. Неограничивающие примеры агентов переноса водорода включают муравьиную кислоту, формиаты и их смеси. Неограничивающие примеры подходящих формиатов включают формиаты щелочных металлов, формиат аммония и формиаты триалкиламмония. Например, источник водорода в зоне симметрического восстановления может включать формиат натрия.

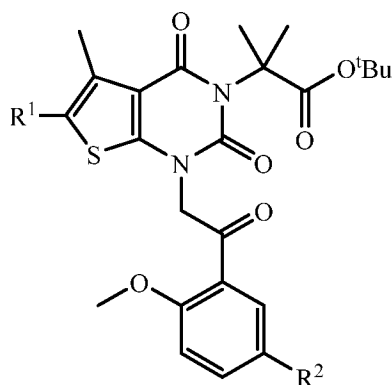
[0059] В некоторых вариантах реализации источник водорода в зоне симметрического восстановления включает формиат триалкиламмония, который образуется *in situ* при смешивании муравьиной кислоты и триалкиламина в реакционной среде зоны асимметрического восстановления. Например, формиат триалкиламмония может представлять собой формиат триэтиламмония.

[0060] В способах, описанных выше, энантиомерный избыток соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F** или **V-7-F** может составлять по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%. Например, энантиомерный избыток соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1**, **V-2-F**, **V-3**, **V-4-F**, **V-5**, **V-6-F** или **V-7-F** может составлять от 60% до 70%, от 70% до 80%, от 80% до 90% или от 90% до 99%.

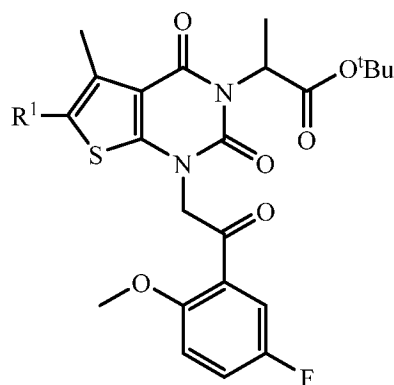
В. Алкилирование замещенного арил- α -галогенкетона с получением соединения формулы IV

[0061] Также в настоящей заявке предложены способы, которые подходят для получения соединений формул IV-1, IV-3, IV-5 и соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул IV-2-F, IV-4-F, IV-6-F и IV-7-F, как описано в настоящей заявке.

[0062] Например, в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы IV-1 или IV-2-F:

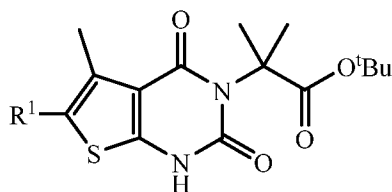


Формула IV-1

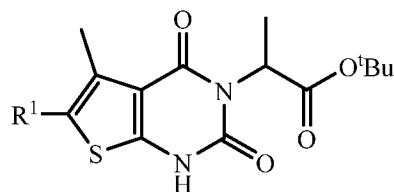


Формула IV-2-F

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы II-1 или II-2:

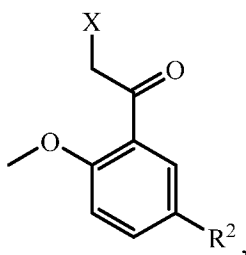


Формула II-1



Формула II-2

или его соли в контакт с соединением формулы III:



Формула III

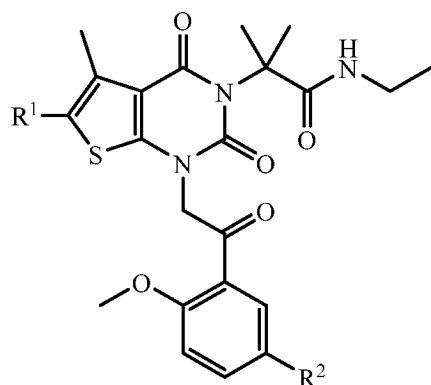
или его соль в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы IV-1 или IV-2-F, где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или -C(O)OCH₂CH₃; R² представляет собой водород или F; и X представляет собой Cl, Br или I.

[0063] В соединениях формул IV-1, IV-2-F, II-1 и II-2 R¹ может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R¹ может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R¹ может представлять собой -C(O)OCH₂CH₃.

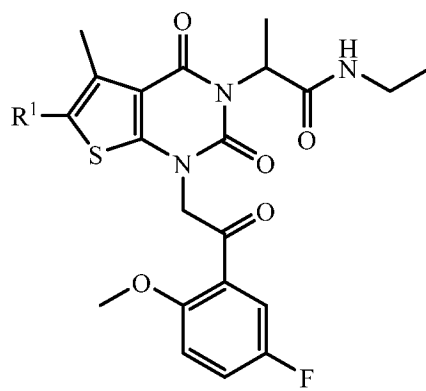
[0064] В соединениях формул **IV-1** и **III** R^2 может представлять собой водород. Альтернативно, R^2 может представлять собой F.

[0065] В соединениях формулы **III** X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br. В качестве другой альтернативы, X может представлять собой I.

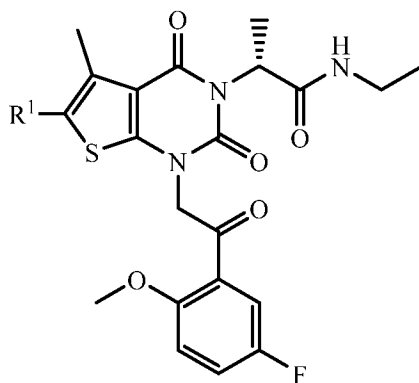
[0066] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы **IV-3**, **IV-4-F** или **IV-4-F-1a**:



Формула IV-3

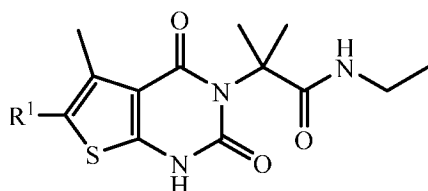


Формула IV-4-F

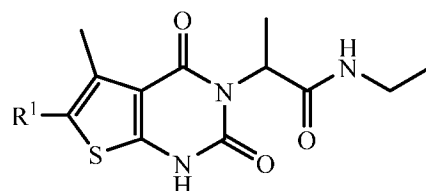


Формула IV-4-F-1a

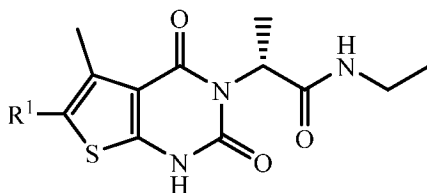
или его соли, включающий стадию приведения соединения формулы **II-3**, **II-4** или **II-4-1a**:



Формула II-3

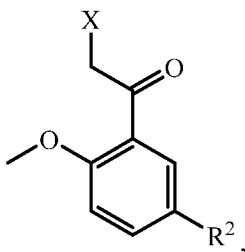


Формула II-4



Формула II-4-1a

или его соли в контакт с соединением формулы III:



Формула III

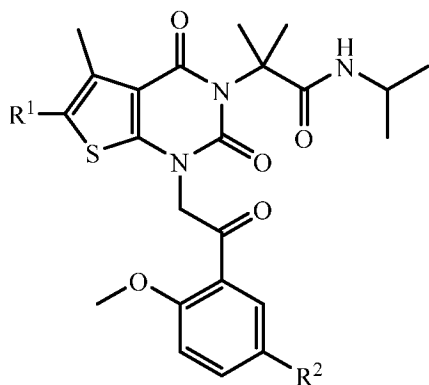
или его соль в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы IV-3, IV-4-F, IV-4-F-1a, где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или –C(O)OCH₂CH₃; R² представляет собой водород или F; и X представляет собой Cl, Br или I.

[0067] В соединениях формул IV-3, IV-4-F, IV-4-F-1a, II-3, II-4 и II-4-1a R¹ может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R¹ может представлять собой –C(O)OCH₂CH₃.

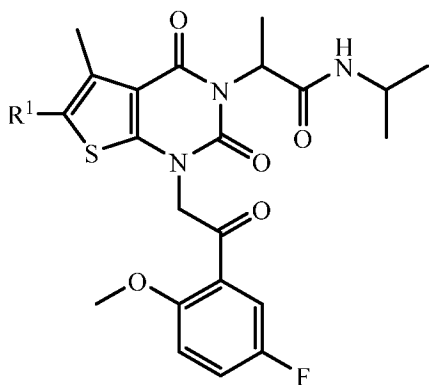
[0068] В соединениях формул IV-3 и III R² может представлять собой водород. Альтернативно, R² может представлять собой F.

[0069] В соединениях формулы III X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br. В качестве другой альтернативы, X может представлять собой I.

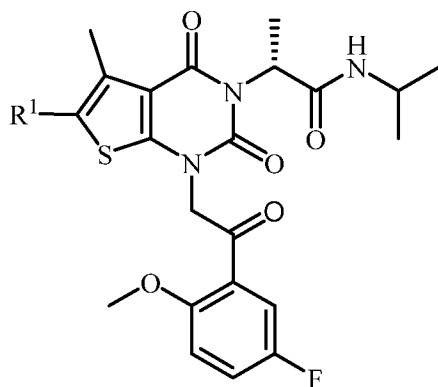
[0070] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы IV-5, IV-6-F или IV-6-F-1a:



Формула IV-5

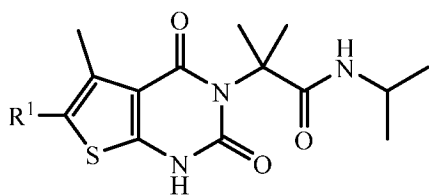


Формула IV-6-F

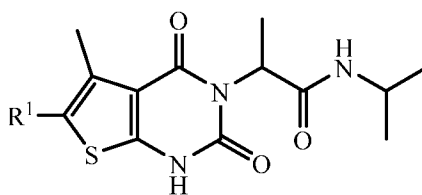


Формула IV-6-F-1a

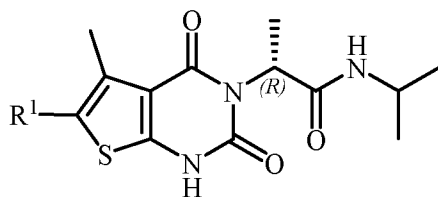
или его соли, включающий стадию приведения соединения формулы II-5, II-6 или II-6-1a:



Формула II-5

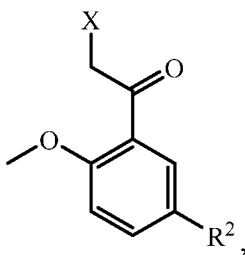


Формула II-6



Формула II-6-1a

или его соли в контакт с соединением формулы III:



Формула III

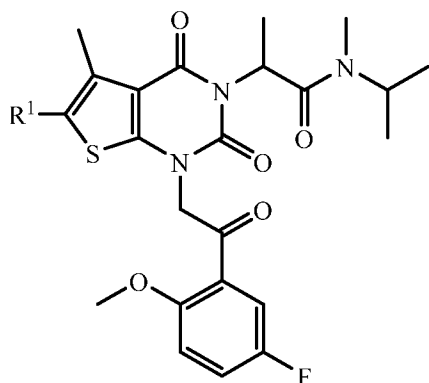
или его солью в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы IV-5, IV-6-F или IV-6-F-1a, где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или –C(O)OCH₂CH₃; R² представляет собой водород или F; и X представляет собой Cl, Br или I.

[0071] В соединениях формул IV-5, IV-6-F, IV-6-F-1a, II-5, II-6 и II-6-1a R¹ может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R¹ может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R¹ может представлять собой –C(O)OCH₂CH₃.

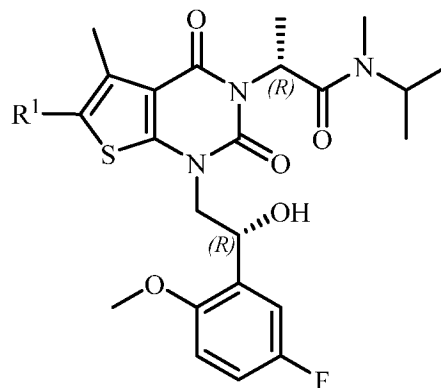
[0072] В соединениях формул IV-5 и III R² может представлять собой водород. Альтернативно, R² может представлять собой F.

[0073] В соединениях формулы III X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br. В качестве другой альтернативы, X может представлять собой I.

[0074] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения формулы IV-7-F или IV-7-F-1a:

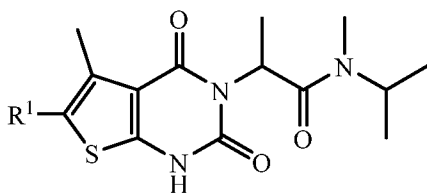


Формула IV-7-F

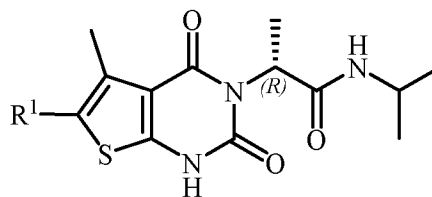


Формула IV-7-F-1a

или его соли, включающий стадию приведения соединения формулы II-7 или II-7-1a:

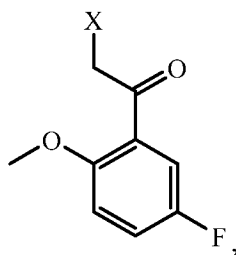


Формула II-7



Формула II-7-1a

или его соли в контакт с соединением формулы III-F:



Формула III-F

или его солью в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы IV-7-F или IV-7-F-1a, где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или –C(O)OCH₂CH₃; и X представляет собой Cl, Br или I.

[0075] В соединениях формул IV-7-F, IV-7-F-1a, II-7 и II-7-1a R¹ может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R¹ может представлять собой –C(O)OCH₂CH₃.

[0076] В соединениях формулы III X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br. В качестве другой альтернативы, X может представлять собой I.

[0077] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул IV-1, IV-2-F, IV-3, IV-4-F, IV-4-F-1a, IV-5, IV-6-F, IV-6-F-1a, IV-7-F и IV-7-F-1a, как описано выше, X представляет собой Cl, и реакционная среда в зоне алкилирования содержит бромид щелочного металла или йодид щелочного металла. Например, бромид щелочного металла может представлять собой бромид натрия или бромид калия.

[0078] Бромид щелочного металла может присутствовать в реакционной среде в количестве от примерно 1 мол.% до примерно 20 мол.% в расчете на соединение формулы II-1, II-2, II-3, II-4, II-4-1a, II-5, II-6, II-6-1a, II-7 или II-7-1a.

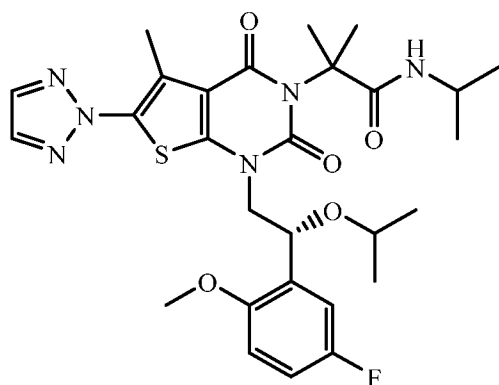
[0079] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул IV-1, IV-2-F, IV-3, IV-4-F, IV-4-F-1a, IV-5, IV-6-F, IV-6-F-1a, IV-7-F и IV-7-F-1a, как описано выше, основание в зоне алкилирования включает карбонат щелочного металла. Например, карбонат щелочного металла может представлять собой карбонат калия.

[0080] Карбонат щелочного металла может присутствовать в реакционной среде в количестве от примерно 1 эквивалента до примерно 10 эквивалентов в расчете на соединение формулы II-1, II-2, II-3, II-4, II-4-1a, II-5, II-6, II-6-1a, II-7 или II-7-1a.

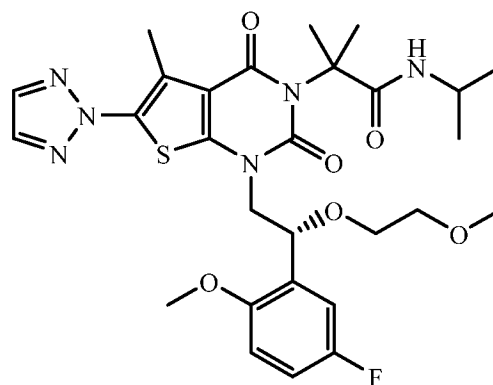
С. Мезилирование и образование простого эфира

[0081] Также в настоящей заявке предложены способы, которые подходят для получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул I-014, I-020, I-064, I-074, I-082, I-171 и I-184, как описано в настоящей заявке.

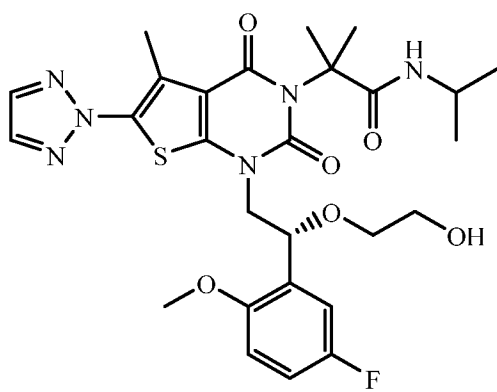
[0082] Например, в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы I-020, I-074, I-064, I-014, I-184, I-211, I-212 или I-213:



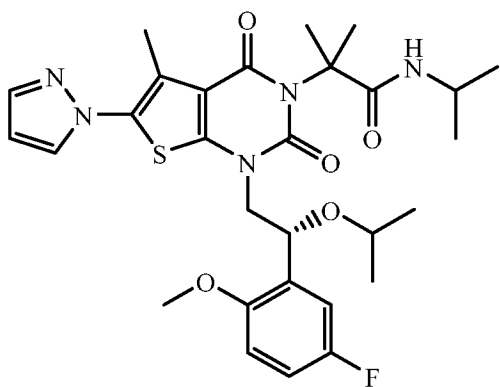
I-020



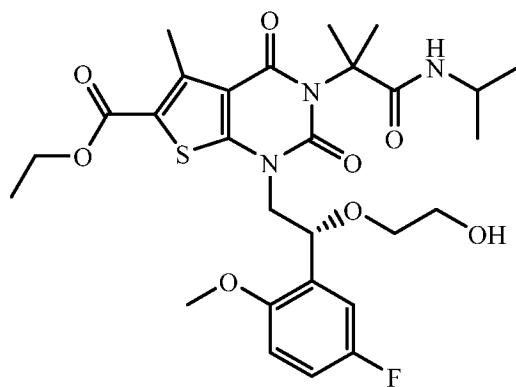
I-074



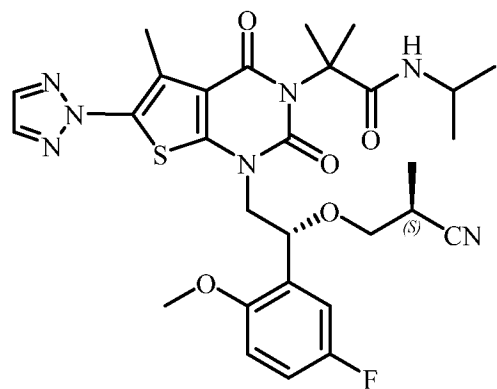
I-064



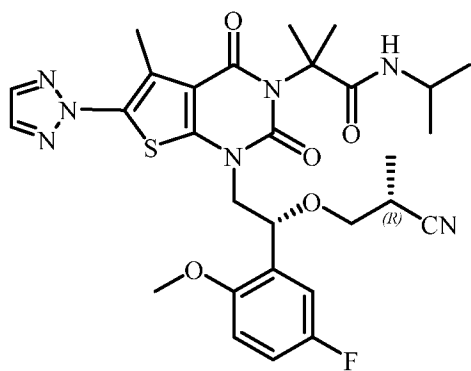
I-014



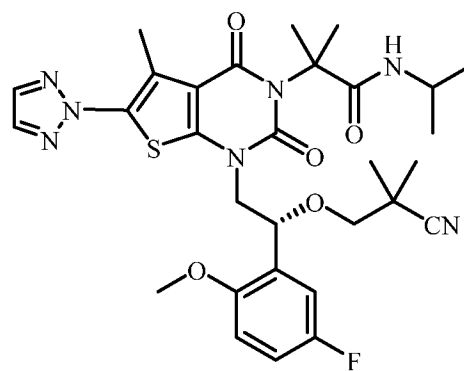
I-184



I-211

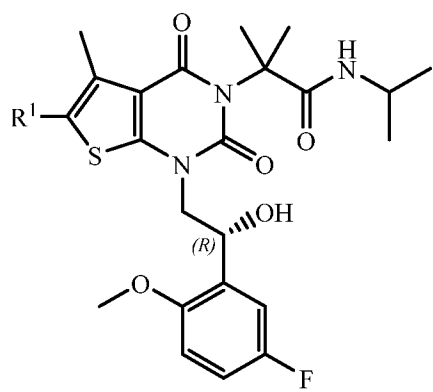


I-212



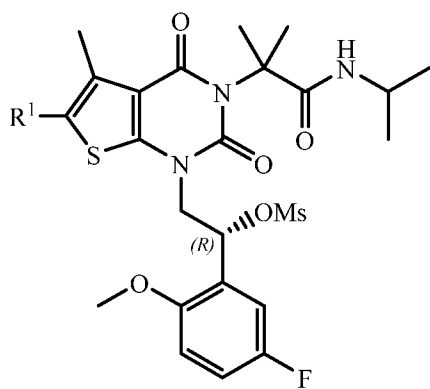
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-F**:



Формула V-5-F

или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-5-F**:



Формула VI-5-F

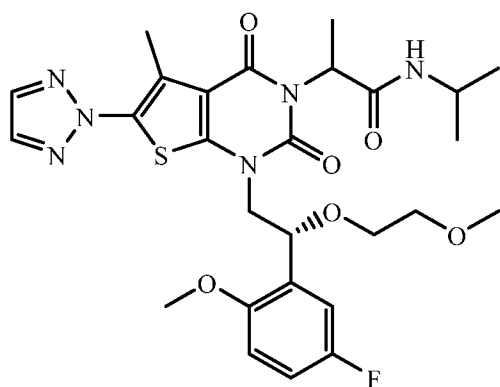
или его соли; и взаимодействие соединения или соли формулы **VI-5-F** со спиртом, выбранным из группы, состоящей из изопропанола, метоксиэтанола, этиленгликоля, (S)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила, (R)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила и 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрила, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212** или **I-213**, где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или –C(O)OCH₂CH₃.

[0083] В соединениях формул **V-5-F** и **VI-5-F** R¹ может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R¹ может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R¹ может представлять собой –C(O)OCH₂CH₃.

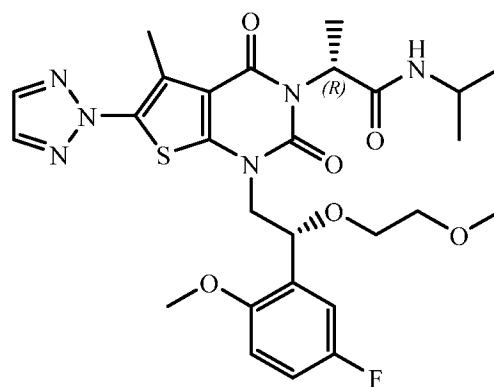
[0084] Соединение или соль формулы **VI-5-F** может взаимодействовать с изопропанолом. Альтернативно, соединение или соль формулы **VI-5-F** может взаимодействовать с метоксиэтанолом. В качестве другой альтернативы, соединение или соль формулы **VI-5-F** может взаимодействовать с этиленгликолем. В качестве другой

альтернативы, соединение или соль **VI-5-F** может взаимодействовать с (S)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрилом. Альтернативно, соединение или соль **VI-5-F** может взаимодействовать с (R)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрилом. В качестве другой альтернативы, соединение или соль **VI-5-F** может взаимодействовать с 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрилом.

[0085] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-082** или **I-171**:



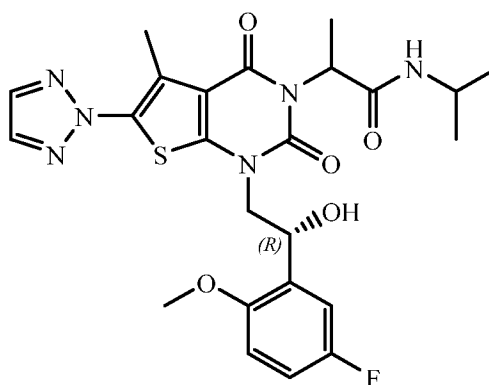
I-082



I-171

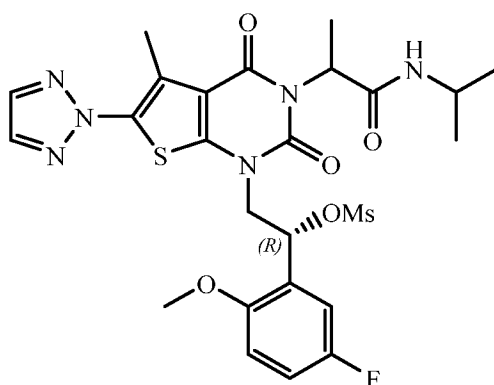
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-6-T-F**:



Формула V-6-T-F

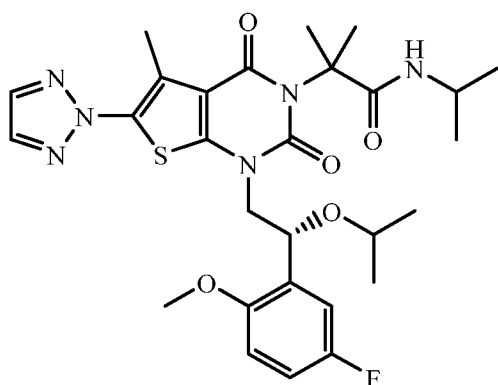
или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-6-T-F**:



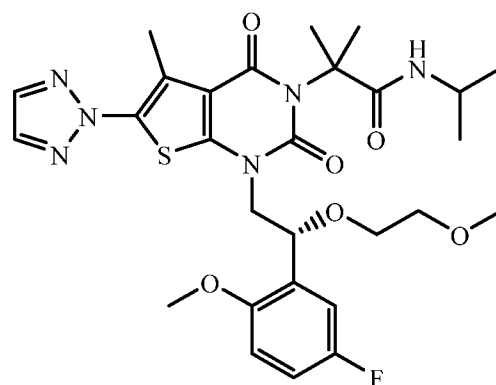
Формула VI-6-T-F

или его соли; взаимодействие соединения или соли формулы **VI-6-T-F** с метоксиэтанолом с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-082**; и отделение соединения или соли формулы **I-082** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-171**.

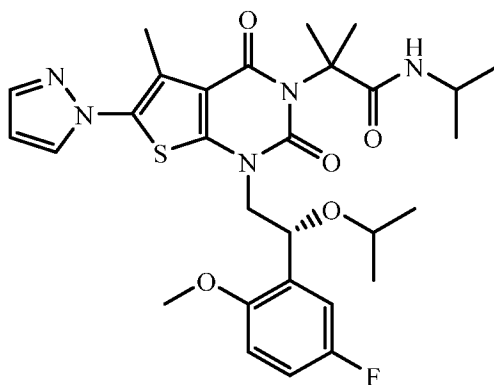
[0086] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** или **I-213**:



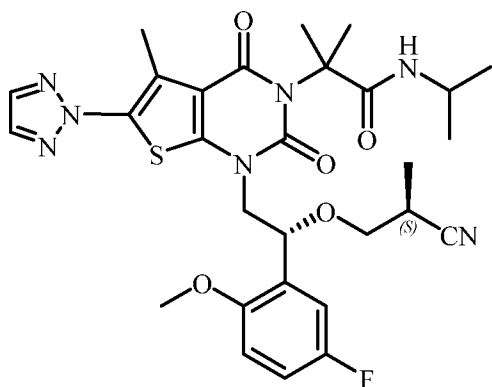
I-020



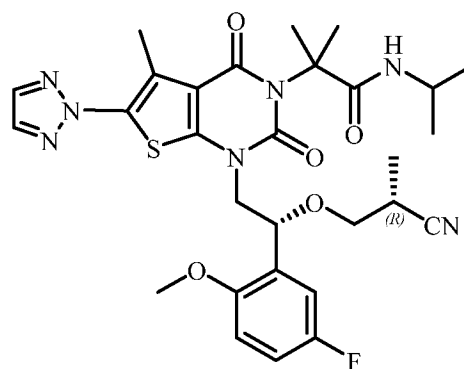
I-074



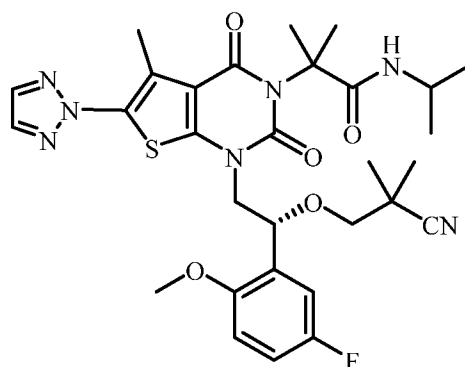
I-014



I-211

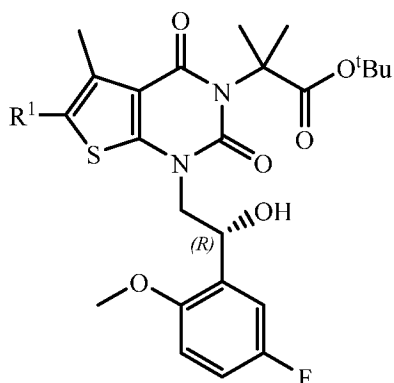


I-212



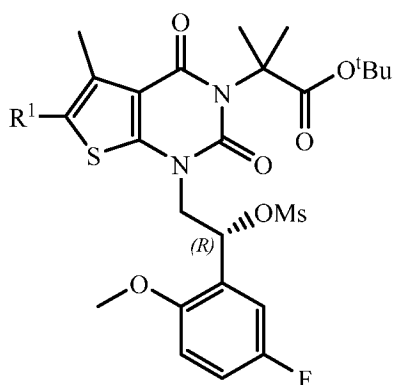
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-F**:



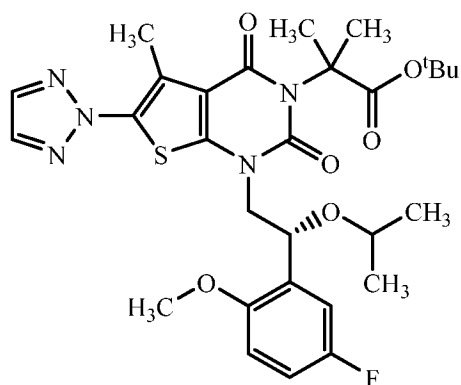
Формула V-1-F

или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-1-F**:

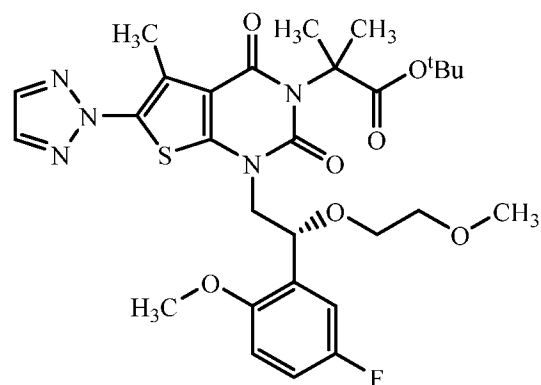


Формула VI-1-F

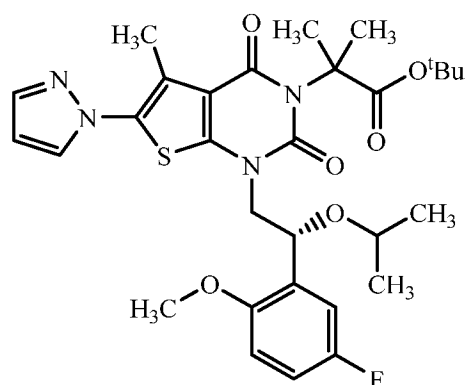
или его соли; взаимодействие соединения или соли формулы **VI-1-F** со спиртом, выбранным из группы, состоящей из изопропанола, метоксиэтанола, (S)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила, (R)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила и 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрила, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-T-F-1**, **VII-1-T-F-2**, **VII-1-P-F-1**, **VII-1-T-F-3**, **VII-1-T-F-4** или **VII-1-T-F-5**:



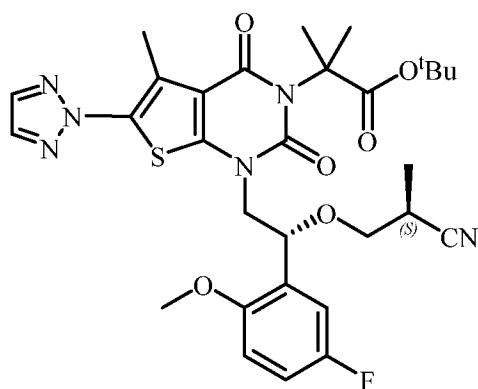
VII-1-T-F-1



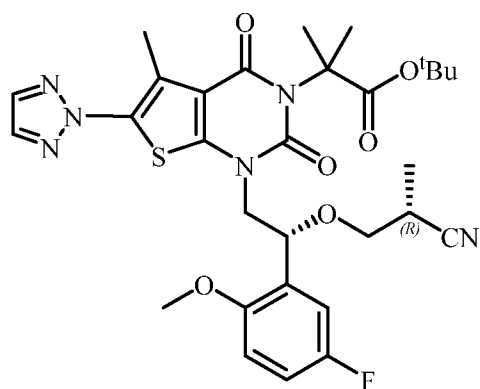
VII-1-T-F-2



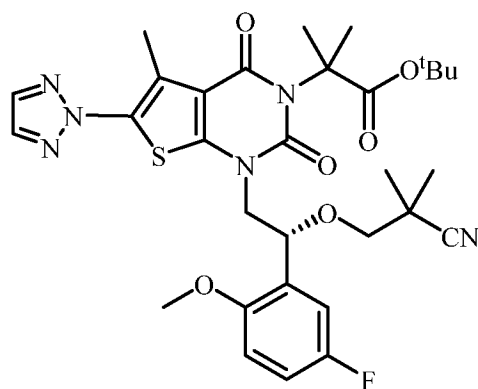
VII-1-P-F-1



VII-1-T-F-3

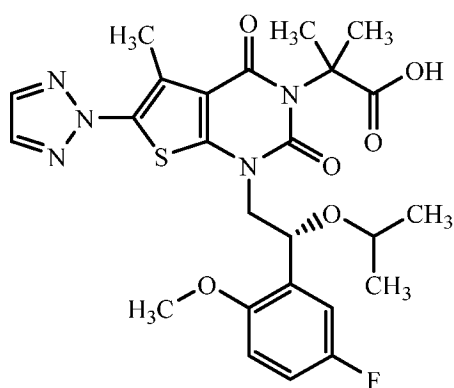


VII-1-T-F-4

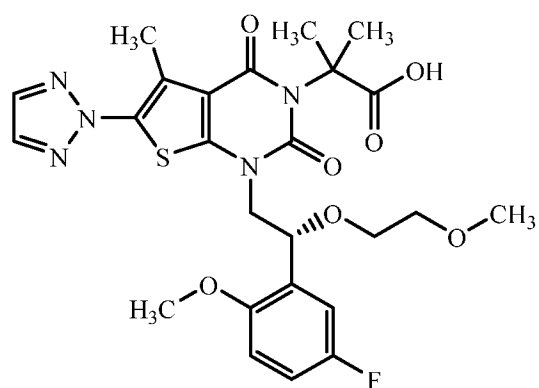


VII-1-T-F-5

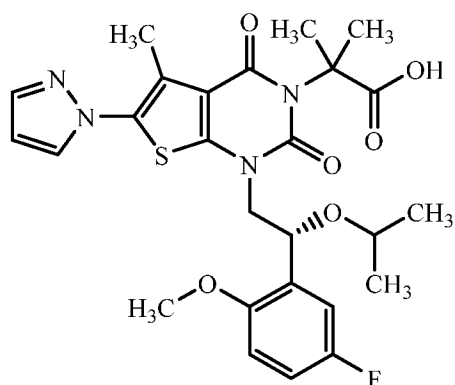
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-T-F-1**, **VII-1-T-F-2**, **VII-1-P-F-1**, **VII-1-T-F-3**, **VII-1-T-F-4** или **VII-1-T-F-5** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-1-T-F-1**, **VIII-1-T-F-2**, **VIII-1-P-F-1**, **VIII-1-T-F-3**, **VIII-1-T-F-4** или **VIII-1-T-F-5**:



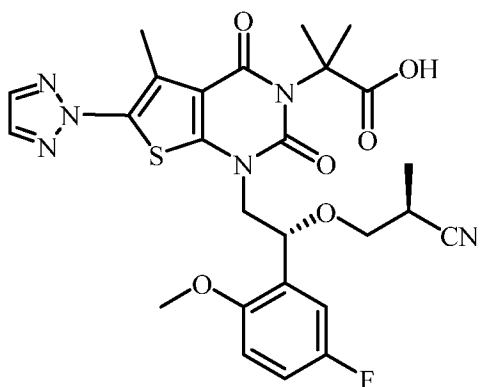
VIII-1-T-F-1



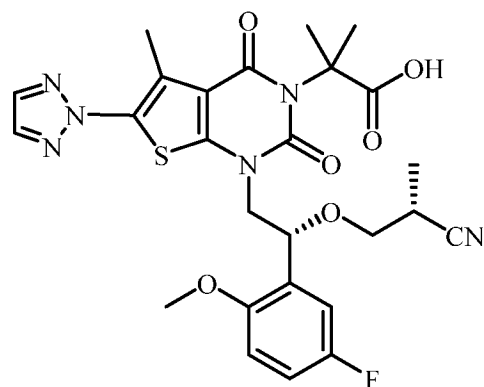
VIII-1-T-F-2



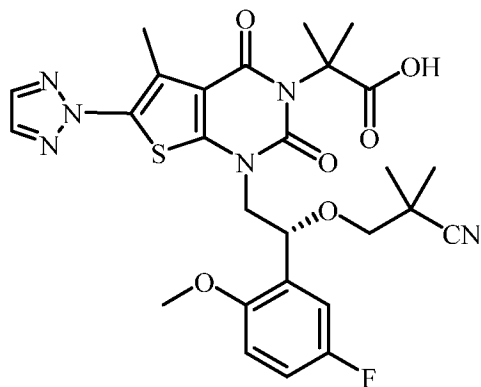
VIII-1-P-F-1



VIII-1-T-F-3



VIII-1-T-F-4

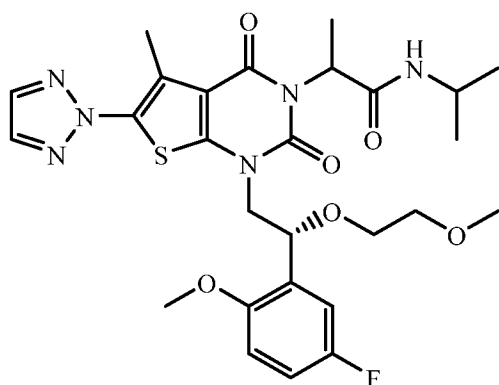


VIII-1-T-F-5

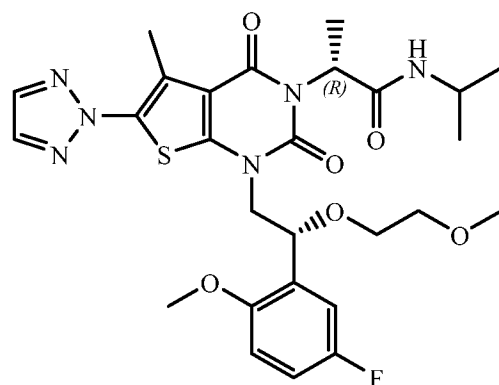
или ее соли; и получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212**, **I-213**; где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или 1-пиразолил.

[0087] В соединениях формул **V-1-F** и **VI-1-F** R¹ может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R¹ может представлять собой 1-пиразолил.

[0088] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-082** или **I-171**:

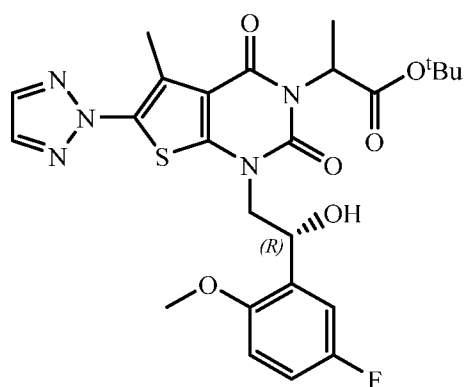


I-082



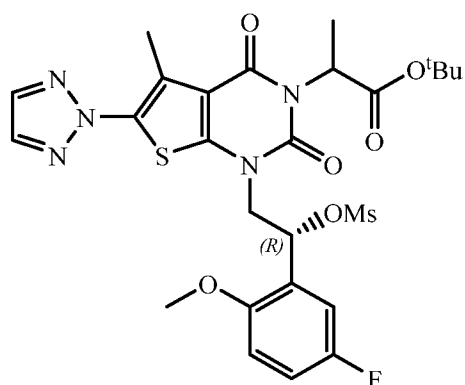
I-171

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-T-F**:



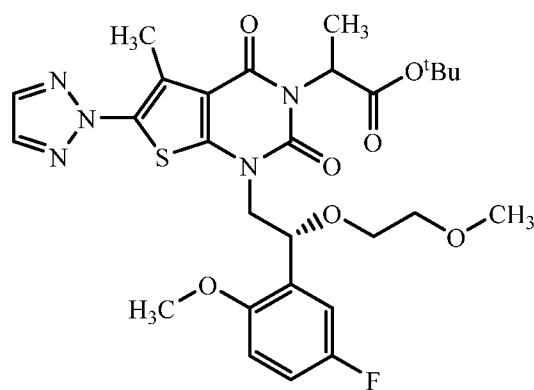
Формула V-2-T-F

или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-2-T-F**:



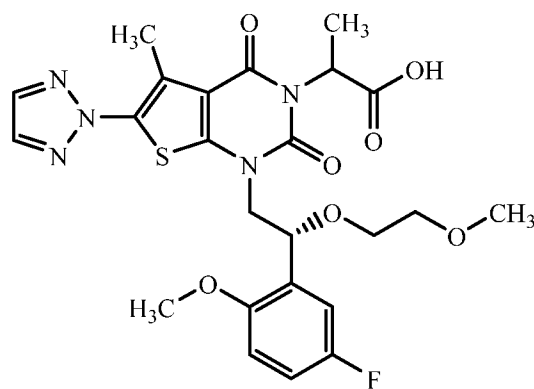
Формула VI-2-T-F

или его соли; взаимодействие соединения или соли формулы **VI-2-T-F** с метоксиэтанолом с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-2-T-F-2**:



VII-2-T-F-2

или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-2-T-F-2** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-2-T-F-2**:

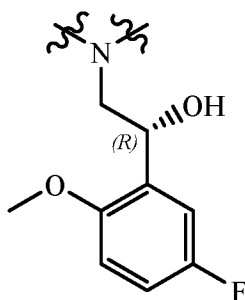


VIII-2-T-F-2

или ее соли; получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-082**; и отделение соединения или соли формулы **I-082** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-171**.

[0089] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-171**, **I-184**, **I-211**, **I-212** и **I-213**, как описано выше, основание в зоне мезилирования представляет собой основание на основе пиридина. Основание на основе пиридина может представлять собой замещенный пиридин. Например, замещенный пиридин может представлять собой 2,6-лутидин. Альтернативно, замещенный пиридин может представлять собой 2,4,6-коллидин.

[0090] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-171**, **I-184**, **I-211**, **I-212** и **I-213**, как описано выше, стереохимия фрагмента



в соединении, обогащенном одним стереоизомером, формулы **V-1-F**, **V-2-T-F**, **V-2-T-F-1a**, **V-5-F**, **V-6-T-F**, **V-6-T-F-1a** остается по существу такой же, как в соединении, обогащенном одним стереоизомером, формулы **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-184**, **I-082**, **I-171**, **I-211**, **I-212** или **I-213**.

[0091] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-171**, **I-184**, **I-211**, **I-212** и **I-213**, как описано выше, кислота в зоне снятия защиты выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты и серной кислоты. Например, кислота в зоне снятия защиты может включать муравьиную кислоту или серную кислоту.

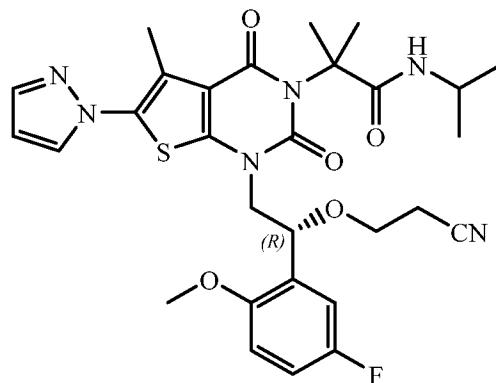
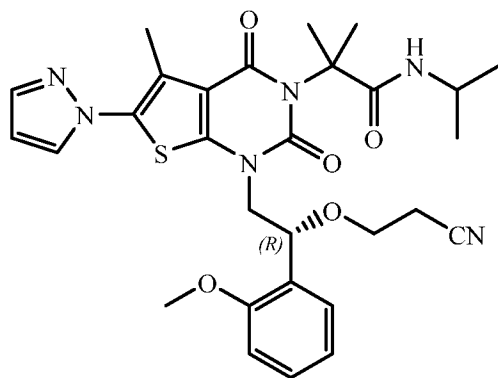
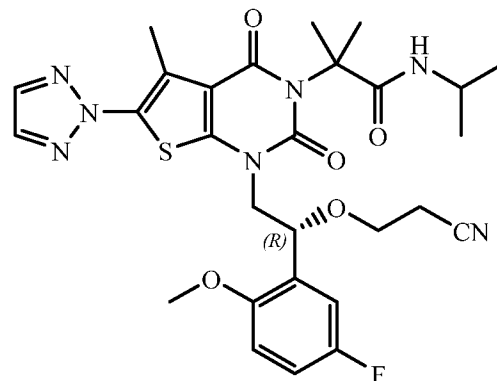
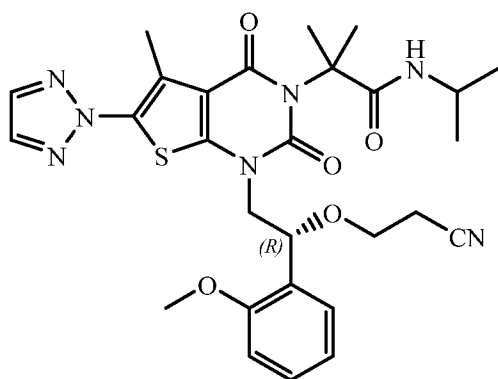
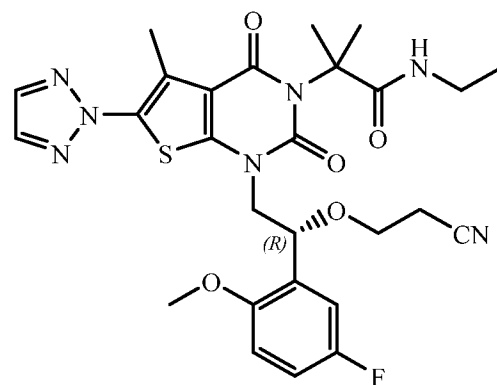
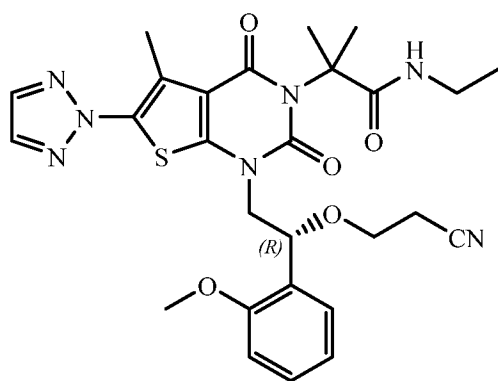
[0092] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-014**, **I-020**, **I-064**, **I-074**, **I-082**, **I-171**, **I-184**, **I-211**, **I-212** и **I-213**, как описано выше, амид получают в присутствии реагента амидного сочетания в реакционной среде. В качестве неограничивающего примера, реагент амидного сочетания может быть выбран из группы, состоящей из (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), 3-(диэтоксифосфориллокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (DEPBT), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC), *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (DIC), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфата (HATU), 3-[бис(диметиламино)метилиумил]-3H-бензотриазол-1-оксида гексафторфосфата (HBTU), 3-гидрокситриазоло[4,5-*b*]пиридина (HOAt), (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyAOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP) и пропилфосфонового ангидрида (T3P). Например, реагент амидного сочетания может представлять собой HATU или T3P.

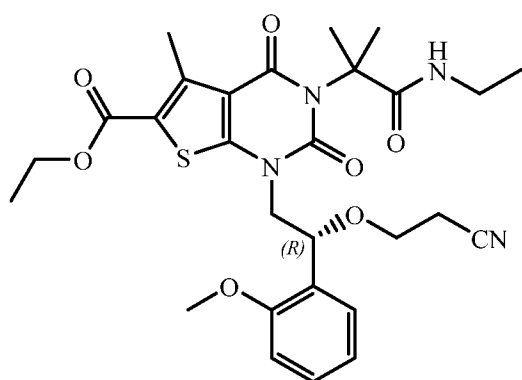
[0093] Альтернативно, амид можно получать путем превращения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VIII-1-T-F-1**, **VIII-1-T-F-2**, **VIII-1-P-F-1** или **VIII-2-T-F-2** в соответствующий хлорангидрид кислоты и взаимодействия хлорангидрида кислоты с изопропиламином. Превращение галогенангидридов кислот в амиды хорошо известно в данной области техники (см. R. C. Larock *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, VCH, New York, 1989, p 979).

D. Реакция присоединения по Михаэлю и образование простого эфира

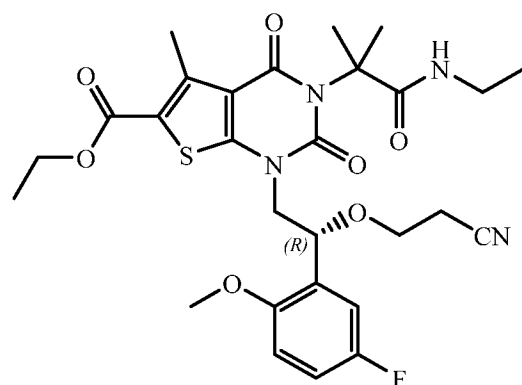
[0094] Также в настоящей заявке предложены способы, которые подходят для получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул **I-095**, **I-181**, **I-191**, **I-192**, **I-193**, **I-205**, **I-206**, **I-208**, **I-211**, **I-212**, **I-213**, **I-220**, **I-229**, **I-231**, **I-233**, **I-234**, **I-258**, **I-259**, **I-262**, **I-263** и **I-285**, как описано в настоящей заявке.

[0095] Например, в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** или **I-181**:

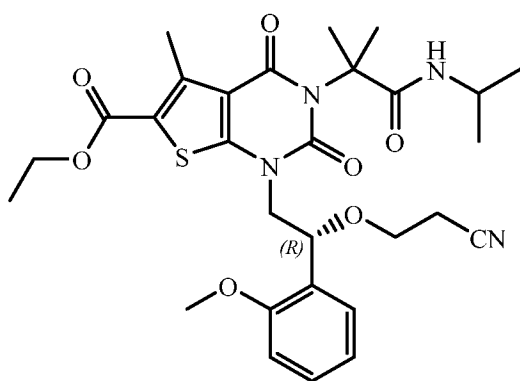




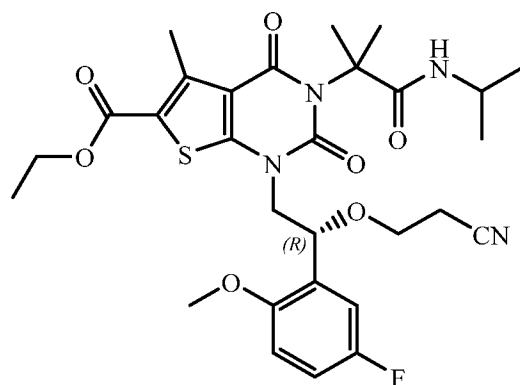
I-234



I-231

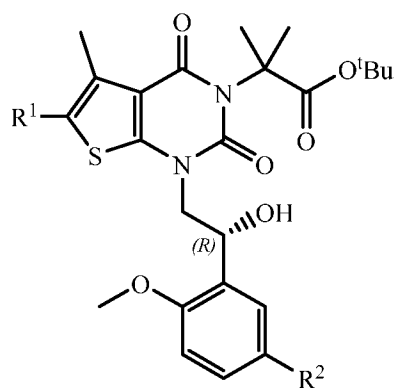


I-233



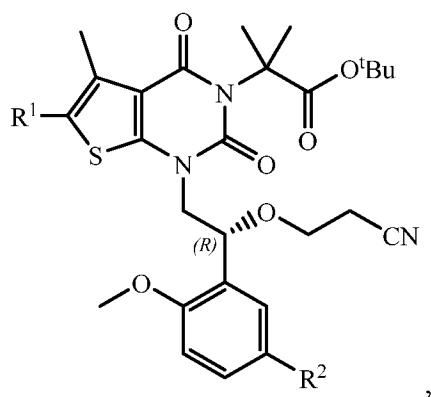
I-181

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1**:



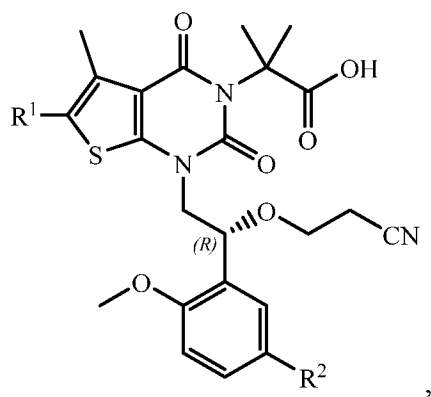
Формула V-1

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-4**:



Формула VII-1-4

или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-4** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-4**:



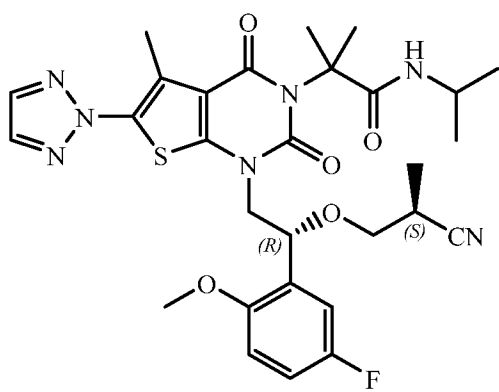
Формула VIII-1-4

или ее соли; и получение амида с применением амина, выбранного из группы, состоящей из этиленамина и изопропиламина, в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** или **I-181**; где R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или -C(O)OCH₂CH₃; и R² представляет собой водород или F.

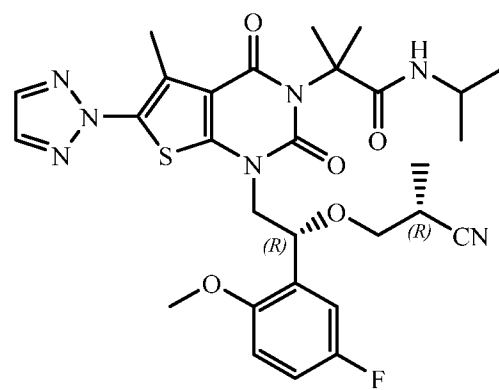
[0096] В соединениях формул **V-1**, **VII-1-4** и **VIII-1-4** R¹ может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R¹ может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R¹ может представлять собой -C(O)OCH₂CH₃.

[0097] В соединениях формул **V-1**, **VII-1-4** и **VIII-1-4** R² может представлять собой водород. Альтернативно, R² может представлять собой F.

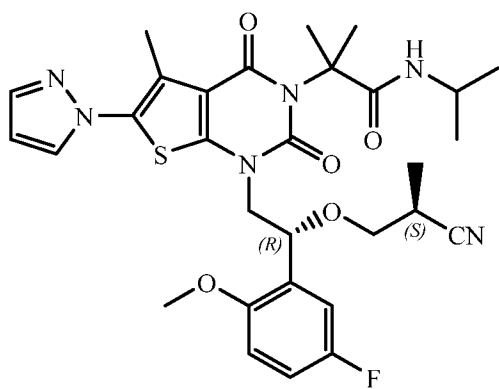
[0098] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** или **I-213**:



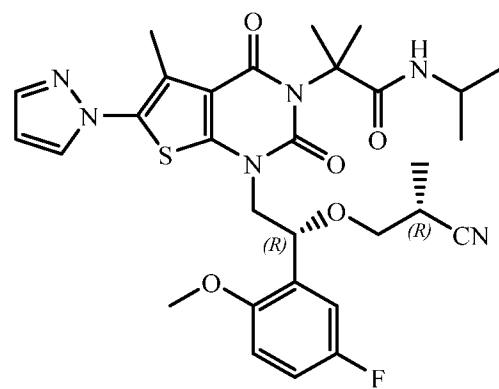
I-211



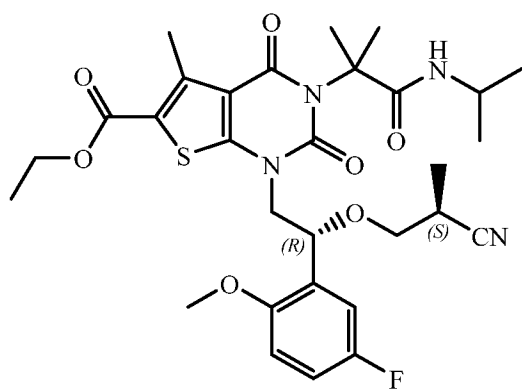
I-212



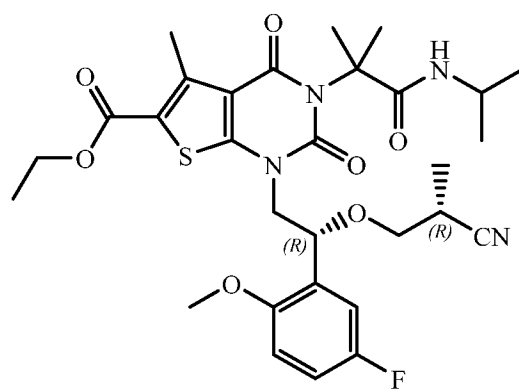
I-262



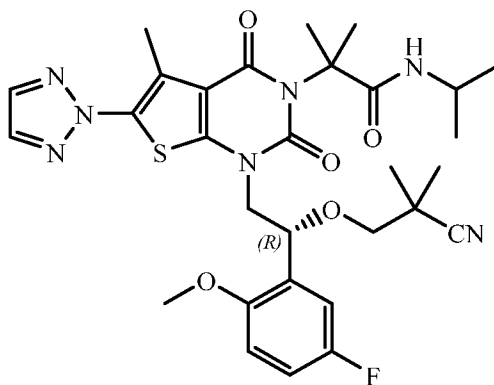
I-263



I-258

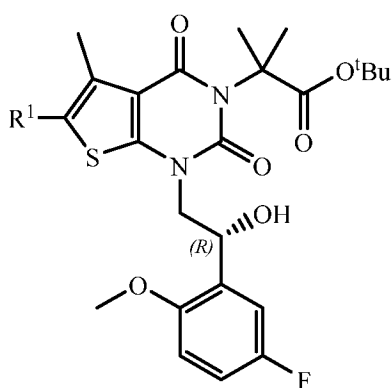


I-259



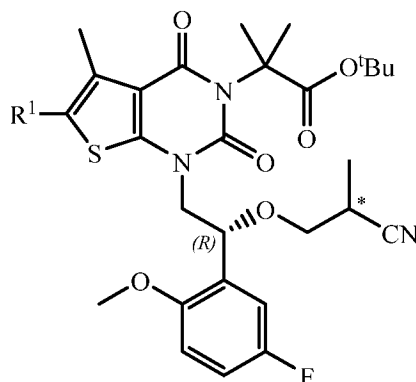
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-F**:



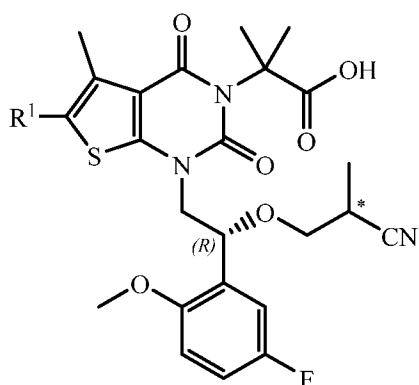
Формула V-1-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-F-5**:



Формула VII-1-F-5

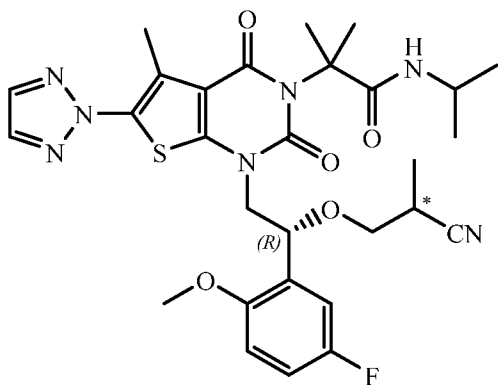
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-F-5** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-F-5**:



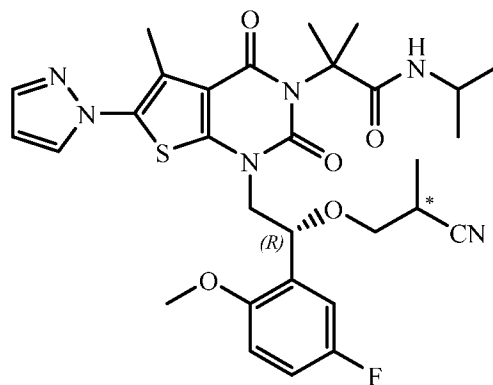
Формула VIII-1-F-5

или ее соли;

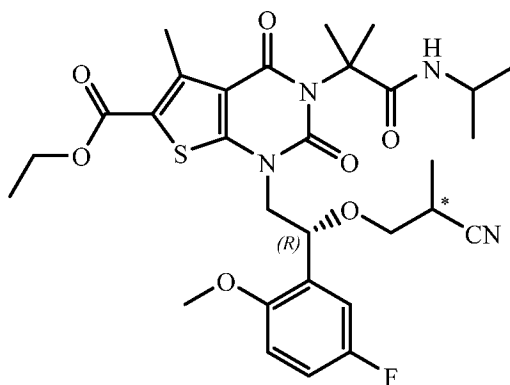
получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259**:



Формула I-211/212



Формула I-262/263

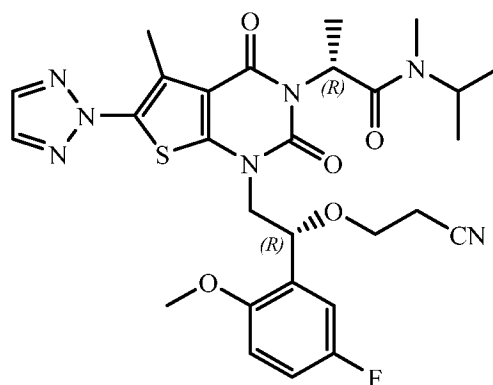


I-258/259

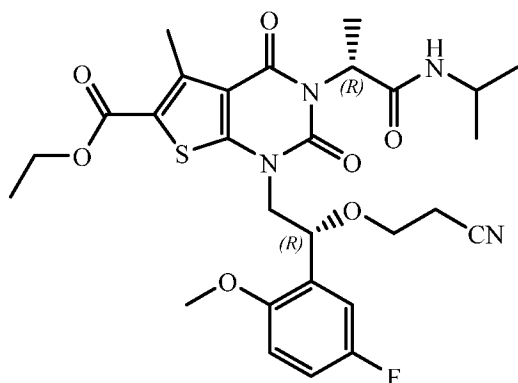
или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** или **I-259**; или взаимодействие соединения или соли формулы **I-211/212** с метилгалогенидом в присутствии основания в зоне метилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-213**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

[0099] В соединениях формул **V-1-F**, **VII-1-F-5** и **VIII-1-F-5** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R^1 может представлять собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

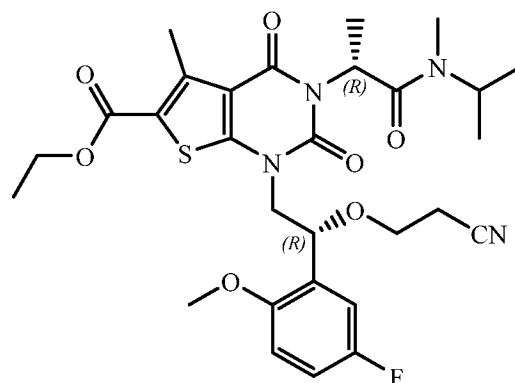
[00100] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-205**, **I-220** или **I-229**:



I-205

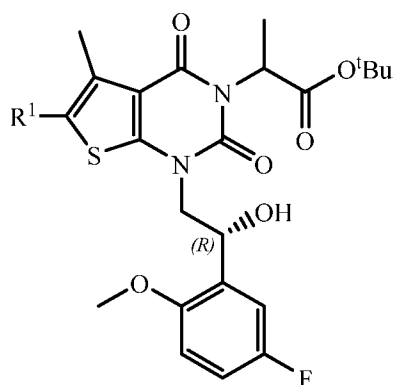


I-220



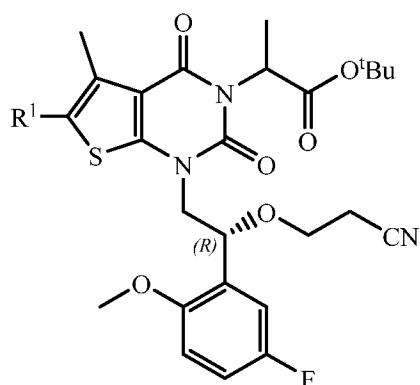
I-229

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-F**:



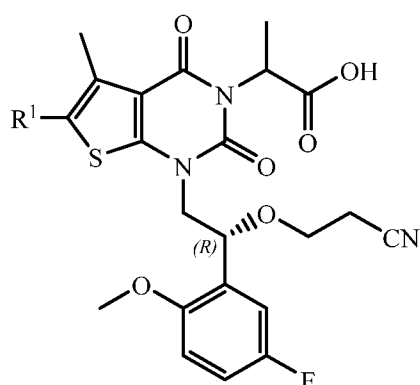
Формула V-2-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $CH_2=CHCN$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-2-F-4**:



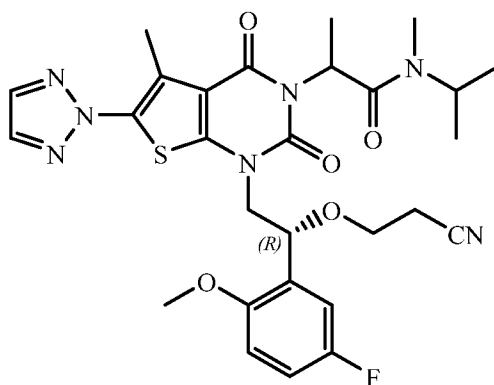
Формула VII-2-F-4

или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-2-F-4** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-2-F-4**:

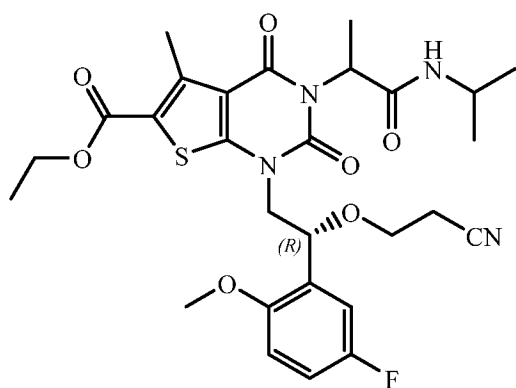


Формула VIII-2-F-4

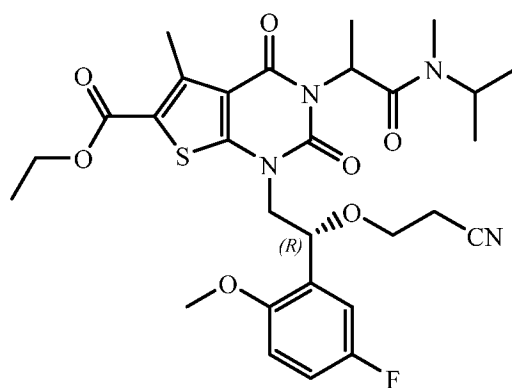
или ее соли; получение амида с применением амина, выбранного из группы, состоящей из изопропиламина и *N*-метилизопропиламина, в зоне получения амида с получением таким образом соединения формулы **I-205-RR/RS**, **I-220-RR/RS** или **I-229-RR/RS**:



I-205-RR/RS



I-220-RR/RS

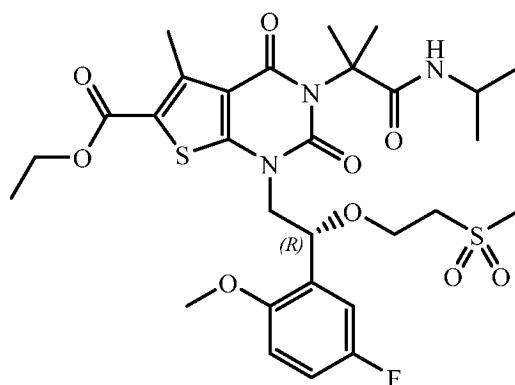


I-229-RR/RS

или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-205-RR/RS**, **I-220-RR/RS** или **I-229-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-205**, **I-220** или **I-229**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

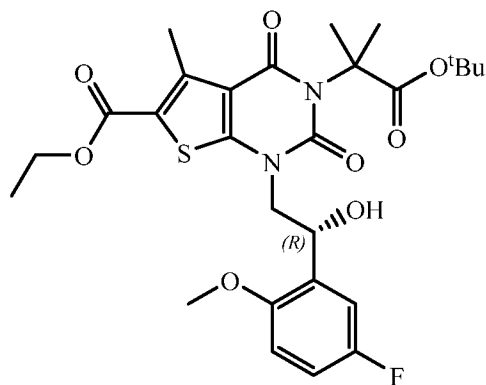
[00101] В соединениях формул **V-2-F**, **VII-2-F-4** и **VIII-2-F-4** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

[00102] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-285**:



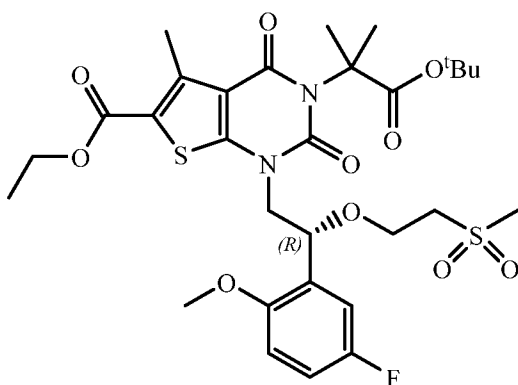
I-285

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-E-F**:



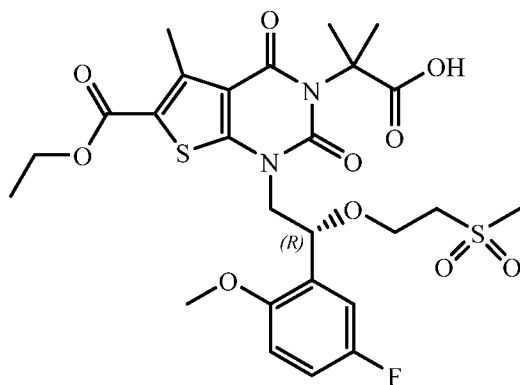
Формула V-1-E-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-E-F-6**:



Формула VII-1-E-F-6

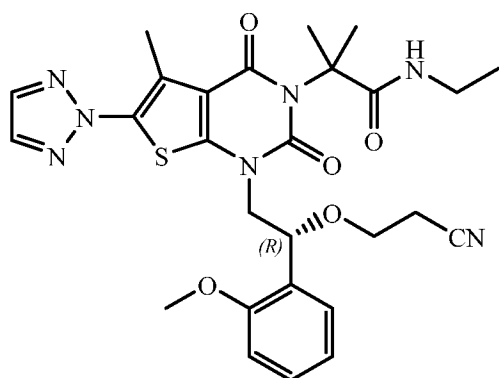
или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-E-F-6** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-E-F-6**:



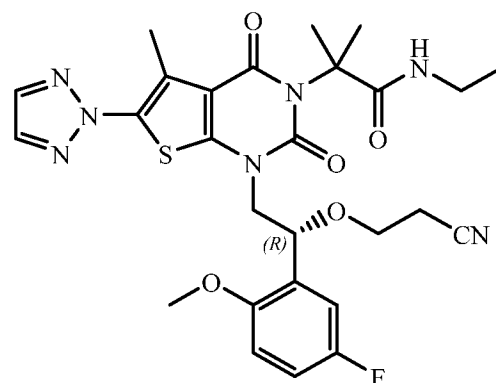
Формула VIII-1-E-F-6

или ее соли; и получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-285**.

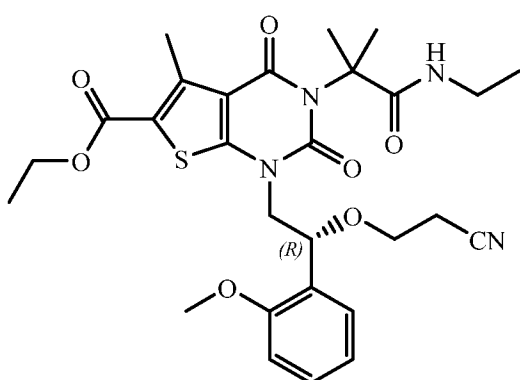
[00103] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-208**, **I-206**, **I-234** или **I-231**:



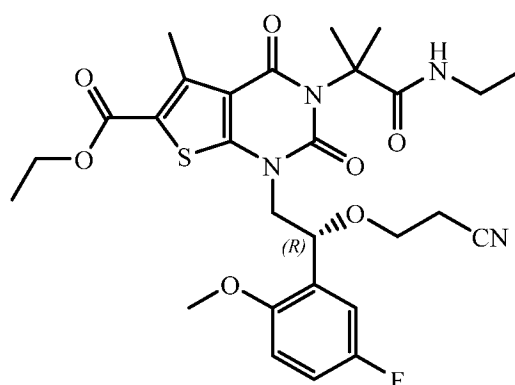
I-208



I-206

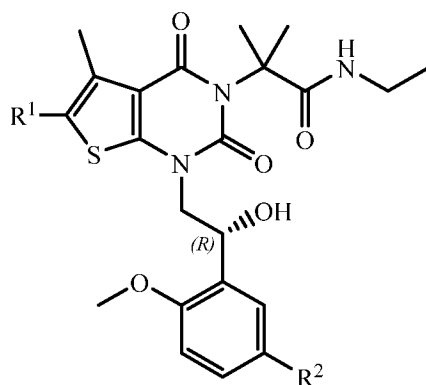


I-234



I-231

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3**:



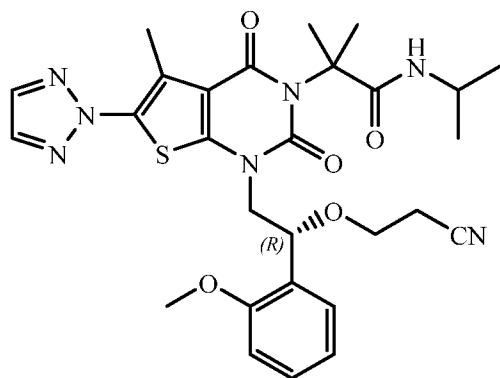
Формула V-3

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-208**, **I-206**, **I-234** или **I-231**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

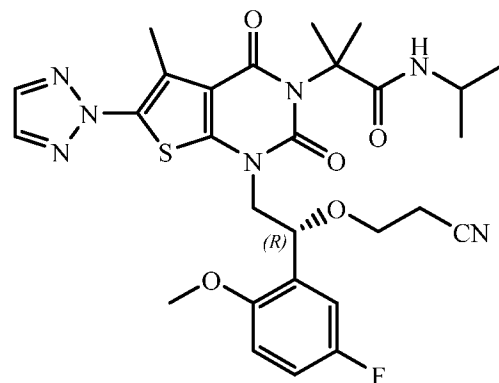
[00104] В соединениях формулы **V-3** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

[00105] В соединениях формулы **V-3** R^2 может представлять собой водород. Альтернативно, R^2 может представлять собой F.

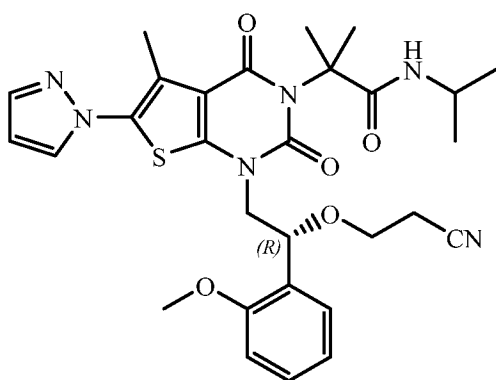
[00106] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-233** или **I-181**:



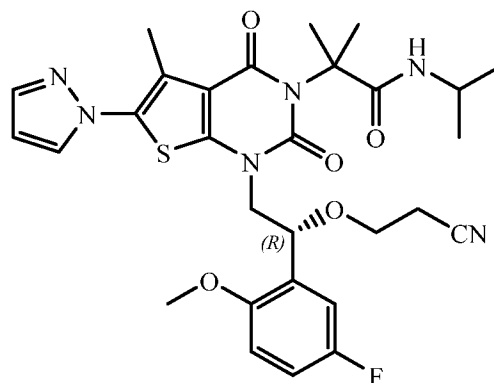
I-193



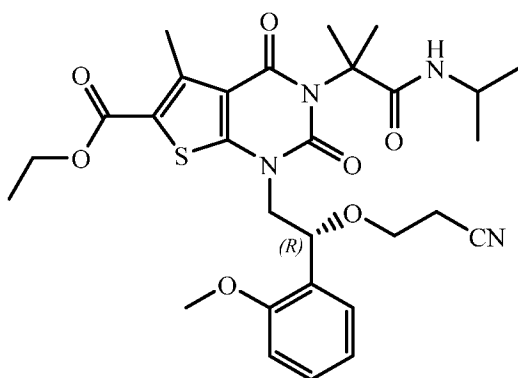
I-095



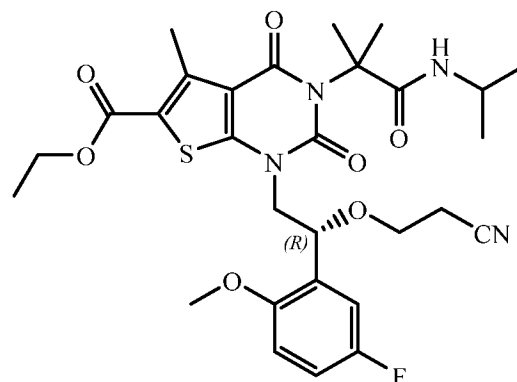
I-192



I-191

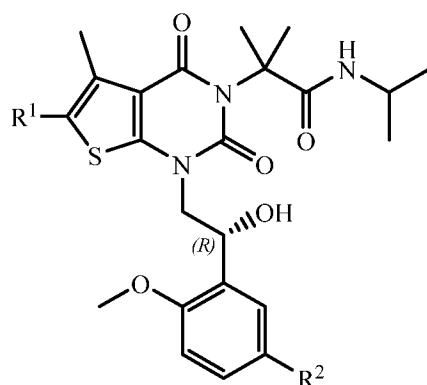


I-233



I-181

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5**:



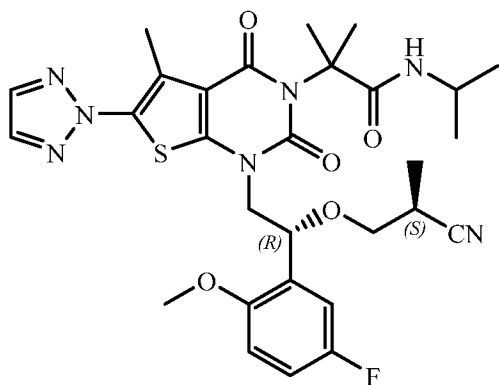
Формула V-5

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-233** или **I-181**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; и R^2 представляет собой водород или F.

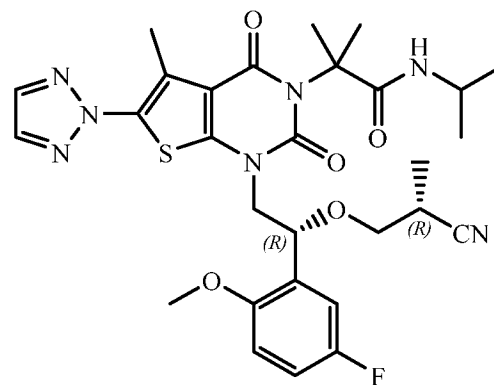
[00107] В соединениях формулы **V-5** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R^1 может представлять собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[00108] В соединениях формулы **V-5** R^2 может представлять собой водород. Альтернативно, R^2 может представлять собой F.

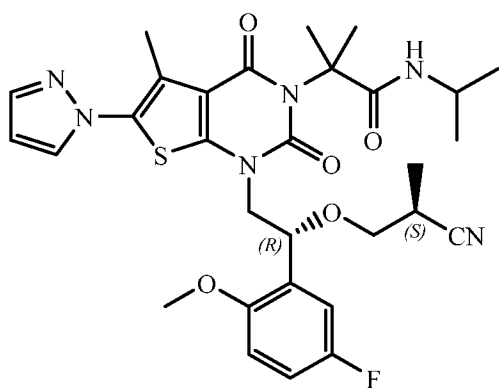
[00109] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** или **I-213**:



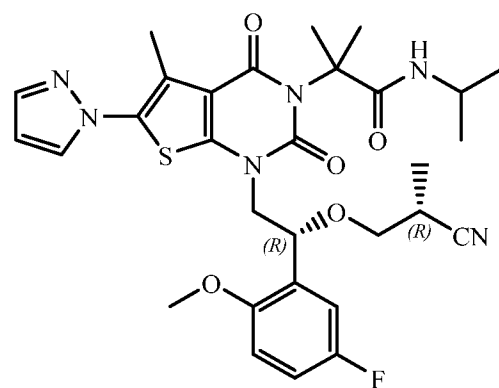
I-211



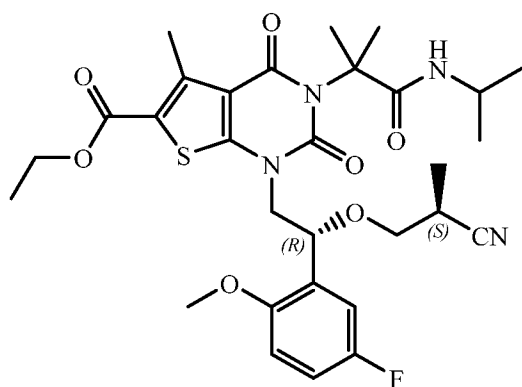
I-212



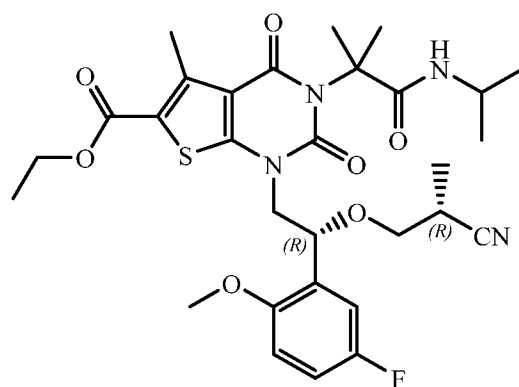
I-262



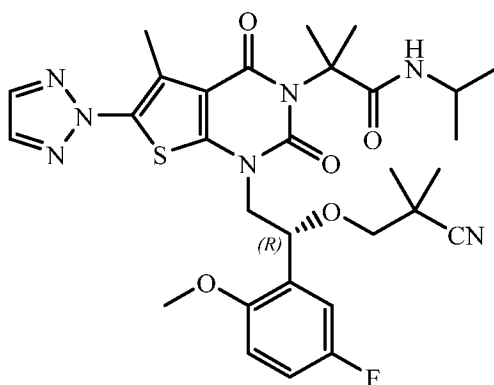
I-263



I-258

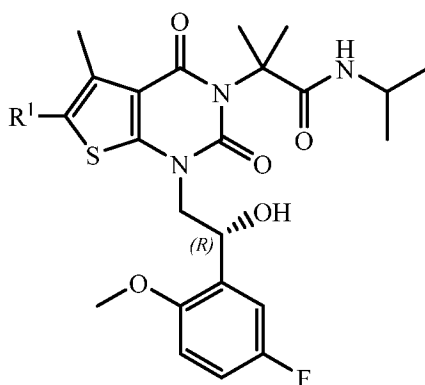


I-259



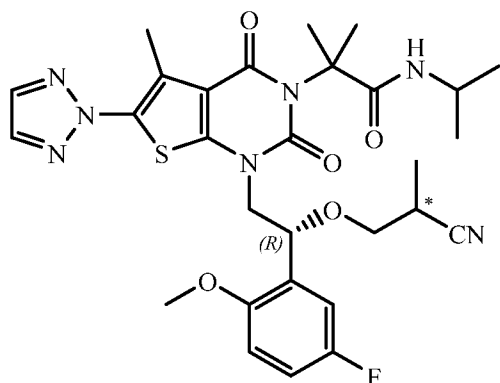
I-213

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-F**:

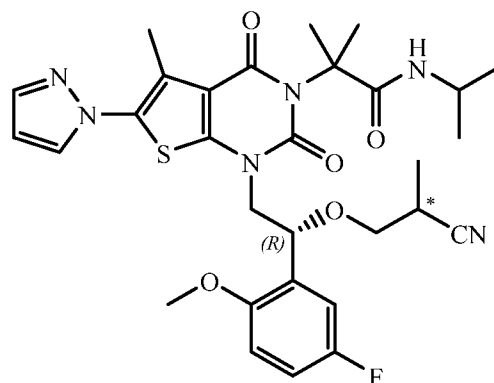


Формула V-5-F

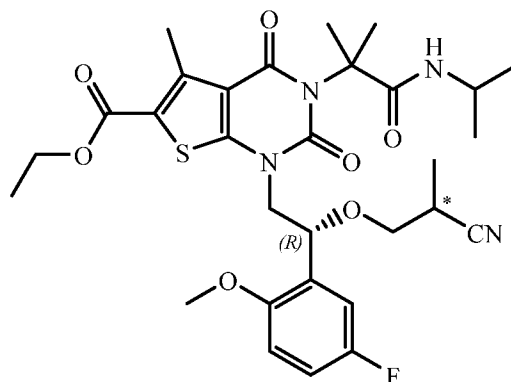
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259**:



Формула I-211/212



Формула I-262/263

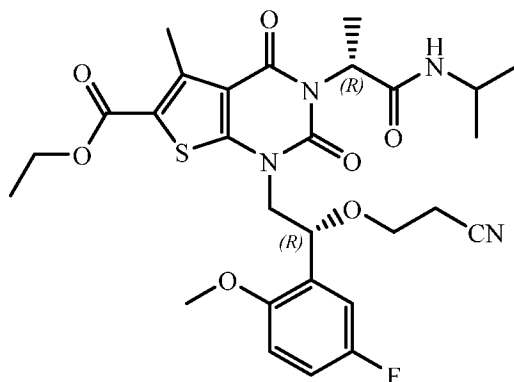


I-258/259

или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** или **I-259**; или взаимодействие соединения или соли формулы **I-211/212** с метилгалогенидом в присутствии основания в зоне метилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-213**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

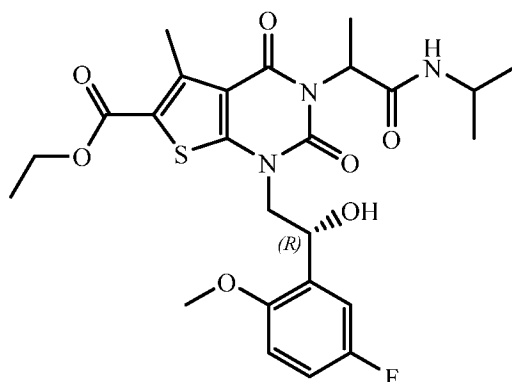
[00110] В соединениях формулы **V-5-F** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой 1-пиразолил. В качестве другой альтернативы, R^1 может представлять собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[00111] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-220**:



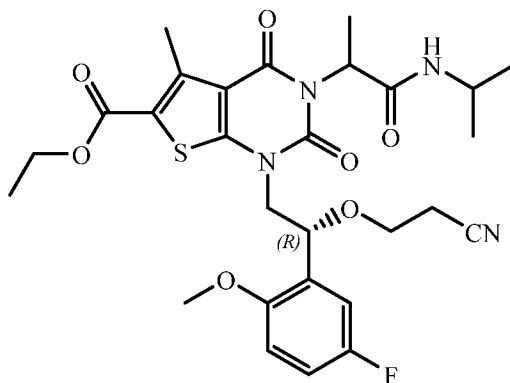
I-220

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-6-E-F**:



Формула V-6-E-F

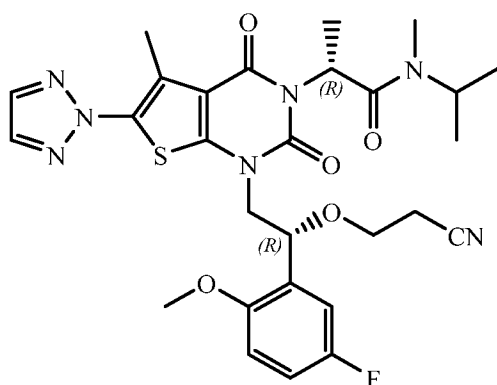
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-220-RR/RS**:



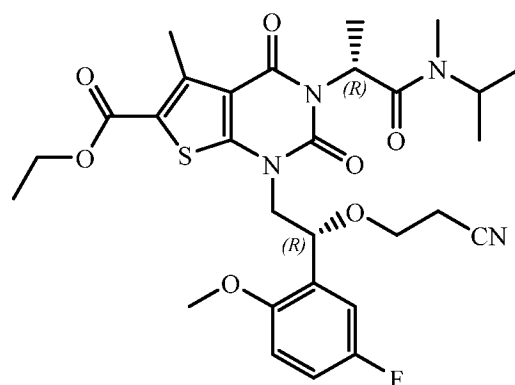
I-220-RR/RS

или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-220-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-220**.

[00112] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-205** или **I-229**:

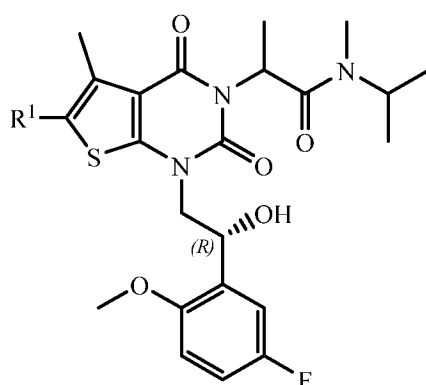


I-205



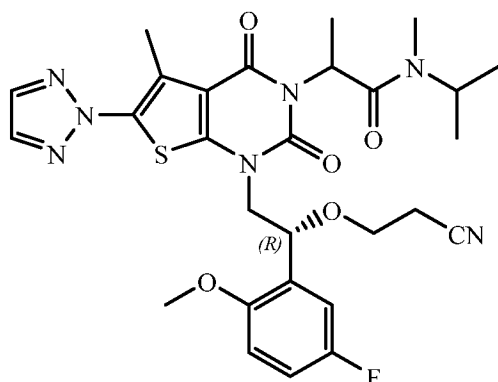
I-229

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-7-F**:

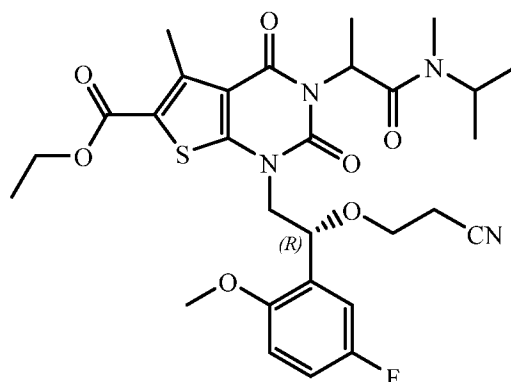


Формула V-7-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-205-RR/RS** или **I-229-RR/RS**:



I-205-RR/RS

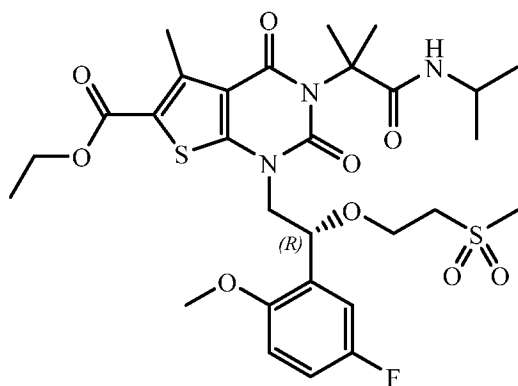


I-229-RR/RS

или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-205-RR/RS** или **I-229-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-205** или **I-229**; где R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

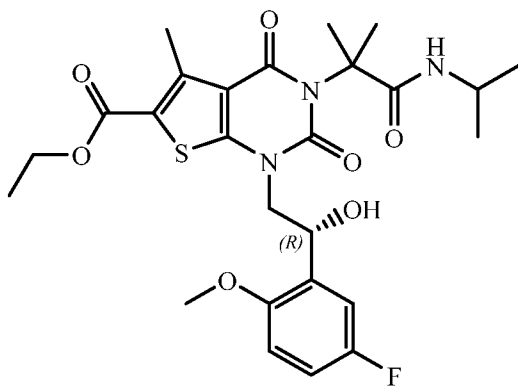
[00113] В соединениях формулы **V-7-F** R^1 может представлять собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил. Альтернативно, R^1 может представлять собой $-C(O)OCH_2CH_3$.

[00114] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-285**:



I-285

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-E-F**:



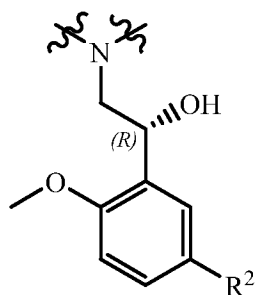
Формула V-5-E-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $CH_2=CHSO_2CH_3$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-285**.

[00115] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-095**, **I-181**, **I-191**, **I-192**, **I-193**, **I-205**, **I-206**, **I-208**, **I-211**, **I-212**, **I-213**, **I-220**, **I-229**, **I-231**, **I-233**, **I-234**, **I-258**, **I-259**, **I-262**, **I-263** и **I-285**, как описано выше, основание в зоне реакции присоединения по Михаэлю представляет собой гидроксид щелочного металла или гидроксид четвертичного аммония. В некоторых вариантах реализации гидроксид щелочного металла выбран из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия и гидроксида лития. Например, гидроксид щелочного металла может представлять собой гидроксид калия.

[00116] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263** и **I-285**, как описано выше, основание присутствует в реакционной среде в количестве не более 1,0 эквивалента в расчете на соединение формулы **V-1, V-1-F, V-2-F, V-1-E-F, V-3, V-5, V-5-F, V-6-E-F, V-7-F** или **V-5-E-F**. Например, основание может присутствовать в реакционной среде в количестве от примерно 0,05 эквивалента до примерно 0,9 эквивалента, от примерно 0,1 эквивалента до примерно 0,5 эквивалента или от примерно 0,1 эквивалента до 0,3 эквивалента в расчете на соединение формулы **V-1, V-1-F, V-2-F, V-1-E-F, V-3, V-5, V-5-F, V-6-E-F, V-7-F** или **V-5-E-F**.

[00117] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263** и **I-285**, как описано выше, стереохимия фрагмента



в соединении, обогащенном одним стереоизомером, формулы **V-1, V-1-F, V-2-F, V-1-E-F, V-3, V-5, V-5-F, V-6-E-F, V-7-F** или **V-5-E-F** остается по существу такой же, как в соединении, обогащенном одним стереоизомером, формулы **I-208, I-206, I-193, I-095, I-192, I-191, I-234, I-231, I-233, I-181, I-211, I-212, I-213, I-262, I-263, I-258, I-259, I-205, I-220, I-229** или **I-285**. R^2 может представлять собой водород или F, как описано выше.

[00118] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263** и **I-285**, как описано выше, кислота в зоне снятия защиты выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты и серной кислоты. Например, в некоторых вариантах реализации кислота в зоне снятия защиты включает муравьиную кислоту или серную кислоту.

[00119] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-095, I-181, I-191, I-192, I-193, I-205, I-206, I-208, I-211, I-212, I-213, I-220, I-229, I-231, I-233, I-234, I-258, I-259, I-262, I-263** и **I-285**, как описано выше, амид получают в

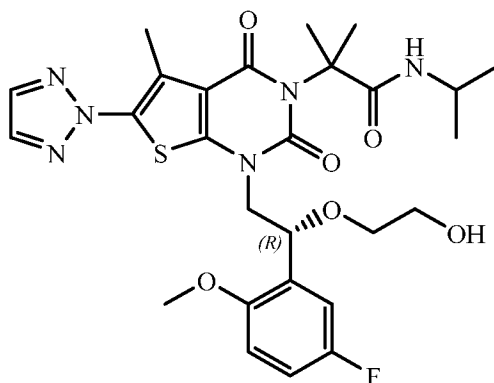
присутствии реагента амидного сочетания в реакционной среде. В качестве неограничивающего примера, реагент амидного сочетания может быть выбран из группы, состоящей из (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (DEPBT), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC), *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (DIC), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфата (HATU), 3-[бис(диметиламино)метилиумил]-3H-бензотриазол-1-оксида гексафторфосфата (HBTU), 3-гидрокситриазоло[4,5-*b*]пиридина (HOAt), (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyAOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP) и пропилфосфонового ангидрида (T3P). Например, реагент амидного сочетания может представлять собой HATU или T3P.

[00120] Альтернативно, амид получают путем превращения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VIII-1-4**, **VIII-1-F-5**, **VIII-2-F-4** или **VIII-1-E-F-6** в соответствующий хлорангидрид кислоты и взаимодействия хлорангидрида кислоты с изопропиламином.

Е. Алкилирование α -бромзамещенного сложного эфира и образование простого эфира

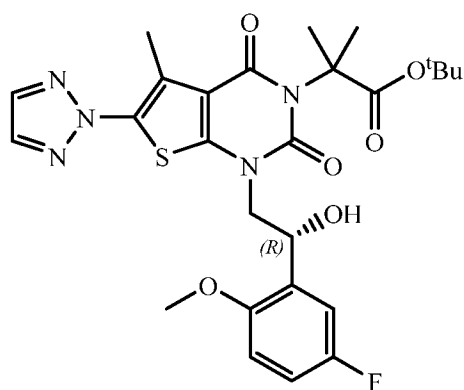
[00121] Также в настоящей заявке предложены способы, которые подходят для получения соединений, обогащенных одним стереоизомером, формул **I-064**, **I-089**, **I-090**, **I-246** и **I-251**, как описано в настоящей заявке.

[00122] Например, в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-064**:



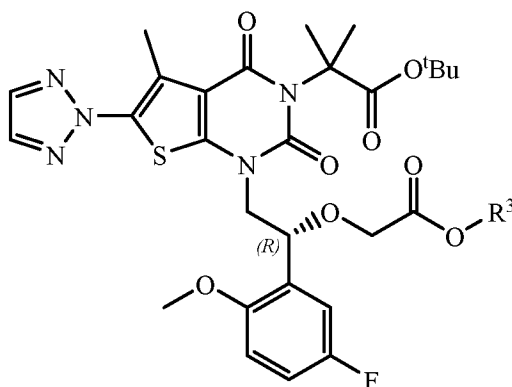
I-064

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-T-F**:



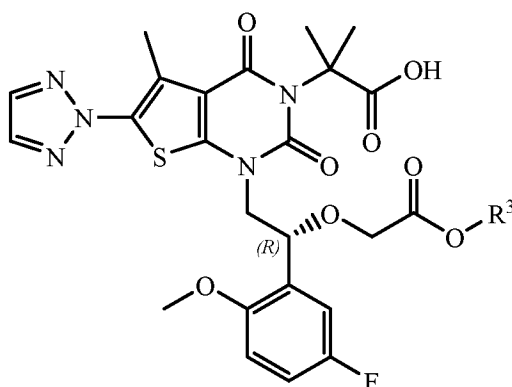
Формула V-1-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие с соединением $\text{XCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы VII-1-T-F-7:



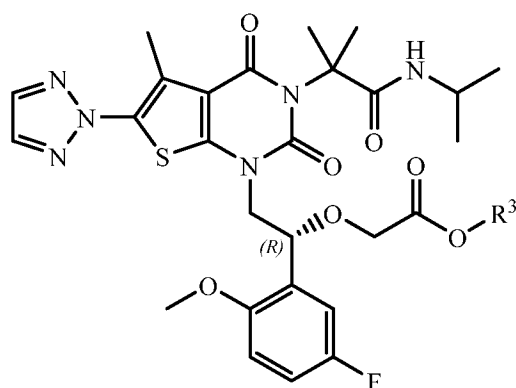
Формула VII-1-T-F-7

или его соли; обработку соединения или соли формулы VII-1-T-F-7 кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы VIII-1-T-F-7:



Формула VIII-1-T-F-7

или ее соли; получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы IX-1-T-F-7:



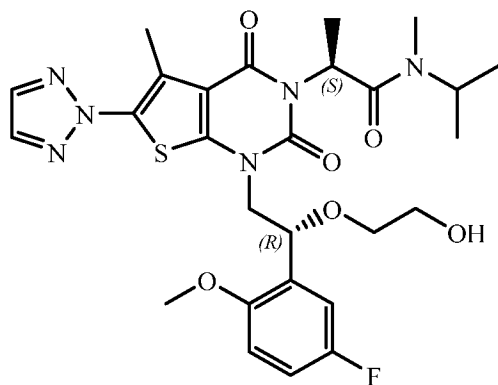
Формула IX-1-T-F-7

или его соли; и приведение соединения или соли формулы **IX-1-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-064**; где X представляет собой Cl или Br, и R^3 выбран из группы, состоящей из метила и этила.

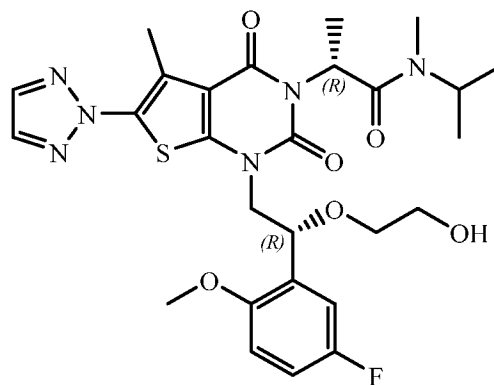
[00123] В соединении формулы $XCH_2C(O)OR^3$ X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br.

[00124] В соединениях формул $XCH_2C(O)OR^3$, **VII-1-T-F-7**, **VIII-1-T-F-7** и **IX-1-T-F-7** R^3 может представлять собой метил. Альтернативно, R^3 может представлять собой этил.

[00125] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-089** или **I-090**:

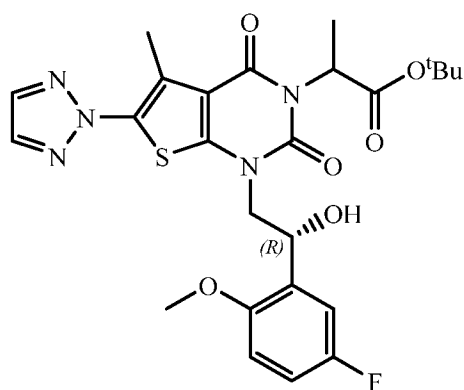


I-089



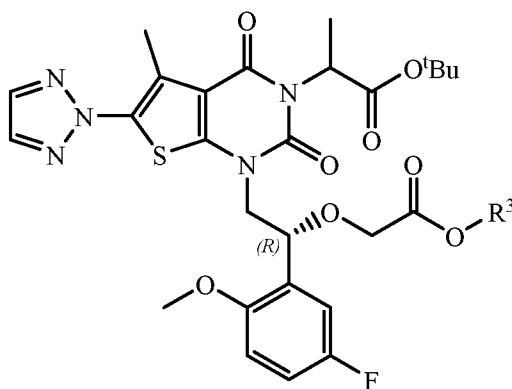
I-090

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-T-F**:



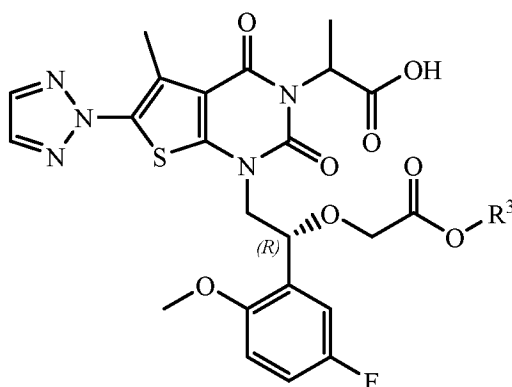
Формула V-2-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие с соединением $\text{XCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы VII-2-T-F-7:



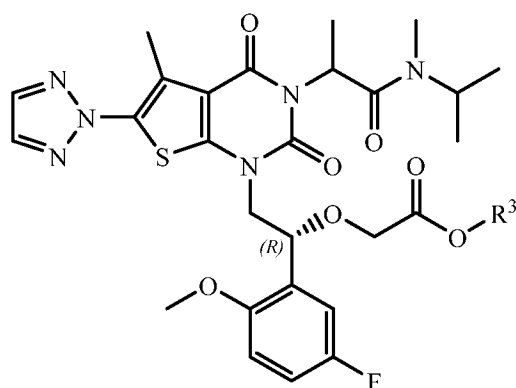
Формула VII-2-T-F-7

или его соли; обработку соединения или соли формулы VII-2-T-F-7 кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы VIII-2-T-F-7:



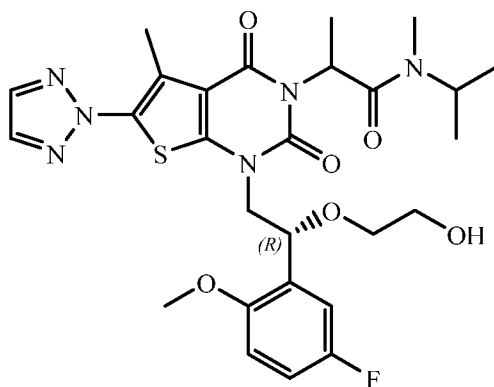
Формула VIII-2-T-F-7

или ее соли; получение амида с применением *N*-метилизопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы IX-2-T-F-7:



Формула IX-2-T-F-7

или его соли; приведение соединения или соли формулы **IX-2-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения формулы **I-089/090**:



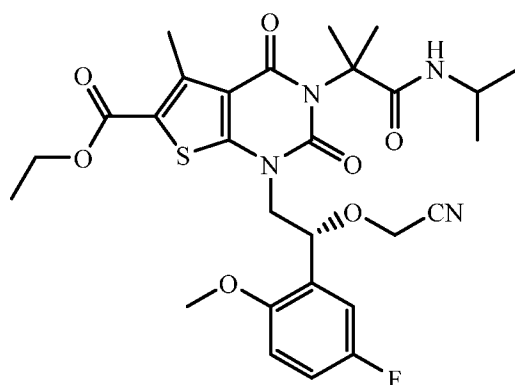
I-089/090

или его соли; и отделение соединения или соли формулы **I-089/090** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-089** или **I-090**; где X представляет собой Cl или Br, и R³ выбран из группы, состоящей из метила и этила.

[00126] В соединении формулы XCH₂C(O)OR³ X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br.

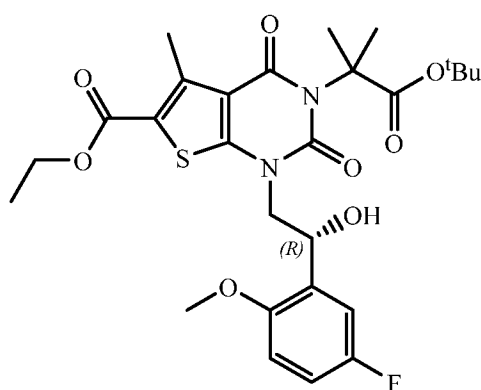
[00127] В соединениях формул XCH₂C(O)OR³, **VII-2-T-F-7**, **VIII-2-T-F-7** и **IX-2-T-F-7** R³ может представлять собой метил. Альтернативно, R³ может представлять собой этил.

[00128] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-251**:



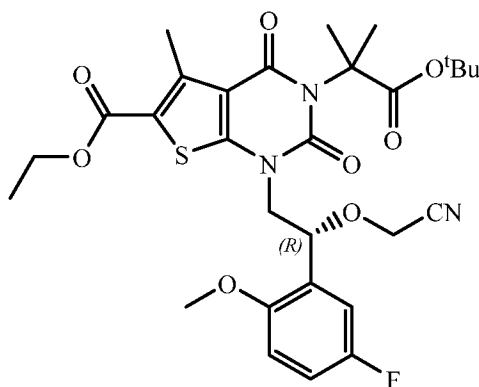
I-251

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-E-F**:



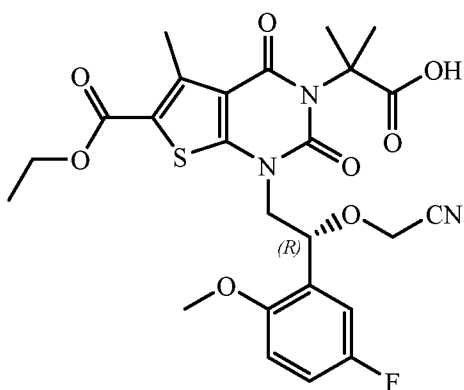
Формула V-1-E-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие продукта с соединением XCH_2CN в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-E-F-8**:



Формула VII-1-E-F-8

или его соли; обработку соединения или соли формулы **VII-1-E-F-8** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-1-E-F-8**:

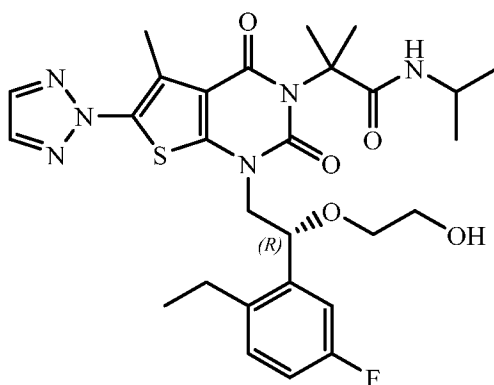


Формула VIII-1-E-F-8

или ее соли; и получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-251**; где X представляет собой Cl или Br.

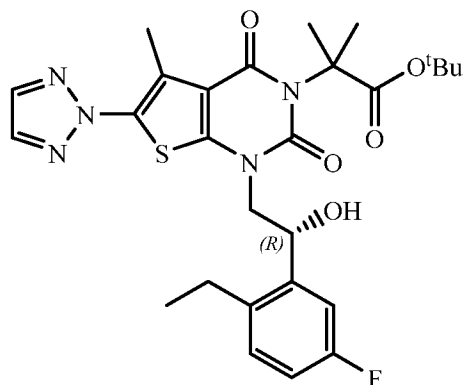
[00129] В соединении формулы XCH_2CN X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br.

[00130] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-246**:



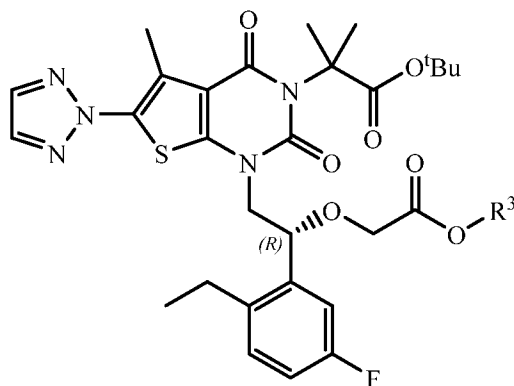
I-246

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-8-T-F**:



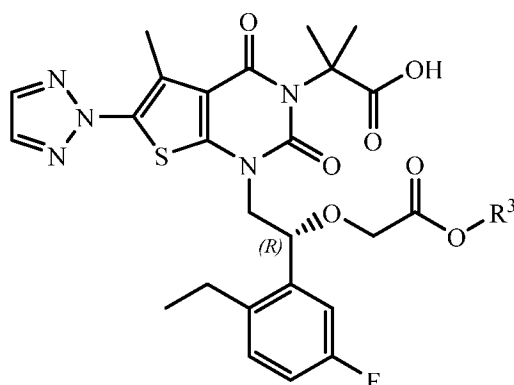
Формула V-8-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду; взаимодействие продукта с соединением $XCH_2C(O)OR_3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы VII-8-T-F-7:



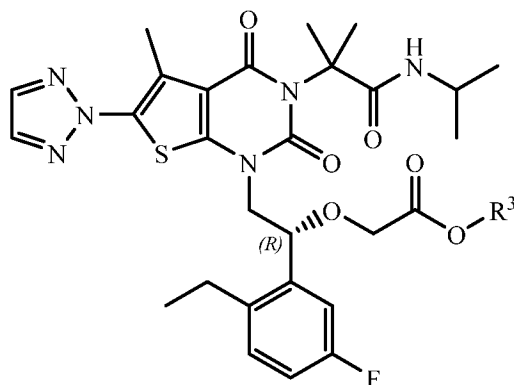
Формула VII-8-T-F-7

или его соли; обработку соединения или соли формулы VII-8-T-F-7 кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы VIII-8-T-F-7:



Формула VIII-8-T-F-7

или ее соли; получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы IX-8-T-F-7:



Формула IX-8-T-F-7

или его соли; и приведение соединения или соли формулы **IX-8-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-246**; где X представляет собой Cl или Br, и R³ выбран из группы, состоящей из метила и этила.

[00131] В соединении формулы XCH₂C(O)OR³ X может представлять собой Cl. Альтернативно, X может представлять собой Br.

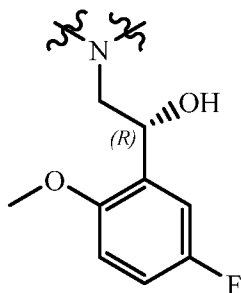
[00132] В соединениях формул XCH₂C(O)OR³, **VII-8-T-F-7**, **VIII-8-T-F-7** и **IX-8-T-F-7** R³ может представлять собой метил. Альтернативно, R³ может представлять собой этил.

[00133] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-064**, **I-089**, **I-090** и **I-251**, как описано выше, сильный депротонирующий агент включает гидрид щелочного металла или гидрид щелочноземельного металла. В некоторых вариантах реализации гидрид щелочного металла представляет собой гидрид натрия или гидрид калия. Например, гидрид щелочного металла может представлять собой гидрид натрия.

[00134] Альтернативно, сильный депротонирующий агент может включать *трет*-бутоксид натрия или *трет*-бутоксид калия. Например, сильный депротонирующий агент может включать *трет*-бутоксид калия.

[00135] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-064**, **I-089**, **I-090** и **I-251**, как описано выше, где X в соединении формулы XCH₂CN представляет собой Cl, реакционная среда в зоне α-алкилирования дополнительно содержит бромид щелочного металла или йодид щелочного металла. В некоторых вариантах реализации бромид щелочного металла включает бромид натрия или бромид калия.

[00136] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-064**, **I-089**, **I-090** и **I-251**, как описано выше, стереохимия фрагмента



в соединении, обогащенном одним стереоизомером, формулы **V-1-T-F**, **V-2-T-F** или **V-1-E-F** остается по существу такой же, как в соединении, обогащенном одним стереоизомером, формулы **I-064**, **I-089**, **I-090** или **I-251**.

[00137] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-064**, **I-089**, **I-090** и **I-251**, как описано выше, кислота в зоне снятия защиты выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты и серной кислоты. Например, кислота в зоне снятия защиты может включать муравьиную кислоту или серную кислоту.

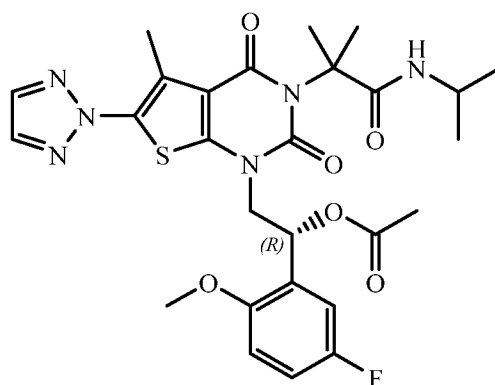
[00138] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-064**, **I-089**, **I-090** и **I-251**, как описано выше, амид получают в присутствии реагента амидного сочетания в реакционной среде. В качестве неограничивающего примера, реагент амидного сочетания может быть выбран из группы, состоящей из (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (DEPBT), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC), *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (DIC), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфата (HATU), 3-[бис(диметиламино)метилиумил]-3H-бензотриазол-1-оксида гексафторфосфата (HBTU), 3-гидрокситриазоло[4,5-*b*]пиридина (HOAt), (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyAOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP) и пропилфосфонового ангидрида (T3P). Например, реагент амидного сочетания может представлять собой HATU или T3P.

[00139] Альтернативно, амид можно получать путем превращения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VIII-1-T-F-7**, **VIII-2-T-F-7** или **VIII-1-E-F-8** в соответствующий хлорангидрид кислоты и взаимодействия хлорангидрида кислоты с изопропиламином.

[00140] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений формул **I-064**, **I-089**, **I-090** и **I-251**, как описано выше, восстановительный агент в зоне восстановления включает гидридный восстановительный агент. В некоторых вариантах реализации гидридный восстановительный агент выбран из группы, состоящей из боргидрида лития (LiBH_4), триэтилборгидрида лития ($\text{LiBH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$), борогидрида калия (KBH_4), борогидрида натрия (NaBH_4), цианоборогидрида натрия (NaBH_3CN) и борогидрида кальция ($\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$). Например, гидридный восстановительный агент может включать боргидрид лития (LiBH_4).

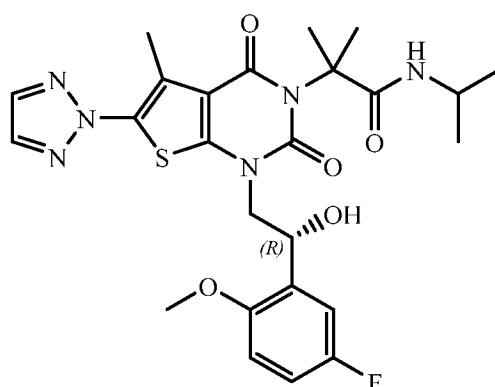
Г. Ацелирование с получением соединения формулы I-323

[00141] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-323**:



I-323

или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3-T-F**:



Формула V-3-T-F

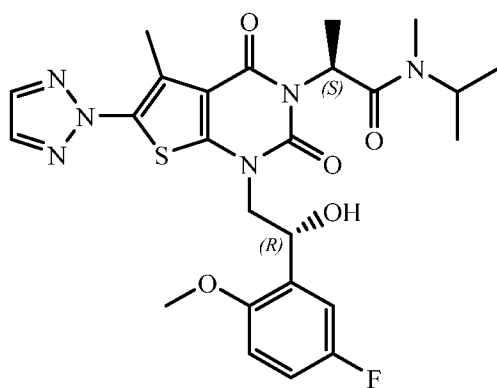
или его соли в контакт с уксусным ангидридом или хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии основания в зоне ацетилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-323**.

[00142] В некоторых вариантах реализации реакцию ацетилирования проводят с применением уксусного ангидрида.

[00143] В некоторых вариантах реализации основание в зоне ацетилирования представляет собой замещенный третичный амин. Например, замещенный третичный амин может включать диизопропилэтиленамин. Альтернативно, основание в зоне ацетилирования может представлять собой основание на основе пиридина. Например, в некоторых вариантах реализации основание на основе пиридина выбрано из группы, состоящей из пиридина, 2,6-лутидина and 2,4,6-коллидина.

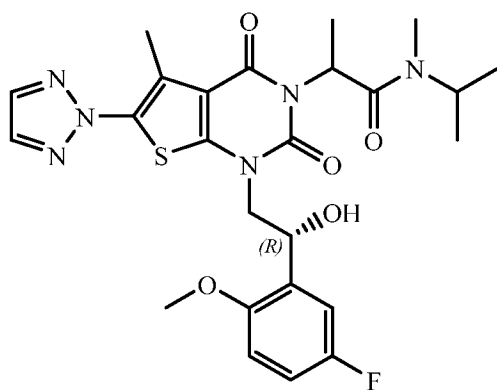
G. Отделение с получением соединения формулы I-189

[00144] Также в настоящей заявке предложен способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-189**:



I-189

или его соли, при этом способ включает отделение соединения формулы **V-7-T-F**:



Формула V-7-T-F

или его соли с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-189**.

[00145] После ознакомления с подробным описанием настоящего изобретения будет очевидно, что возможны его модификации и варианты без отступления от объема настоящего изобретения, определенного в пунктах прилагаемой формулы изобретения.

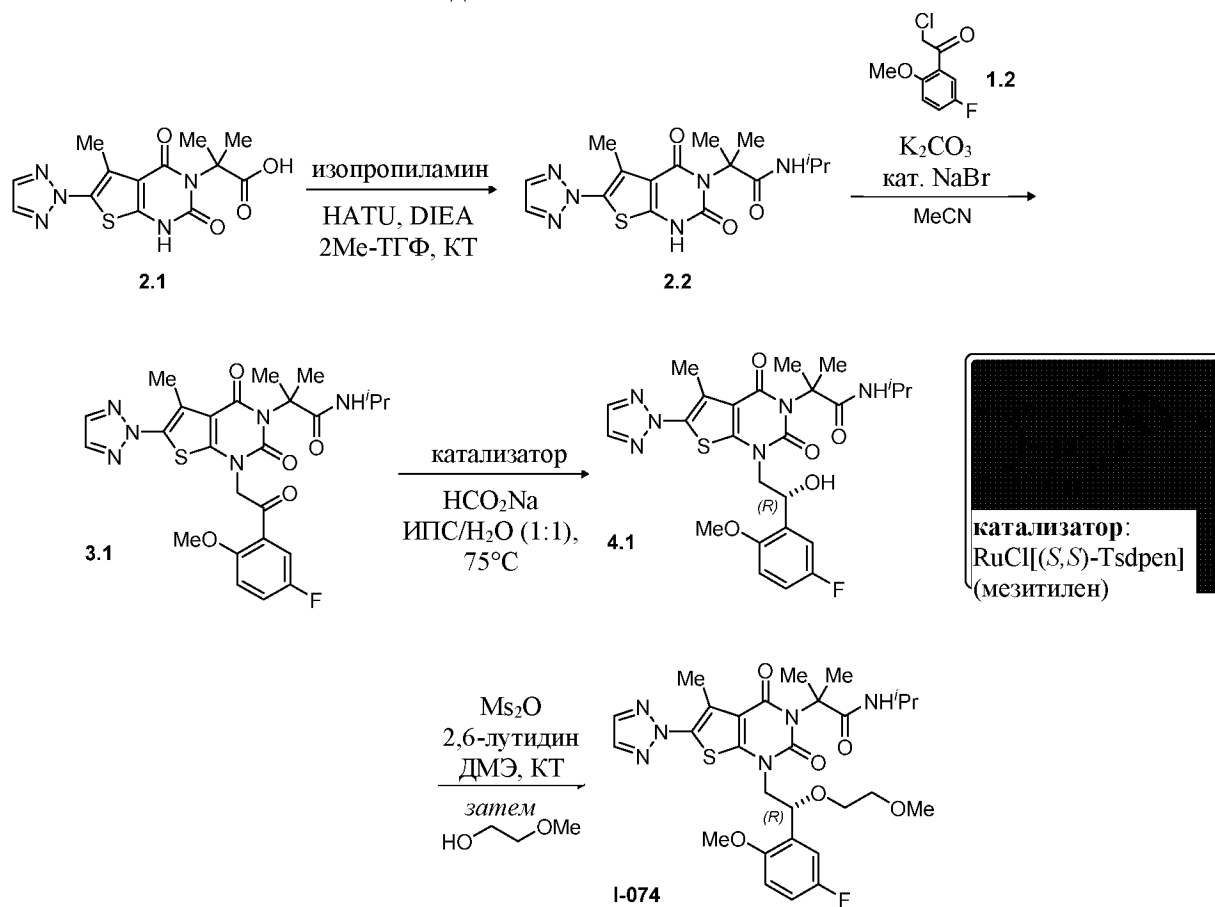
ПРИМЕРЫ

[00146] Следующие неограничивающие примеры представлены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения.

[00147] Пример 1: Описание синтеза соединения I-074

[00148] 2-Метоксиэтил-2-{1-[(2R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидропиридино[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-2-метилпропаноат (соединение **I-074**) получали в соответствии со Схема 1 ниже. Протекание реакций контролировали путем аналитической ВЭЖХ или 400 МГц ¹H-ЯМР в CDCl₃.

Схема 1: Схема синтеза соединения I-074



[00149] ВЭЖХ проводили на AGILENT 1100 HPLC, AGILENT XDB-C18 50 x 4,6 мм/1,8-микронной колонке; 1,5 мл/мин; растворитель А: вода (0,1% трифторуксусная кислота), растворитель В: ацетонитрил (0,07% трифторуксусная кислота); градиент: 6 мин, от 95% А до 90% В, затем поддерживали в течение 1 минуты, детектирование при 210 и 254 нм.

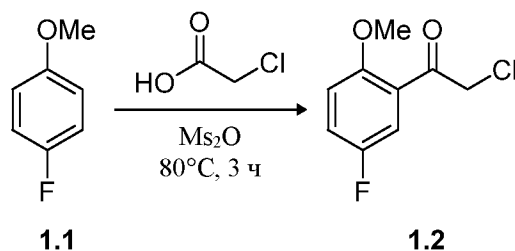
[00150] Условия хиральной ВЭЖХ: *R,R*-Whelk-01, 5-75% растворы этанола в гексане, 30 мин, 1,0 мл/мин, 30 °С нагреватель колонки, 5 мкл инъекция, детектирование при 220 нм.

[00151] Протекание реакций контролировали при помощи масс-спектрометрии в следующих условиях. ЖХ-МС: ИЭР +/- полярность, 120-750 а.е.м.; AGILENT XDB-C18 50 x 4,6 мм/1,8-микронная колонка; 1,5 мл/мин; растворитель А: вода (0,1% муравьиной кислоты), растворитель В: ацетонитрил (0,07% муравьиной кислоты); градиент: 5 мин, 5-95% В, затем поддерживали в течение 30 сек, 60 °С нагреватель колонки. Инъекция при помощи петлевого дозатора: ПИА +/- полярность, 120-750 а.е.м., MeOH/вода (1:1), 0,3 мл/мин, проход 1,5 мин.

[00152] Пример 1.2: Получение 2-хлор-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этанона (соединение 1.2)

[00153] Соединение **1.2** получали в соответствии со следующей схемой.

Схема 1A2: Схема синтеза соединения 1.2



[00154] 1-фтор-4-метоксибензол (соединение **1.1**, 38 мл, 330 ммоль, 1,2 экв.) (время удерживания в ВЭЖХ = 3,535) добавляли в 500 мл 4-горлую колбу, содержащую смесь метансульфонового ангидрида (48,6 г, 279 ммоль, 1 экв.) и хлоруксусной кислоты (32,0 г, 339 ммоль, 1,2 экв.). Смесь помещали на масляную баню в атмосфере азота и нагревали до 80 °С (температура бани) при механическом перемешивании и контролировании внутренней температуры. Максимальная внутренняя температура составляла 75 °С. ВЭЖХ анализ через 1,5 часа показал небольшую степень конверсии в кетон **1.2**. ВЭЖХ через дополнительный час показала 36% конверсию в желаемый продукт (время удерживания = 3,650 мин) при корректировке на различия в коэффициентах экстинкции между исходным материалом и продуктом. К смеси по каплям добавляли воду (49 мл) через капельную воронку (удаляли масляную баню, поддерживая внутреннюю температуру ниже 95°C). Смесь перемешивали в течение 15 минут, в течение которых внутренняя температура снижалась до 73°C. К смеси добавляли *n*-пропанол (100 мл) и повышали температуру до 80°C. После остывания реакционной смеси добавляли дополнительную порцию *n*-пропанола для поддержания гомогенности раствора (20 мл). В реакционную смесь вносили затравку при 50°C и оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи при непрерывном медленном перемешивании. Кристаллизация начиналась при ~40°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и дополнительно перемешивали в течение 1 часа, а затем твердое вещество отделяли путем фильтрования с отсасыванием. Твердое вещество промывали холодным 30% раствором воды в *n*-пропанол (3 x 50 мл, полностью дегидратированный) и водой (3 x 50 мл). Твердое вещество (сырое, ~26 г) помещали под пресс в атмосфере азота (15 ст. фут³/час (0,4 ст. м³/час)) для сушки. Через 3 часа твердое вещество взвешивали (22,2 г) и возвращали под пресс на 2 часа. Не наблюдали изменений массы. Соединение **1.2** (22,2 г; 39%) выделяли в виде белого кристаллического твердого вещества. Выход составлял 33%

в расчете на анизол. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59 (dd, $J = 8,8, 3,3$ Гц, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,96 (dd, $J = 9,1, 4,0$ Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

[00155] Пример 1.3: Получение *N*-изопропил-2-метил-2-[5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидроотиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил]пропанамида (соединение 2.2)

[00156] В 250 мл круглодонную колбу последовательно вносили кислоту **2.1** (15,4 г, 45,9 ммоль, 1 экв.), НАТУ (19,2 г, 50,5 ммоль, 1,1 экв.) и 2-Ме-ТГФ (50 мл, 500 ммоль) при комнатной температуре. Последовательно по каплям добавляли DIEA (20,0 мл, 115 ммоль, 2,5 экв.) и изопропиламин (9,80 мл, 115 ммоль, 2,5 экв.) и полученную смесь перемешивали при условиях окружающей среды. После полного израсходования кислоты **2.1**, определяемого путем ВЭЖХ, реакцию гасили 1 М водным раствором HCl и смесь переносили в делительную воронку, содержащую 1 М водный раствор HCl и этилацетат. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили с сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал перекристаллизовывали из горячего ацетона с получением амида **2.2** в виде коричневого твердого вещества (2 партии, 13,7 г, 79%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,96 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

[00157] Пример 1.4: Получение *N*-изопропил-2-метил-2-[5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидроотиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил]пропанамида (соединение 3.1)

[00158] В 250 мл круглодонную колбу последовательно вносили амид **2.2** (2,76 г, 7,33 ммоль, 1,0 экв.), кетон **1.2** (1,78 г, 8,80 ммоль, 1,2 экв.), карбонат калия (2,53 г, 18,3 ммоль, 2,5 экв.), бромид натрия (37,7 мг, 0,366 ммоль, 5 мол.%) и ацетонитрил (24,0 мл, 8,7 об.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 50°C и полученный раствор перемешивали в течение ночи при условиях окружающей среды. После перемешивания в течение ночи реакция не достигала полной степени конверсии, что определяли путем ВЭЖХ анализа. Добавляли дополнительную порцию карбоната калия (1,01 г, 7,33 ммоль) и продолжали реакцию. Когда реакционная смесь содержала менее 5% амида **2.2**, что определяли путем ВЭЖХ, реакцию гасили путем добавления воды и осаждали продукт из перемешиваемого раствора. Гетерогенный раствор энергично перемешивали в течение 1 часа и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с

получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный материал растворяли в ТГФ (3 мл) и добавляли активированный уголь (~25 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при условиях окружающей среды. Смесь фильтровали через MAGNESOL, элюируя этилацетатом. Фильтрат концентрировали и неочищенный материал кристаллизовывали из горячей смеси гексан/этилацетат с получением кетона **3.1** в виде светло-коричневого твердого вещества (две партии, 2,6 г, 66%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,13-8,17 (m, 2H), 7,57 (ddd, *J* = 9,2, 7,6, 3,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,1, 3,3 Гц, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,76-3,87 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

[00159] Пример 1.5: Получение 2-{1-[(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротieno[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}-*N*-изопропил-2-метилпропанамида (соединение 4.1)

[00160] В 500 мл круглодонную колбу последовательно вносили кетон **3.1** (17,1 г, 31,5 ммоль, 1 экв.), RuCl[(*S,S*)-Tsdpen](мезитилен) (196 мг, 0,32 ммоль, 1 мол.%), формиат натрия (10,7 г, 158 ммоль, 5,0 экв.), воду (15 мл, 0,9 об.) и изопропанол (15 мл, 0,9 об.) при условиях окружающей среды. Реакционную смесь нагревали до 75°C и протекание реакции контролировали при помощи ВЭЖХ. После перемешивания в течение ~3 часов ВЭЖХ анализ показывал полное израсходование кетона **3.1**. Колбу охлаждали до комнатной температуры, смесь переносили в 2 л круглодонную колбу, разбавляли водой (~90 об.) и перемешивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, сушили и собирали с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали путем ЖХСД (Silica Gold (Isco, 120 г HP Silica) 5-40% растворы этилацетата в дихлорметане, 85 мл/мин, 12,5 об. колонки) с получением спирта **4.1** в виде белой пены (13,5 г, 76%, 92% э.и.). Дальнейшую очистку можно осуществлять путем кристаллизации материала из горячей смеси *трет*-бутилметилового эфира и гексана. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,16 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,05 (td, *J* = 8,5, 3,2 Гц, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 5,29-5,36 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 1H), 3,79-3,92 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

[00161] Пример 1.6: Получение 2-метоксиэтил-2-{1-[(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротieno[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}-2-метилпропаноат (соединение I-074)

[00162] Спирт **4.1** помещали в бутылку из темного стекла и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при 60°C. Сосуд извлекали из вакуумного

сушильного шкафа, охлаждали до комнатной температуры, а затем применяли в следующей реакции. Более поздние эксперименты выявили, что тщательная сушка не является необходимой для успешного протекания реакции. Партии, применяемые в указанных примерах, обычно содержали 0,5% воды или менее, что определяли путем анализа по Карлу Фишеру.

[00163] В 20 мл сцинтилляционный флакон вносили спирт **4.1** (218 мг, 0,400 ммоль, 1 экв.) и 1,2-диметоксиэтан (650 мкл, 3,0 об.) при условиях окружающей среды. Следует отметить, что повышение температуры в любой момент в ходе реакции приводит к большей потере стереохимической чистоты. Тогда как снижение температуры реакции до 5°C привело к незначительному улучшению стереохимического размытия (потеря хиральной чистоты до ~10% э.и.), а снижение температуры реакции до -40°C привело к не наблюдаемому протеканию реакции.

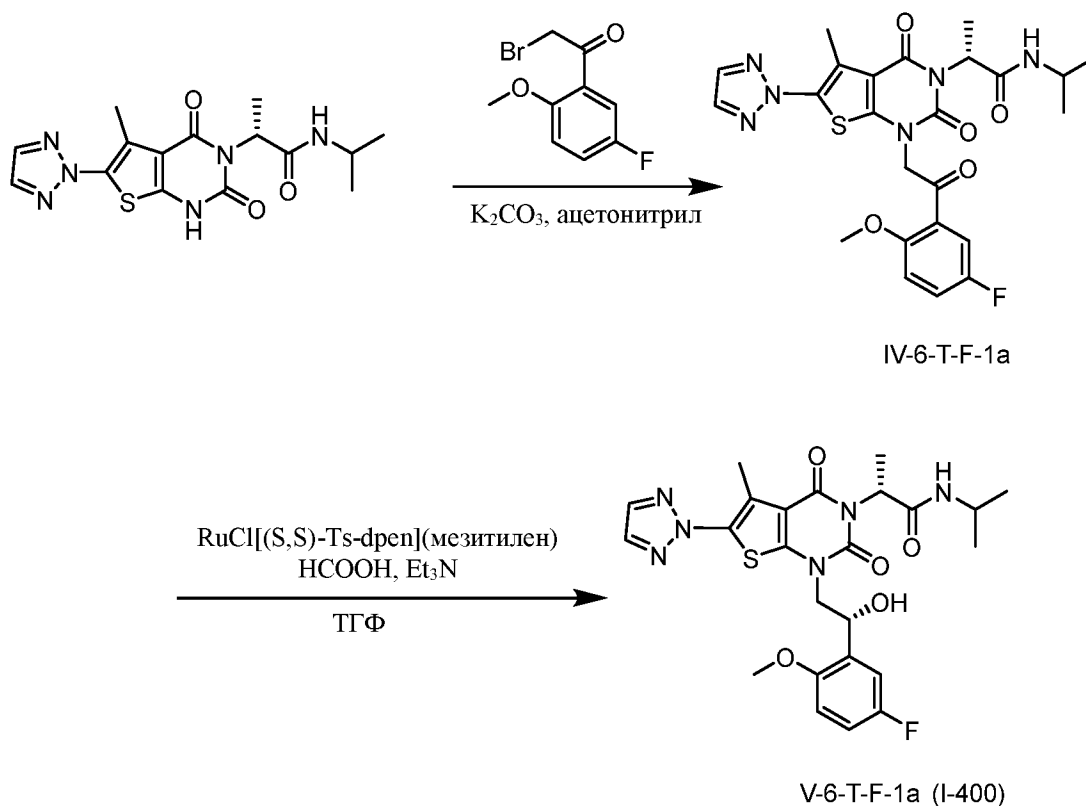
[00164] Последовательно добавляли 2,6-лутидин (139 мкл, 1,20 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфоновый ангидрид (115 мг, 660 мкмоль, 1,65 экв.), каждый в виде одной порции, при условиях окружающей среды и реакционную смесь герметизировали при помощи закручивающейся крышки, снабженной перегородкой с тефлоновым покрытием. Полученную реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов (по меньшей мере один час указанного периода активации требуется для достижения полной конверсии), при этом одной порцией добавляли 2-метоксиэтанол (950 мкл, 12,0 ммоль, 30 экв.), и полученный раствор перемешивали при условиях окружающей среды. Через 24 часа реакция достигала полного израсходования исходного материала, что определяли путем ВЭЖХ и МС. Протекание реакции в полученной реакционной смеси гасили 1 М водным раствором HCl (3 мл, 14 об.) и смесь разбавляли водой (~10 мл, 60 об.), что приводило к осаждению продукта из раствора. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **I-074** в виде белого твердого вещества (223 мг, 91%, 79% э.и.). Дополнительную очистку можно осуществлять путем ОФ-ЖХСД; C18_{aq} Gold (Isco, 50 г HP C18), 50-100% растворы MeCN в воде, содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты, 40 мл/мин, 12,5 об. колонки. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Гц, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Гц, 1H), 5,09 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,01 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,79-3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 5,8 Гц, 3H), 0,99 (d, *J* = 5,8 Гц, 3H).

[00165] Пример 1В: Получение соединения V-6-T-F-1a (I-400)

[00166] (R)-2-(1-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-3(2H)-ил)-N-

изопропилпропанамид (соединение V-6-T-F-1a) обычно получали в соответствии со схемой 1A.

Схема 1B: Получение соединения V-6-T-F-1a (I-400)



[00167] Пример 1B.1: Получение IV-6-T-F-1a

[00168] Ацетонитрил (230 мл, 4400 ммоль) добавляли в флакон на 2 жидк. драхмы (7.4 мл), содержащий (2R)-N-изопропил-2-[5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил]пропанамид (23,0 г, 63,5 ммоль), 2-бром-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этанон (19 г, 76 ммоль) и карбонат калия (26 г, 190 ммоль). Смесь перемешивали при помощи магнитной мешалки при 50°C в течение ночи. Через 12 часов ВЭЖХ свидетельствовала о 100% конверсии в желаемый продукт [формула IV-6-T-F-1a при R = 4,067]. Смесь разбавляли водой (~600 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и образовавшееся твердое вещество отделяли путем фильтрования. Твердое вещество сушили при помощи всасывания и высокого вакуума с получением (2R)-2-{1-[2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксоэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-N-изопропилпропанамида (28,7 г; выход = 85,6%); продукт выделяли в виде беловатого твердого вещества. Спектры ЯМР соответствовали желаемой структуре.

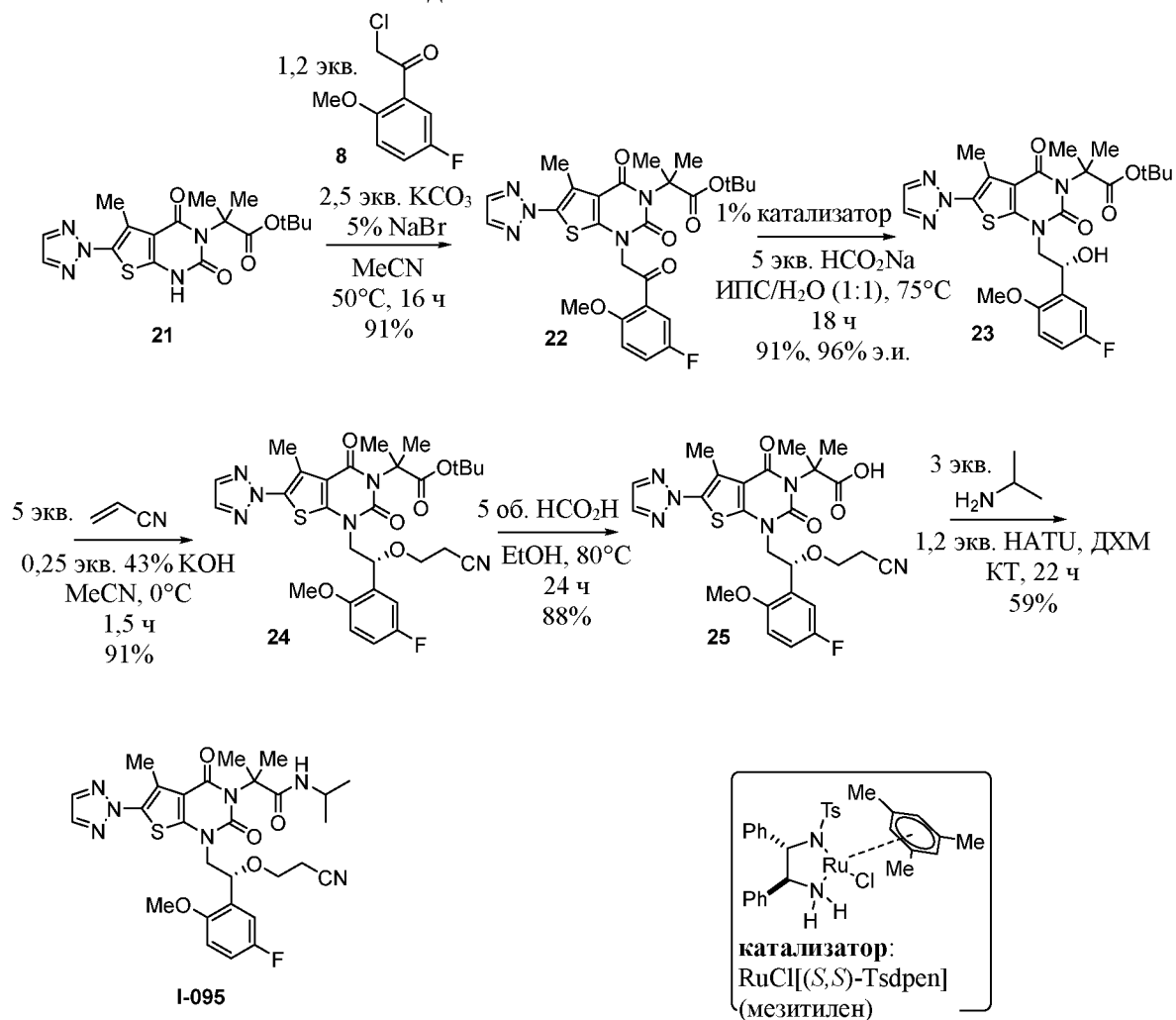
[00169] Пример 1B.2: Получение V-6-T-F-1a (I-400)

[00170] К перемешиваемому раствору (2R)-2-{1-[2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксоэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-N-изопропилпропанамида (0,20 г, 0,38 ммоль) в ТГФ (0,76 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (1,05 мл, 7,57 ммоль). К перемешиваемому раствору добавляли RuCl[(S,S)-Tsdpen](мезитилен) (2,35 мг, 0,00378 ммоль), а затем по каплям добавляли муравьиную кислоту (0,285 мл, 7,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды и протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ. Через 12 ч наблюдали полное израсходование исходного материала. Добавляли воду для осаждения продукта из раствора. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, сушили и собирали с получением неочищенного продукта. Полученный осадок растворяли в этилацетате, обрабатывали сульфатом натрия и DARCO и фильтровали через магнезол, элюируя этилацетатом, а затем промывали ДХМ. После выпаривания растворителей получали желаемый продукт, (2R)-2-{1-[(2R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-N-изопропилпропанамид, **I-400**, в виде белого твердого вещества (0,10 г; выход = 51%). Хиральная чистота, определяемая путем хиральной ВЭЖХ, составляла от 98,3 до 99,3% э.и. Спектры ЯМР соответствовали желаемой структуре.

[00171] Пример 2: Описание синтеза соединения I-095

[00172] 2-{1-[(2R)-2-(2-Цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-N-изопропил-2-метилпропанамид (соединение **I-095**) обычно получали в соответствии со Схема 3 ниже. Протекание реакций контролировали путем аналитической ВЭЖХ или 400 МГц ¹H-ЯМР в CDCl₃.

Схема 3: Схема синтеза соединения I-095



[00173] Пример 2.2: Получение *трет*-бутил-2-{1-[(2*R*)-2-(2-цианоэтоксид)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротieno[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}-2-метилпропаноата (соединение 24)

[00174] 43% водный раствор гидроксида калия (21 мкл, 23 мкмоль, 26 мол.%) добавляли к перемешиваемому 0°C раствору *трет*-бутил-2-{1-[(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротieno[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}-2-метилпропаноата (соединение 23, 50 мг, 89 мкмоль) (время удерживания в ВЭЖХ = 4,870 мин) и 2-пропеннитрила (600 мкл, 9,13 ммоль, 5 экв.) в ацетонитриле (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 часов. ВЭЖХ свидетельствовала о 97% конверсии в простой эфир 24 (время удерживания = 4,978 мин) с небольшим количеством оставшегося исходного спирта 23 (3%). Смесь перемешивали в течение дополнительного часа при 0°C. ВЭЖХ свидетельствовала об аналогичной конверсии, поэтому реакцию гасили водой (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшееся твердое вещество отделяли путем фильтрования и сушили при условиях окружающей среды в течение ночи с получением соединения 24 (50 мг; 91%) в

виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 95%. ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,16 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,16 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

[00175] Пример 2.3: Получение 2-{1-[(2*R*)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-3(2H)-ил}-2-метилпропановой кислоты (соединение 25)

[00176] Муравьиную кислоту (3,0 мл, 80 ммоль, 5 об.) добавляли в флакон на 2 жидк. драхмы (7,4 мл), содержащий смесь соединения **24** (0,580 г, 0,947 ммоль) и этанола (3,0 мл, 51 ммоль, 5 об.). Смесь перемешивали в 80°C термостате в течение ночи. Через 18 часов ВЭЖХ свидетельствовала о 96% конверсии. После 6 дополнительных часов конверсия достигала 99%. Смесь концентрировали до половины исходного объема, разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение ночи. Получившееся светло-коричневое твердое вещество отделяли путем фильтрования и промывали водой с получением соединения **25** (465 мг; 88%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,38 (шир. s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,15 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,52 (шир. s, 3H), 1,64 (d, $J = 3,8$ Гц, 6H).

[00177] Пример 2.4: Получение 2-{1-[(2*R*)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-3(2H)-ил}-*N*-изопропил-2-метилпропанамид (соединение 1-095)

[00178] Соединение **24** (252 мг, 0,45 ммоль) (время удерживания в ВЭЖХ = 3,913 мин) и НАТУ (207 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в флакон на 1 жидк. драхму (3,7 мл), а затем добавляли метиленхлорид (0,76 мл) и 2-пропанамин (116 мкл, 1,35 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления амина реакционная смесь стала очень темной. Через 18 часов ВЭЖХ свидетельствовала о ~95% конверсии. Смесь перемешивали в течение 4 часов. ВЭЖХ свидетельствовала о полной конверсии. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой, 1 н. водным раствором HCl, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором (по 10 мл каждого). Затем органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь при помощи

дихлорметана пропускали через диатомовую землю и сушили при помощи всасывания. Материал очищали путем обращенно-фазовой ЖХСД (C18_{aq} Gold (Isco, 50 г HP C18), 35-100% растворы MeCN в воде, содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты, 40 мл/мин, 13 об. колонки). Самые чистые фракции, содержащие продукт, объединяли и экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором (по 20 мл каждого). Затем органический слой сушили с сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Чистый продукт растворяли в небольшом количестве метанола и концентрировали для удаления остаточного растворителя. Материал выдерживали под глубоким вакуумом в течение ночи. Соединение **I-095** (160 мг, 59%) выделяли в виде белого аморфного твердого вещества. ВЭЖХ давала очень высокую чистоту, а хиральная ВЭЖХ свидетельствовала о 98,6% э.и. для *R*-энантиомера. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,15 (s, 2H), 7,24 (dd, *J* = 9,2, 3,1 Гц, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,15 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,04 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 8,9 Гц, 6 H), 1,00 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,02 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H).

[00179] Пример 3: Описание синтеза соединения I-181

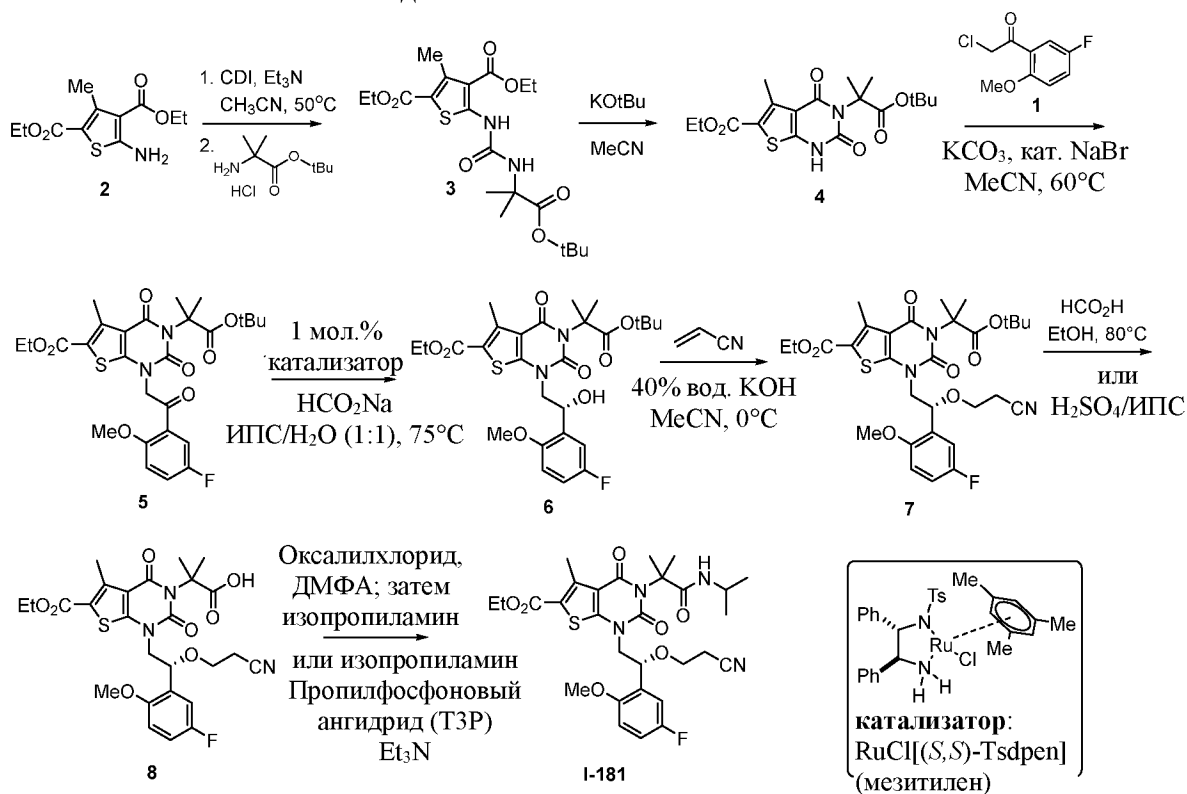
[00180] Этил-1-[(2*R*)-2-(2-цианоэтоксид)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-[2-(изопропиламино)-1,1-диметил-2-оксоэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (соединение **I-181**) обычно получали в соответствии со Схема 4 ниже. Протекание реакций контролировали путем аналитической ВЭЖХ или 400 МГц ¹H-ЯМР в CDCl₃.

[00181] Применяли следующие условия аналитической ВЭЖХ: AGILENT 1100 HPLC, AGILENT ZORBAX XDB C18 50 x 4,6 мм, 1,8 микронная колонка. Растворитель А: вода (0,1% трифторуксусная кислота); растворитель В: ацетонитрил (0,07% трифторуксусная кислота); градиент: 5 мин., от 95% А до 90% В, поддерживали в течение 1 мин, а затем возвращали к 95% А; УФ-детектирование при 214 и 254 нм. Указываемый процент площади определяли при 214 нм.

[00182] Хиральное определение проводили на промежуточных соединениях на CHIRALCEL IA-3 колонке в следующих условиях: 2-12% смеси ИПС/гексан, 30 мин, 1,0 мл/мин, 30°C температура колонки, детектирование при 220 нм.

[00183] Хиральное определение проводили на конечном продукте **I-181** на (*R,R*)-Whelk-01 колонке в следующих условиях: 5-75% смеси EtOH/гексан, 30 мин, 1,0 мл/мин, 30°C температура колонки, детектирование при 220 нм.

Схема 4: Схема синтеза соединения I-181



[00184] Пример 3.2: Получение диэтил-5-{{(2-*tert*-бутоксид-1,1-диметил-2-оксоэтил)карбамоил}амино}-3-метилтиофен-2,4-дикарбоксилата (соединение 3)

[00185] Перемешиваемую гетерогенную смесь диэтил-5-амино-3-метилтиофен-2,4-дикарбоксилата (соединение 2, 9,00 г, 35,0 ммоль) в сухом ацетонитриле (45 мл) в атмосфере азота обрабатывали карбонилдиимидазолом (CDI) (7,09 г, 43,7 ммоль), а затем триэтиламин (24,4 мл, 175 ммоль). Смесь нагревали до 50°C. Полученную гомогенную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов, после чего ВЭЖХ свидетельствовала о полной конверсии в ацилимидазольное промежуточное соединение. ВЭЖХ проводили на аликвотах смеси, протекание реакции в которой гасили морфолином. Добавляли *tert*-бутил-2-метилаланин гидрохлорид (8,56 г, 43,7 ммоль) с получением слегка гетерогенной смеси. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часов. Перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой (100 мл) и полученные твердые вещества отфильтровывали, промывали водой (6 x 30 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение выходных с получением соединения 3 (15,55 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте более 99% (время удерживания 5,44 мин). 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 4,33 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,22 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,38-1,24 (m, 12H).

[00186] Пример 3.3: Получение этил-3-(2-*трет*-бутокси-1,1-диметил-2-оксоэтил)-5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбоксилата (соединение 4)

[00187] Перемешиваемую гетерогенную смесь соединения **3** (12,00 г, 27,12 ммоль) в сухом ацетонитриле (120 мл) в атмосфере азота обрабатывали *трет*-бутоксидом калия (6,08 г, 54,2 ммоль). Рыжевато-коричневую почти гомогенную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через несколько минут смесь становилась мутной. После протекания реакции в течение 12 минут ВЭЖХ свидетельствовала о ~2% оставшегося соединения **3** при 80% соединения **4** и ~8% кислоты в качестве побочного продукта, получающегося в результате гидролиза сложного этилового эфира соединения **4**. После протекания реакции в течение 20 минут реакцию быстро гасили 0,05 М водным раствором лимонной кислоты (~550 мл, ~27 ммоль). При указанном добавлении смесь становилась прозрачной, и осаждался продукт с образованием густой суспензии. Смесь перемешивали в течение 8-10 минут и твердые вещества отфильтровывали, промывали водой (5 x 120 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение выходных с получением соединения **4** (8,75 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 94,1% (время удерживания 4,75 мин). ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 12,38 (s, 1H), 4,26 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,28 (t, *J* = 6,9 Гц, 3H).

[00188] Пример 3.4: Получение этил-3-(2-*трет*-бутокси-1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-[2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксоэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (соединение 5)

[00189] Густую перемешиваемую суспензию соединения **4** (2,00 г, 5,04 ммоль) в сухом ацетонитриле (36 мл) в атмосфере азота последовательно обрабатывали 2-хлор-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этаном (соединение **1**, 1,23 г, 6,05 ммоль), NaBr (52 мг, 0,50 ммоль) и K₂CO₃ (1,74 г, 12,6 ммоль) при нагревании до 60°C. Во время нагревания необходимо было поддерживать перемешивание реакционной смеси. Полученную светло-желтую гетерогенную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ по израсходованию соединения **4**. Через 24 часа смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл + 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (25 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт растирали с EtOH (12 мл) при обработке ультразвуком и отфильтровывали. Твердые вещества промывали

EtOH (4 x 3 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение выходных с получением соединения **5** (2,51 г, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 98,5% (время удерживания 5,87 мин). ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,58 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,0, 3,3 Гц, 1H), 7,35 (dd, *J* = 9,0, 3,9 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,25 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[00190] Пример 3.5: Получение этил-3-(2-*трет*-бутоксипропил)-1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-[(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-карбоксилата (соединение 6)

[00191] Густую перемешиваемую суспензию соединения **5** (5,40 г, 9,60 ммоль) в смеси изопропиловый спирт/вода (1:1, 22 мл) в атмосфере азота нагревали до 50°C и обрабатывали формиатом натрия (3,26 г, 48,0 ммоль) и RuCl[(*S,S*)-Tsdpen](мезитилен) (60,0 мг, 0,0964 ммоль). Полученную смесь нагревали до 75°C, при этом основная часть твердых веществ растворялась. Смесь энергично перемешивали в течение 2 часов, при этом ВЭЖХ свидетельствовала о полном протекании реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры, порциями добавляли к воде (~150 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Полученные твердые вещества (также образовывалось небольшое количество липкого материала) отделяли путем фильтрования, ополаскивали и промывали ~5% смесью ацетонитрил/вода (2 x 50 мл). Фильтрование существенно замедлилось, и образовалось значительное количество липкого осадка. Из-за липкого осадка может потребоваться проведение обработки водой с последующим пропусканием через слой MAGNESOL. Твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение ночи с получением соединения **6** (5,24 г, 97%) в виде светло-коричневой пены. Часть указанного твердого вещества (2,41 г) растворяли в минимальном количестве дихлорметана и пропускали через слой MAGNESOL (7,5 г) с применением дихлорметана (~75 мл) в качестве элюента. Фильтрат концентрировали и сушили под глубоким вакуумом с получением количественного выделения продукта в виде бежевой пены (темные примеси удаляли). ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 98,9% (время удерживания 5,59 мин). Хиральная ВЭЖХ, 96,3% э.и. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,24 (dd, *J* = 9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (dd, *J* = 9,3, 4,5 Гц, 1H), 5,84 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7 Гц, 3H).

[00192] Пример 3.6: Получение этил-3-(2-*трет*-бутокси-1,1-диметил-2-оксоэтил)-1-[(2R)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метокси-фенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (соединение 7)

[00193] Перемешиваемую смесь соединения **6** (2,77 г, 4,90 ммоль) в ацетонитриле (28 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0-5°C и обрабатывали акрилонитрилом (1,61 мл, 24,5 ммоль), а затем 40% водным раствором КОН (150 мкл, 1,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0-5°C и протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ по израсходованию соединения **6**. Через 3 часа смесь по каплям разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт [3,01 г светло-коричневой пены с чистотой 93,8% в ВЭЖХ, 93% выход] объединяли с аналогичной партией продукта и очищали путем хроматографии на силикагеле (40 г картридж, 10-30% смеси EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением 86% (ср. объединенный выход) соединения **7** в виде белой пены. Хроматографию на силикагеле применяли для повышения чистоты на указанной стадии, поскольку исходные попытки растирания или кристаллизации оказались неудачными с точки зрения хиральной чистоты. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 96,4% (время удерживания 5,67 мин). Хиральная ВЭЖХ, 96,8% э.и. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,20 (dd, *J* = 9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 9,0, 4,2 Гц, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00194] Пример 3.7: Получение 2-{1-[(2R)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-6-(этоксикарбонил)-5-метил-2,4-диоксо-2,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-3(2H)-ил}-2-метилпропановой кислоты (соединение 8)

[00195] Соединение **8** получали, как описано ниже, при помощи способов с применением муравьиной кислоты (пример 3.7a) или серной кислоты (пример 3.7b).

[00196] Пример 3.7a: Получение соединения 8 с применением муравьиной кислоты

[00197] Перемешиваемую смесь соединения **7** (4,87 г, 7,88 ммоль) в EtOH (24 мл) в атмосфере азота обрабатывали муравьиной кислотой (24 мл), смесь нагревали до легкого кипения (78-80°C) и протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ по израсходованию соединения **7**. Через 48 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи для осаждения продукта. Полученные твердые вещества отделяли путем

фильтрации, ополаскивали водой (3 x 15 мл), промывали водой (4 x 20 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение ночи с получением соединения **8** (3,33 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 98,1% (время удерживания 4,49 мин). Фильтрат экстрагировали EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывали водой (25 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, концентрировали и сушили под вакуумом с получением дополнительного неочищенного продукта (чистота 77% в ВЭЖХ). Указанные твердые вещества суспендировали в изопропиловом спирте (9,5 мл, 10 об.) в течение 1 часа, фильтровали, промывали изопропиловым спиртом (4 x 1 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение ночи с получением дополнительного соединения **8** (655 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ, чистота 93,2% (время удерживания 4,48 мин).

[00198] Пример 3.7b: Получение соединения 8 с применением серной кислоты

[00199] Перемешиваемую смесь соединения **7** (199 мг, 0,322 ммоль) в изопропиловом спирте (1 мл) в небольшом флаконе обрабатывали путем добавления по каплям 9 М раствора серной кислоты (1 мл). Полученную густую белую суспензию перемешивали при комнатной температуре и протекание реакции контролировали по израсходованию соединения **7**. Добавляли дополнительное количество изопропилового спирта (0,5 мл) и концентрированной H₂SO₄ (2-3 капли) для разбавления суспензии и стимулирования завершения протекания реакции. Через 44 часа реакцию смесь по каплям добавляли к воде (8 мл), ополаскивали дополнительным количеством воды (4 мл) и суспензию перемешивали в течение нескольких минут. Твердые вещества отделяли путем фильтрации, промывали водой (4 x 3 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение ночи с получением соединения **8** (165 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 97,3% (время удерживания 4,47 мин). ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 12,39 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (td, *J* = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J* = 9,0, 4,2 Гц, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[00200] Пример 3.8: Получение этил-1-[(2R)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-[2-(изопропиламино)-1,1-диметил-2-оксоэтил]-5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-карбоксилата (I-181)

[00201] Соединение **I-181** получали при помощи способов с применением хлорангидрида кислоты (пример 3.8a) и пропилфосфонового ангидрида (пример 3.8b).

[00202] Пример 3.8a: Получение соединения I-181 с применением хлорангидрида кислоты

[00203] В высушенную огнем колбу вносили соединение **8** (225 мг, 0,401 ммоль) и сухой дихлорметан (2,2 мл) в атмосфере азота и перемешиваемую белую суспензию обрабатывали путем добавления по каплям оксалилхлорида (35,6 мкл, 0,421 ммоль), а затем каталитического количества ДМФА (6,2 мкл, 0,080 ммоль). Происходило выделение газа, смесь сначала разбавлялась, а затем начинал образовываться белый осадок. Полученную суспензию энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, при этом ВЭЖХ (протекание реакции в аликвоте гасили при помощи MeOH с получением сложного метилового эфира) свидетельствовала о <5% оставшегося соединения **8**. Смесь быстро обрабатывали изопропиламином (171 мкл, 2,00 ммоль), добавляя при помощи шприца ниже уровня растворителя, с получением гомогенной смеси. Колбу герметизировали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, хотя ВЭЖХ свидетельствовала о почти полном протекании реакции за 15 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали водой (2 x 15 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (40 г картридж, элюент: 35-55% смеси EtOAc/гексан) и фракции продукта объединяли, концентрировали и несколько раз отгоняли от MeOH с получением соединения **I-181** (226 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 99,7% (время удерживания 4,76 мин). Хиральная ВЭЖХ, >99% э.и.

[00204] Пример 3.8b: Получение соединения I-181 с применением пропилфосфонового ангидрида

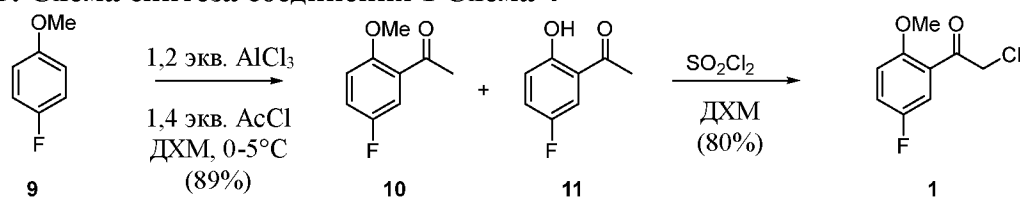
[00205] Перемешиваемую суспензию соединения **8** (100 мг, 0,178 ммоль) в сухом дихлорметане (1,0 мл) в атмосфере азота обрабатывали путем добавления по каплям триэтиламина (74,4 мкл, 0,534 ммоль). После того, как смесь становилась прозрачной, по каплям добавляли изопропиламин (75,8 мкл, 0,890 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (50% раствор в EtOAc, 159 мкл, 0,267 ммоль) (наблюдали небольшой экзотермический эффект) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. ВЭЖХ свидетельствовала о ~88% конверсии за 15 минут и небольшом изменении в течение ночи. Через 18 часов добавляли дополнительное количество изопропиламина (15 мкл, 1 экв.) и

пропилфосфонового ангидрида (53 мкл, 0,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 1,5 часов, разбавляли дихлорметаном (15 мл), промывали водой (2 x 10 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и сушили под вакуумом. В результате очистки путем радиальной хроматографии (2000 микронный ротор с силикагелем, элюент: 60% смесь EtOAc/гексан) получали соединение **I-181** (108 мг, 100%) в виде белой пленки. ВЭЖХ свидетельствовала о чистоте 99,7% (время удерживания 4,75 мин). Хиральная ВЭЖХ, >99% э.и. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,20 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Гц, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,99 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

[00206] Пример 3.9: Двухстадийное получение 2-хлор-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этанона (соединение 1)

[00207] Соединение **1** на Схема 4 обычно получали при помощи двухстадийной процедуры в соответствии со Схема 5 ниже.

Схема 5: Схема синтеза соединения 1



[00208] Стадия 1. В 125 мл трехгорлую реакционную колбу с рубашкой, снабженную датчиком температуры и баллоном с азотом, вносили хлорид алюминия (12,7 г, 95,1 ммоль) и дихлорметан (50 мл). Указанную смесь охлаждали до 1-2°C и в течение 30 минут медленно добавляли 4-фторанизол (соединение **9**, 8,98 мл, 79,3 ммоль) для поддержания температуры ниже 5°C. Смесь повторно охлаждали до 1-2°C, в течение 30 минут по каплям добавляли чистый ацетилхлорид (7,89 мл, 111 ммоль), поддерживая температуру ниже 5°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 1-2°C в течение 18 часов.

[00209] В 1 л трехгорлую круглодонную колбу, снабженную датчиком температуры и механической мешалкой, вносили гидроксид натрия (20,2 г, 504 ммоль) и воду (200 мл), а затем медленно добавляли уксусную кислоту (28,7 мл, 504 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Гомогенную смесь Фриделя-Крафтса разбавляли дихлорметаном (25 мл) и медленно по каплям при помощи канюли добавляли к указанному холодному (0-5°C) раствору ацетата натрия со скоростью, которая позволяет поддерживать температуру ниже 8°C. После завершения добавления добавляли дихлорметан (100 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 минут.

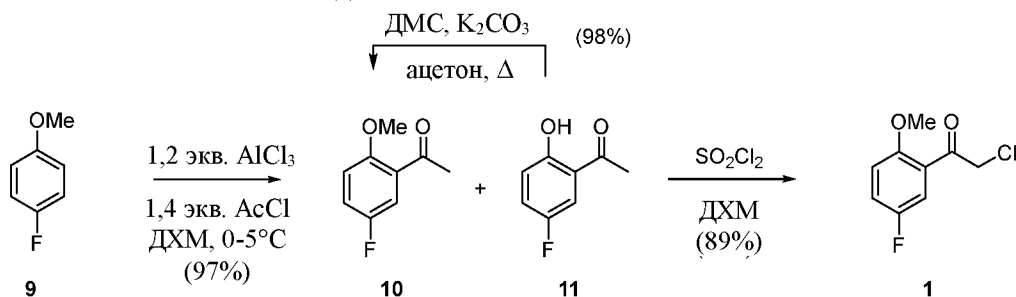
Указанный раствор переносили в делительную воронку, слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали 1 н. раствором NaOH (3 x 75 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 11,9 г (89% выход, 96% площади) соединения **10** в виде маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,64 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,94 (dd, *J* = 9,09, 4,04 Гц, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 9,09, 7,33, 3,28 Гц, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,97, 3,16 Гц, 1H); Время удерживания в ВЭЖХ: 3,39 мин; МС (ИЭР+) для C₉H₉FO₂ m/z 169,1 (M+H)⁺.

[00210] Стадия 2. В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой с компенсатором давления, датчиком температуры и баллоном с азотом, вносили соединение **10** Схема 5 (11,9 г, 70,8 ммоль), метанол (11 мл) и дихлорметан (36 мл). Указанный раствор охлаждали на ледяной бане до ~5°C и по каплям добавляли раствор сульфурилхлорида (8,0 мл, 99 ммоль) в дихлорметане (14 мл) со скоростью, которая позволяет поддерживать температуру реакции ниже 15°C. После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Указанную смесь охлаждали до 0-5°C и по каплям в течение 20 минут добавляли раствор воды (12 мл) и этанола (47,6 мл). Указанный материал переносили в 500 мл колбу и концентрировали под вакуумом до удаления дихлорметана, что приводило к получению суспензии, содержащей белый осадок. Указанное твердое вещество собирали и промывали 75% смесью этанол/вода (2 x 20 мл) и водой (2 x 20 мл). Материал сушили под прессом в атмосфере азота с получением 11,6 г (80% выход, 98% площади) соединения **1** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,96 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,98 (dd, *J* = 9,09, 4,04 Гц, 1H), 7,17 - 7,32 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,84, 3,28 Гц, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 3,73 мин. МС (ИЭР+) для C₉H₈ClFO₂ m/z 203,0 (M+H)⁺.

[00211] Пример 3.10: Трехстадийное получение 2-хлор-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этанона (соединение 1)

[00212] Соединение **1** в Схема 4 обычно получали при помощи трехстадийной процедуры в соответствии со Схема 6 ниже.

Схема 6: Схема синтеза соединения 1



[00213] Стадия 1. В 125 мл трехгорлую реакционную колбу с рубашкой, снабженную датчиком температуры и баллоном с азотом, вносили хлорид алюминия (12,7 г, 95,1 ммоль) и дихлорметан (50 мл). Указанную смесь охлаждали до 1-2°C и в течение 30 минут медленно добавляли 4-фторанизол (соединение **9**, 8,98 мл, 79,3 ммоль) для поддержания температуры ниже 5°C. После повторного охлаждения смеси до 1-2°C в течение 30 минут по каплям добавляли чистый ацетилхлорид (7,89 мл, 111 ммоль), поддерживая температуру ниже 5°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 1-2°C в течение 18 часов.

[00214] В 1 л трехгорлую круглодонную колбу, снабженную датчиком температуры и механической мешалкой, вносили гидроксид натрия (20,2 г, 504 ммоль) и воду (200 мл), а затем медленно добавляли уксусную кислоту (28,7 мл, 504 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Гомогенную смесь Фриделя-Крафтса разбавляли дихлорметаном (25 мл) и медленно по каплям при помощи канюли добавляли к указанному холодному (0-5°C) раствору ацетата натрия со скоростью, которая позволяет поддерживать температуру ниже 8°C. После завершения добавления добавляли дихлорметан (100 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 минут. Указанный раствор переносили в делительную воронку, слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Органические слои объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 13,0 г (97% выход, 98% площади) 4,1:1 смеси 1-(5-фтор-2-метоксифенил)этанона (соединение **10**) и 1-(5-фтор-2-гидроксифенил)этанона (соединение **11**) в виде маслянистой жидкости.

[00215] Соединение **10**: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,94 (dd, $J = 9,09, 4,04$ Гц, 1H), 7,18 (ddd, $J = 9,09, 7,33, 3,28$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,97, 3,16$ Гц, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 3,39 мин; МС (ИЭР+) для $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$ m/z 169,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00216] Соединение **11**: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3H), 6,98 (dd, $J = 9,09, 4,55$ Гц, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,84, 3,03$ Гц, 1H), 12,00 (s, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 3,37 мин; МС (ИЭР+) для $\text{C}_8\text{H}_7\text{FO}_2$ m/z 153,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00217] Стадия 2. 4,1:1 смесь соединения **10** (10,4 г, 61,8 ммоль) и соединения **11** (2,54 г, 16,5 ммоль) растворяли в ацетоне (50 мл) и добавляли карбонат калия (2,50 г, 18,1 ммоль) и диметилсульфат (ДМС) (0,25 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и распределяли между дихлорметаном и солевым раствором (по 50 мл каждого). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Органические слои

объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 13,0 г (98% выход, 97% площади) соединения **10** в виде желтой маслянистой жидкости. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,94 (dd, $J = 9,09$, 4,04 Гц, 1H), 7,18 (ddd, $J = 9,09$, 7,33, 3,28 Гц, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,97$, 3,16 Гц, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 3,39 мин; МС (ИЭР+) для $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$ m/z 169,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00218] Стадия 3. В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой с компенсатором давления, датчиком температуры и баллоном с азотом, вносили соединение **10** (13,0 г, 77,3 ммоль), метанол (12 мл) и дихлорметан (40 мл). Указанный раствор охлаждали на ледяной бане до 5°C и по каплям добавляли раствор сульфурилхлорида (8,8 мл, 110 ммоль) в дихлорметане (16 мл) со скоростью, которая позволяет поддерживать температуру реакции ниже 10°C. После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали при 0-5°C и по каплям в течение 20 минут добавляли смесь воды (13 мл) и этанола (52,0 мл). Указанный материал переносили в 500 мл колбу и концентрировали под вакуумом до удаления дихлорметана, что приводило к получению суспензии, содержащей белый осадок. Указанное твердое вещество собирали, промывали 75% смесью этанол/вода (2 x 20 мл) и водой (2 x 20 мл). Материал сушили под прессом в атмосфере азота с получением 14,0 г (89% выход, 99% площади) соединения **1** в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,96 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,98 (dd, $J = 9,09$, 4,04 Гц, 1H), 7,17 - 7,32 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,84$, 3,28 Гц, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 3,73 мин. МС (ИЭР+) для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClFO}_2$ m/z 203,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00219] Пример 4: Описание синтеза соединения I-191

[00220] 2-{1-[(2R)-2-(2-Цианоэтоксид)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(1H-пиразол-1-ил)-1,4-дигидротieno[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-N-изопропил-2-метилпропанамид (соединение **I-191**) обычно получали в соответствии со Схема 7 ниже. Протекание реакций контролировали путем аналитической ВЭЖХ или 400 МГц ^1H -ЯМР в CDCl_3 .

[00221] Применяли следующие условия аналитической ВЭЖХ: AGILENT 1100 HPLC, AGILENT ZORBAX XDB C18 50 x 4,6 мм, 1,8 микронная колонка. Растворитель А: вода (0,1% трифторуксусная кислота); растворитель В: ацетонитрил (0,07% трифторуксусная кислота); градиент: 5 мин., от 100% А до 100% В, поддерживали в течение 1 мин, затем возвращали к исходному составу; УФ-детектирование при 210 и 254 нм. Указываемый процент площади определяли при 210 нм.

[00223] Хиральное определение проводили на конечном продукте **I-191** на (*R,R*)-Whelk-01 колонке в следующих условиях: 5-75% смеси EtOH/гексан, 30 мин, 1,0 мл/мин, 30°C температура колонки, детектирование при 220 нм. Отношение R/S составляло 97,5:2,5.

1. CDI, Et₃N
 2. H₂N-C(CH₃)₂-COOtBu (92%)
 13
 KOtBu
 диоксан (65%)
 14
 1
 K₂CO₃, кат. NaBr
 MeCN (92%)
 15
 1% катализатор
 HCO₂Na
 ИПС/Н₂O (1:1), 75°C
 (99%, 94% э.и.)
 16
 17
 40% KOH/Н₂O
 MeCN, 0°C
 (96%)
 9M H₂SO₄
 iPrOH, КТ
 (98%)
 18
 H₂N-C(CH₃)₂-COOtBu
 T₃P, ТЭА
 ДХМ, КТ
 (78%, 95% э.и.)
 NC1233
 KNX Образец NC1233, 95% э.и.
 Эталон NC1233, 97% э.и.

131

[00225] К хорошо перемешиваемой суспензии этил-2-амино-4-метил-5-(1Н-пиразол-1-ил)тиофен-3-карбоксилата (соединение **12**, 1,0 г, 4,0 ммоль) и CDI (0,806 г, 4,97 ммоль) в сухом ацетонитриле (5,0 мл) в атмосфере азота при помощи шприца добавляли триэтиламин (2,77 мл, 19,9 ммоль). Затем реакционную смесь грели при 50°C в течение 3 часов. Затем добавляли твердый *трет*-бутил-2-метилаланината гидрохлорид (0,973 г, 4,97 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при 50°C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 2 часов с получением осадка. Твердые вещества собирали путем фильтрования, промывали водой (3 x 5 мл) и сушили под вакуумом. В результате получали 1,59 г (92% выход, 96% площади) соединения **13** в виде беловатого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,41 (t, *J* = 7,07 Гц, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,59 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,37 (q, *J* = 7,07 Гц, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,42 (t, *J* = 2,15 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,27, 0,51 Гц, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,02, 0,51 Гц, 1H), 10,76 (s, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 4,68 мин; МС (ИЭР⁺) для C₂₀H₂₈N₄O₅S m/z 437,1 (M+H)⁺.

[00226] Пример 4.3: Получение *трет*-бутил-2-метил-2-[5-метил-2,4-диоксо-6-(1Н-пиразол-1-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-3(2Н)-ил]пропаноата (соединение 14)

[00227] К хорошо перемешиваемой суспензии соединения **13** (2,00 г, 4,58 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (60,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли твердый *трет*-бутоксид калия (2,57 г, 22,9 ммоль). Указанную смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком с получением густой суспензии и грели при 80°C в течение 30 минут. Наблюдали полную конверсию. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли уксусной кислотой (1,43 мл, 25,2 ммоль) в воде (60 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и с течением времени образовывался осадок. Затем смесь концентрировали под вакуумом до примерно половины объема, осадок собирали, промывали водой (3 x 10 мл) и сушили на воздухе в течение ночи с получением 1,17 г (65% выход, 99% площади) соединения **14** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,81 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 6,48 (dd, *J* = 2,40, 1,89 Гц, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,53, 0,51 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,02, 0,51 Гц, 1H), 9,77 (шир., 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 3,98 мин. МС (ИЭР⁺) для C₁₈H₂₂N₄O₄S m/z 391,2 (M+H)⁺.

[00228] Пример 4.4: Получение *трет*-бутил-2-{1-[2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксоэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(1Н-пиразол-1-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-3(2Н)-ил}-2-метилпропаноата (соединение 15)

[00229] Суспензию 2-хлор-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этанона (соединение 1) (3,61 г, 17,8 ммоль), соединения 14 (5,81 г, 14,9 ммоль), K₂CO₃ (5,13 г, 37,1 ммоль) и NaBr (306 мг, 2,97 ммоль) в сухом ацетонитриле (60 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере азота. Через 18 часов смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (60 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Осажденный продукт отделяли путем фильтрования, промывали водой (3 x 30 мл) и сушили под вакуумом. В результате получали 7,63 г (92% выход, 99% площади) соединения 15 в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,81 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,46 (dd, *J* = 2,53, 2,02 Гц, 1H), 7,02 (dd, *J* = 9,22, 3,92 Гц, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,84, 3,28 Гц, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,53, 0,51 Гц, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 5,12 мин. МС (ИЭР⁺) для C₂₇H₂₉FN₄O₆S m/z 557,1 (M+H)⁺.

[00230] Пример 4.5: Получение *трет*-бутил-2-{1-[(2R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(1Н-пиразол-1-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-3(2Н)-ил}-2-метилпропаноата (соединение 16)

[00231] К хорошо перемешиваемой смеси соединения 15 (7,00 г, 12,6 ммоль), RuCl[(S,S)-Tsdpn](мезитилен) (79 мг, 0,13 ммоль), формиата натрия (4,29 г, 63,1 ммоль) и воды (28 мл) в атмосфере азота добавляли изопропиловый спирт (28 мл, 360 ммоль). Затем реакцию грели при 75°C в течение 60 минут. Реакция восстановления завершалась, и смесь вносили в колбу, содержащую воду (200 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (3 x 30 мл) и сушили на воздухе с получением 7,01 г (99% выход, 99% площади) соединения 16 в виде беловатого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H), 1,81 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 3,74 (d, *J* = 6,32 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,01 - 4,17 (m, 1H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 5,2 - 5,4 (m, 1H), 6,50 (dd, *J* = 2,40, 1,89 Гц, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,97, 4,17 Гц, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 4,84 мин. Хиральная ВЭЖХ: 94% э.и.; МС (ИЭР⁺) для C₂₇H₃₁FN₄O₆S m/z 559,2 (M+H)⁺.

[00232] Пример 4.6: Получение *трет*-бутил-2-{1-[(2R)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(1H-пиразол-1-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-2-метилпропаноата (соединение 17)

[00233] К хорошо перемешиваемой смеси соединения **16** (1,0 г, 1,8 ммоль) и акрилонитрила (2,50 мл, 38,0 ммоль) в сухом ацетонитриле (10,0 мл) при 0°C добавляли 40% водный раствор КОН (1,20 мл, 12,0 ммоль). Указанную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 18 часов. Смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Смесь распределяли между дихлорметаном (50 мл) и соевым раствором (20 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (Silicycle, 230-400 меш, 100 г, элюирование 20-50% смесями этилацетат/гексан) с получением 1,04 г (96% выход, 99% площади) соединения **17** в виде белой пены. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 6,69 Гц, 2H), 3,55 (dt, *J* = 9,47, 6,38 Гц, 1H), 3,68 (dt, *J* = 9,47, 6,51 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 2,40, 1,89 Гц, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,97, 4,17 Гц, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 8,91, 7,89, 3,16 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,72, 3,16 Гц, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,53, 0,51 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,02, 0,51 Гц, 1H); время удерживания в ВЭЖХ: 5,00 мин. МС (ИЭР⁺) для C₃₀H₃₄FN₄O₆S m/z 612,3 (M+H)⁺.

[00234] Пример 4.7: Получение 2-{1-[(2R)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(1H-пиразол-1-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-2-метилпропановой кислоты (соединение 18)

[00235] К хорошо перемешиваемому раствору соединения **17** (275,0 мг, 0,45 ммоль) в изопропиловом спирте (1,4 мл) при комнатной температуре добавляли 9,0 М раствор серной кислоты (1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли воду (2,8 мл). Смесь распределяли между соевым раствором и дихлорметаном (по 20 мл каждого), слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в гептане, концентрировали под вакуумом для удаления остаточного растворителя и получали 245 мг (98% выход, 94% площади) соединения **18** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,87 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,59 (t, *J* = 6,32 Гц, 2H), 3,53 (dt, *J* = 9,60, 6,44 Гц, 1H), 3,70 (dt, *J* = 9,66, 6,28 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,15 - 4,24 (m, 1H), 5,28 (dd, *J* = 8,21, 4,67 Гц, 1H), 6,46 - 6,51 (m, 1H), 6,82 (dd, *J* = 9,09, 4,04 Гц, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 8,97, 7,83, 3,16 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,72,

3,16 Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 2,27$ Гц, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 1H) (на спектре ^1H -ЯМР не наблюдали карбоксилатный протон); время удерживания в ВЭЖХ: 3,91 мин. МС (ИЭР $^+$) для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 556,3 (M+H) $^+$.

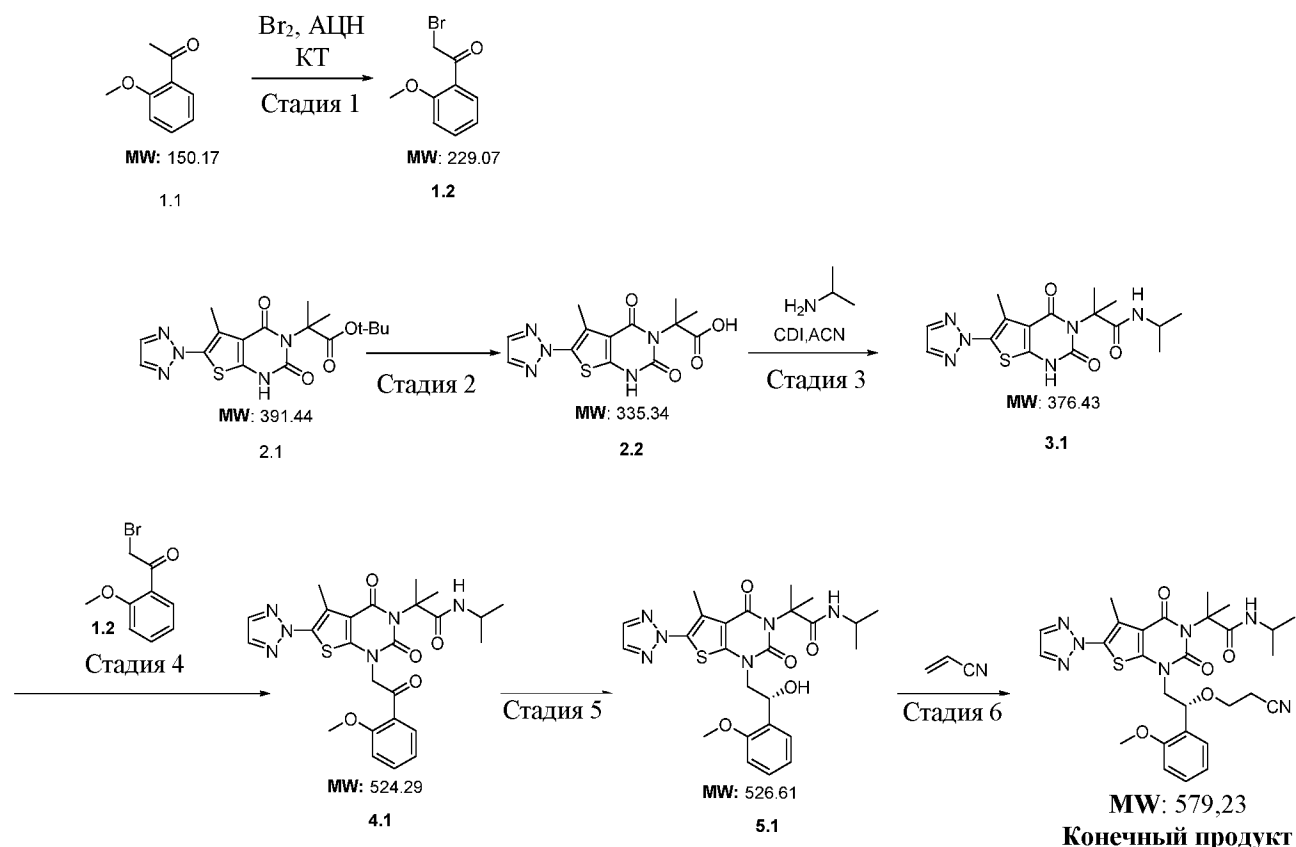
[00236] Пример 4.8: Получение 2-{1-[(2R)-2-(2-цианоэтокси)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)этил]-5-метил-2,4-диоксо-6-(1H-пиразол-1-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}-N-изопропил-2-метилпропанамида (соединение I-191)

[00237] К хорошо перемешиваемому раствору соединения **18** (240 мг, 0,43 ммоль), ТЭА (180,6 мкл, 1,29 ммоль) и изопропиламина (110,4 мкл, 1,29 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям в течение нескольких минут добавляли 1,57 М раствор пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (0,55 мл, 0,86 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили добавлением 10% раствора лимонной кислоты (5,0 мл) и перемешивание смеси продолжали в течение 30 минут. Смесь распределяли между дихлорметаном и соевым раствором (по 30 мл каждого). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (Silicycle, 230-400 меш, 40 г, элюирование 20-70% смесями этилацетат/гексан) с получением 203 мг (78% выход, 99% площади) соединения **I-191** в виде белой пены. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,14 (d, $J = 6,82$ Гц, 6H), 1,82 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,53 - 2,70 (m, 2H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,02 (d, $J = 10,11$ Гц, 1H), 4,07 - 4,19 (m, 2H), 5,34 (dd, $J = 9,60, 3,54$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J = 8,08$ Гц, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,53, 2,02$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,97, 4,17$ Гц, 1H), 7,03 (ddd, $J = 8,91, 7,89, 3,16$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,84, 3,03$ Гц, 1H), 7,68 - 7,72 (m, 1H), 7,76 (dd, $J = 2,02, 0,51$ Гц, 1H); хиральная ВЭЖХ: 95% э.и.; время удерживания в ВЭЖХ: 4,18 мин; МС (ИЭР $^+$) для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ m/z 597,3 (M+H) $^+$.

[00238] Пример 5: Описание синтеза соединения I-193

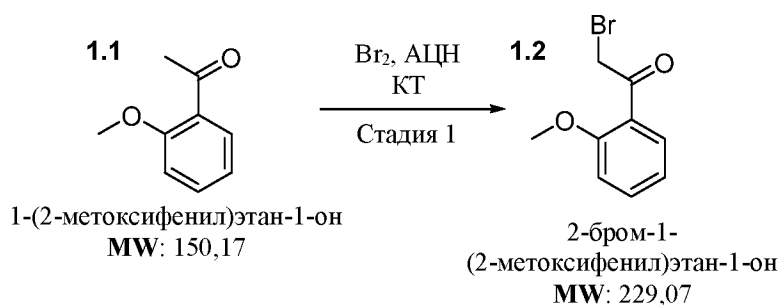
[00239] Начиная с 1-(2-метоксифенил)этан-1-она и *трет*-бутил-2-метил-2-(5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)пропаноата, синтез (R)-2-(1-(2-(2-цианоэтокси)-2-(2-метоксифенил)этил)-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)-N-изопропил-2-метилпропанамида (соединение **I-193**) осуществляли, как показано ниже:

Схема 8: Схема синтеза соединения I-193



[00240] Синтез проводили два раза с получением в суммарно 203 г продукта формулы **I-193**. Каждая из стадий на схеме синтеза более подробно описана в следующих примерах с 5.1 по 5.6.

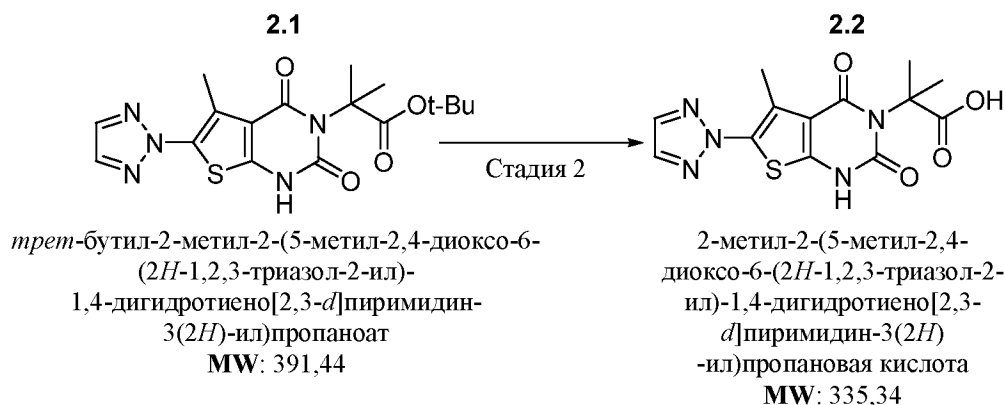
[00241] Пример 5.1: Получение 2-бром-1-(2-метоксифенил)этан-1-она (соединение 1.2)



[00242] 1-(2-Метоксифенил)этанон, **1.1**, (300 г, 1,0 экв.) добавляли в реактор, содержащий ацетонитрил (АЦН) (1,2 л, 4,0 об.). Добавляли Br₂ (319,62 г, 1,0 экв.) при охлаждении реакционной смеси до температуры ниже 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 20-25°C и отбирали для технологического контроля качества, пока содержание 1-(2-метоксифенил)этанона не составило 6,5%. Для гашения реакции добавляли NaHSO₃ (600 мл, 2 об.), а затем смесь перемешивали в течение

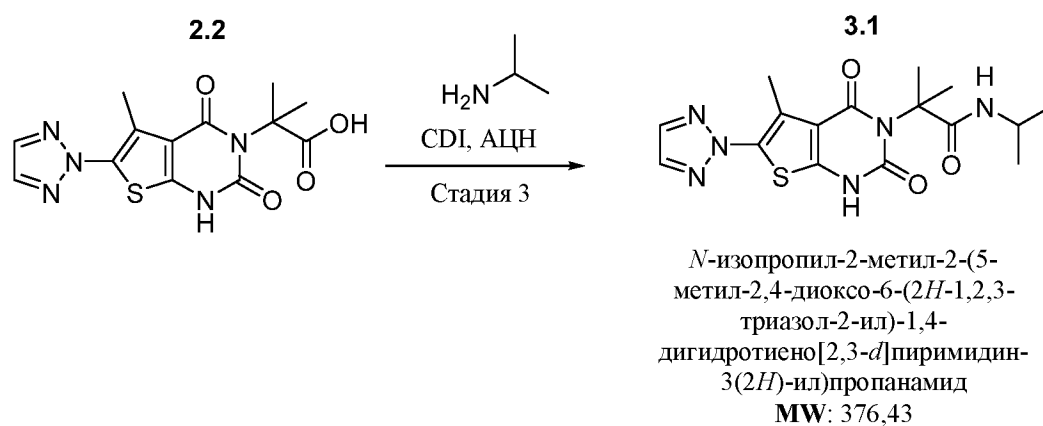
дополнительных 0,5 ч при 20-25°C. Продукт три раза экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (600 мл, 2 об.) с получением черной маслянистой жидкости (418 г, неочищенная), которую очищали с применением колонки с получением 330 г 2-бром-1-(2-метоксифенил)этан-1-она, **1.2**, в виде беловатого твердого вещества (чистота 98%).

[00243] Пример 5.2: Получение 2-метил-2-(5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)пропановой кислоты (соединение 2.2).



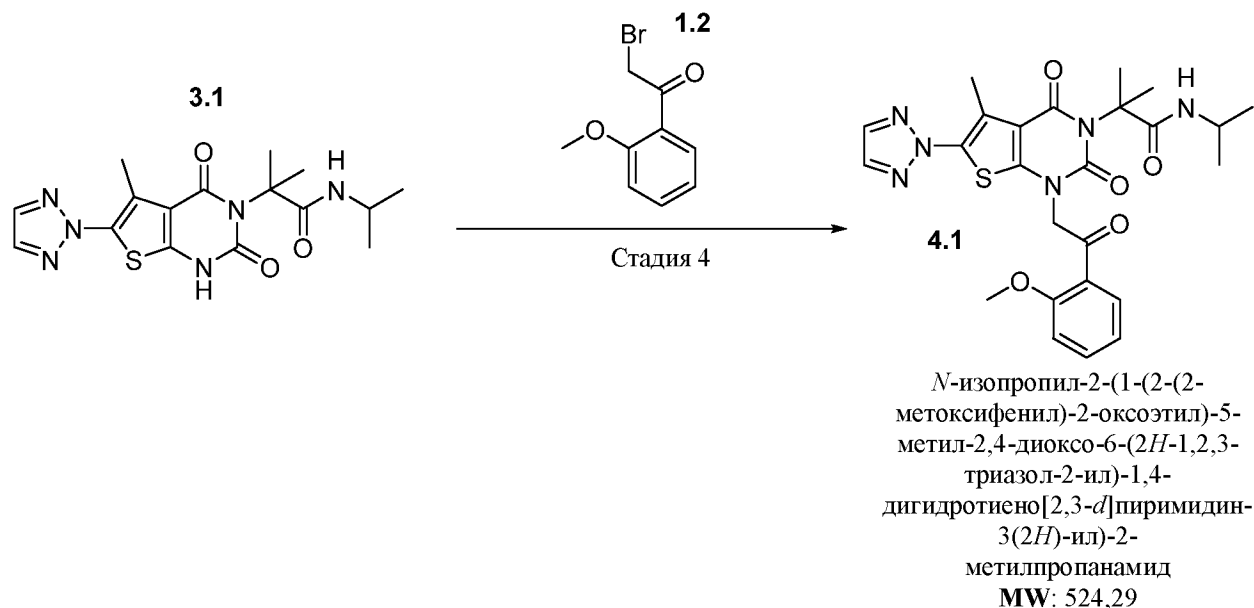
[00244] Соединение **2.1** (580,0 г., 1,0 экв.) добавляли в реактор, содержащий дихлорметан (5,8 л, 10 об.). По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 л, 2 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 20±5°C. Образцы отбирали для ВЭЖХ, пока содержание соединения **2.1** не составило ≤1,0%. Реакционную смесь охлаждали до <10°C и по каплям добавляли H₂O (23,2 л, 40 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 5-10°C, а затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (580 мл, 1 об.), а затем сушили под вакуумом при 35±5°C с получением 448 г соединения **2.2** (чистота 98%) в виде беловатого твердого вещества.

[00245] Пример 5.3: Получение N-изопропил-2-метил-2-(5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)пропанамида (соединение 3.1)



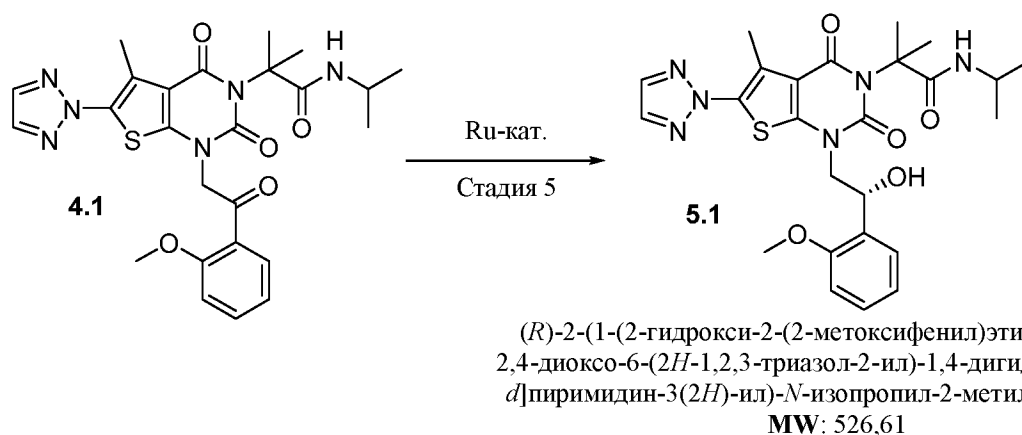
[00246] В реактор вносили ацетонитрил (4,5 л, 10 об.) в атмосфере азота перед добавлением соединения **2.2** (15,0 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0-10°C и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (433,3 г, 2,0 экв.) при 5-10°C. Реакционную смесь нагревали до 25±5 °C и перемешивали в течение 1 часа при указанной температуре. Образцы отбирали для технологического контроля качества, пока содержание NDI-012080-2 не составило 0. Реакционную смесь охлаждали до 0-10°C перед добавлением изопропиламина (315,9 г, 4 экв.). Реакционную смесь снова нагревали до 25±5°C, перемешивали в течение 1 часа при указанной температуре и образцы отбирали для технологического контроля качества, пока содержание соединения **2.2** не составило 0. По каплям добавляли H₂O (9,0 л, 20 об.), а затем концентрированную HCl (111,3 мл, 4,0 экв.) при 0-25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0~25°C и фильтровали, полученный слой фильтрата промывали водой (896 мл, 2 об.), а затем нитратом церия-аммония (896 мл, 2 об.). Получали 442 г соединения **3.1** (чистота: 98,8%, выход: 87,9%) в виде беловатого твердого вещества.

[00247] Пример 5.4: Получение N-изопропил-2-(1-(2-(2-метоксифенил)-2-оксоэтил)-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)-2-метилпропанамида (соединение 4.1)



[00248] Соединение **3.1** (430 г, 1,0 экв.) и N-метил-2-пирролидон (2,2 л, 5 об.) добавляли в указанном порядке в реактор и перемешивали при 20±5°C до растворения твердого вещества. Перед дополнительным перемешиванием в течение 2 часов при 25±5°C добавляли соединение **1.1** (282,6 г, 1,08 экв.), а затем K₂CO₃ (5,51 г, 3 экв.). Образцы отбирали для технологического контроля качества, пока содержание соединения **3.1** не составило 3,1%. Добавляли H₂O (4,3 л, 10 об.) и реакционную смесь фильтровали. Слой фильтрата два раза суспендировали в воде (4,3 л, 10 об.) и один раз в петролейном эфире (4,3 л, 10 об.), а затем сушили под вакуумом при 40±5°C с получением 642,8 г соединения **4.1** (чистота: 97,2%, колич. ЯМР: 79,2%, выход: 85%).

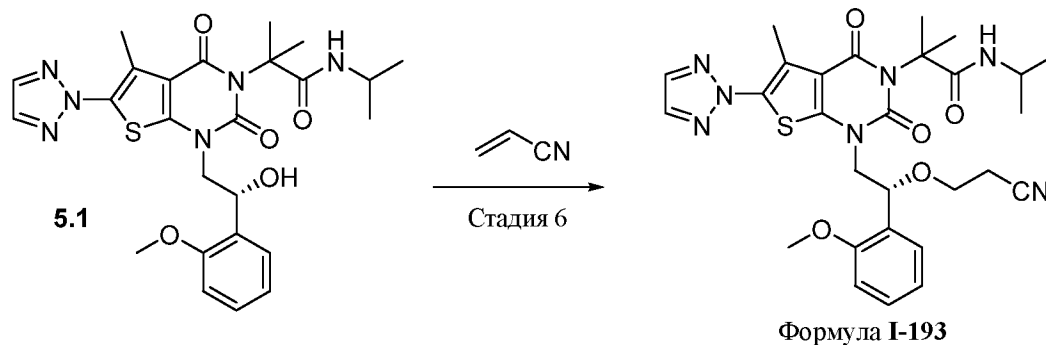
[00249] Пример 5.5: Получение (R)-2-(1-(2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)этил)-5-метил-2,4-диоксо-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)-N-изопропил-2-метилпропанамида (соединение 5.1)



[00250] Соединение **4.1** (645,0 г, 1,0 экв.) добавляли в реактор, содержащий тетрагидрофуран (1,9 л, 3,0 об.), при 20-25°C. Добавляли триэтиламин (20,0 экв.) при 20-25°C. При той же температуре добавляли RuCl[(S,S)-Ts-dpen](*n*-цимол) (10% мас./мас.), а затем по каплям добавляли муравьиную кислоту (20,0 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 4 дней и образцы отбирали для ВЭЖХ, пока содержание соединения **4.1** не составило не более 3,0%. Продукт реакции концентрировали под вакуумом до 4~5 об. при 35±5°C, а затем по каплям добавляли в воду (12,0 л, ~20,0 об.). Реакционную смесь фильтровали и промывали водой (2,5 л, 4,0 об.), а затем суспендировали в смеси МТБЭ/гептан (1:1, 4,0 л). Суспензию фильтровали и промывали гептаном (2,5 л, 4,0 об.) с получением 430,0 г соединения **5.1** в виде беловатого твердого вещества (чистота: 96,3%).

[00251] Пример 5.6: Получение (R)-2-(1-(2-(2-цианоэтоксифенил)этил)-5-метил-2,4-диоксо-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-1,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил)-*N*-изопропил-2-метилпропанамида (соединение I-193).

6.1 (Конечный продукт)



MW: 579.23

[00252] Соединение **5.1** (130,0 г, 1,0 экв.) добавляли в реактор, содержащий тетрагидрофуран (1,3 л, 10,0 об.), а затем охлаждали до $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$. Добавляли 50% раствор KOH в воде (130,0 мл, 1,0 об.), а затем акрилонитрил (260,0 мл, 2,0 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$. Образцы отбирали для ВЭЖХ, пока содержание NDI-012080-5 не составило не более 5,0%. Затем добавляли этилацетат (1,3 л, 10,0 об.). Органическую фазу отделяли, собирали и два раза промывали 20% раствором NaCl (650,0 мл, 5,0 об.), а затем концентрировали под вакуумом при $35\pm 5^{\circ}\text{C}$. Концентрат суспендировали в изопропиловом спирте (650,0 мл, 5,0 об.), а затем перекристаллизовывали из изопропилового спирта с получением 61,0 г конечного продукта (соединение **I-193**) в виде беловатого твердого вещества (чистота: 98,7%).

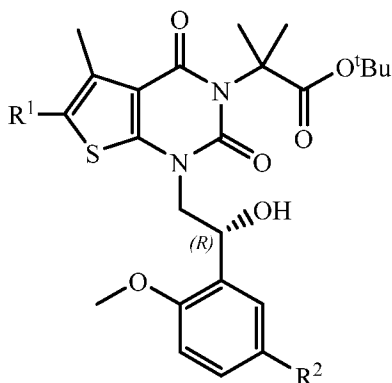
[00253] При введении элементов настоящего изобретения или его предпочтительного(ых) варианта(ов) реализации формы единственного числа и термин “указанный” обозначают, что имеются один или более элементов. Термины “содержащий”, “включающий” и “имеющий” являются инклюзивными и означают, что могут присутствовать дополнительные элементы, отличные от перечисленных элементов.

[00254] Ввиду указанного выше будет понятно, что достигнуто несколько целей настоящего изобретения и получены другие полезные результаты.

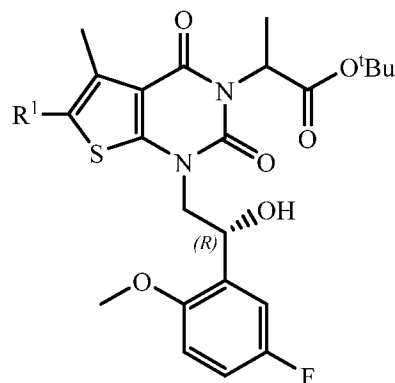
[00255] Поскольку в указанные выше способы могут быть внесены различные изменения без отступления от объема настоящего изобретения, полагают, что весь материал, содержащийся в приведенном выше описании, следует интерпретировать, как иллюстративный, а не ограничивающий.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1** или **V-2-F**:

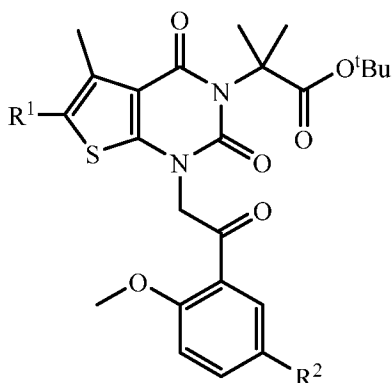


Формула V-1

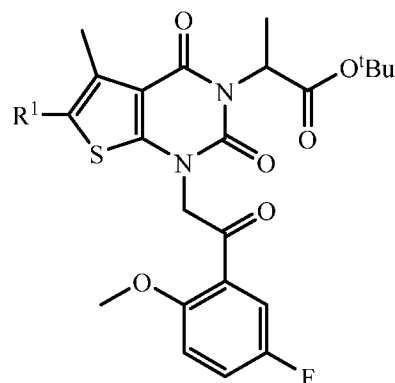


Формула V-2-F

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-1** или **IV-2-F**:



Формула IV-1



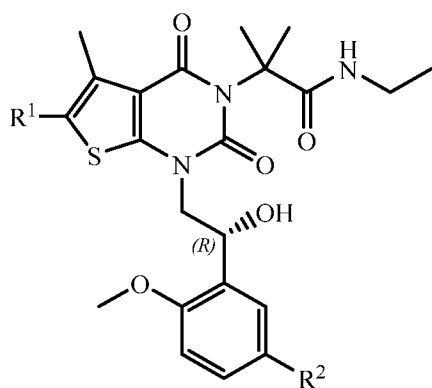
Формула IV-2-F

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-1** или **V-2-F**, соответственно; где:

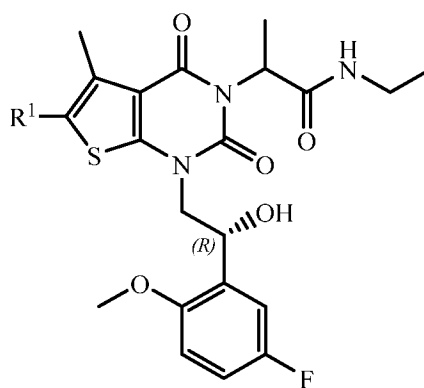
R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и

R^2 представляет собой водород или F.

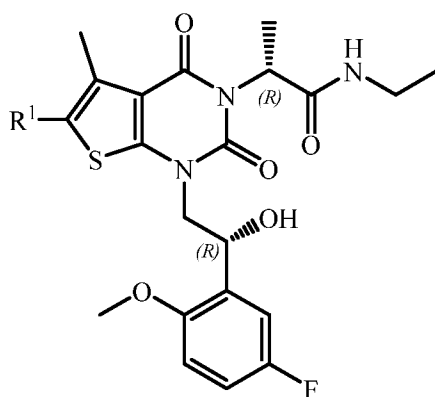
2. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3**, **V-4-F** или **V-4-F-1a**:



Формула V-3

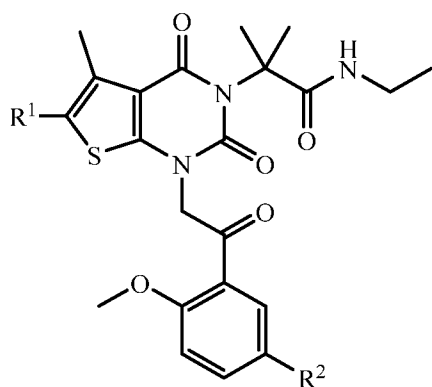


Формула V-4-F

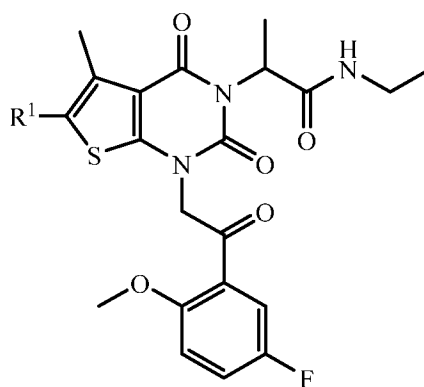


Формула V-4-F-1a

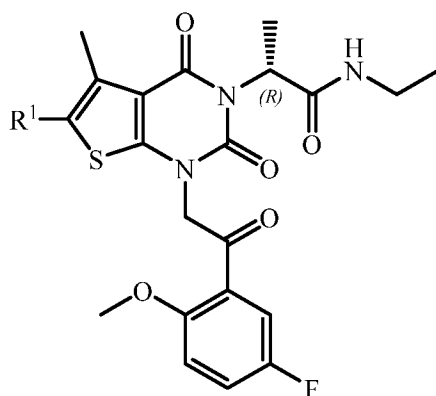
или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-3**, **IV-4-F** или **IV-4-F-1a**:



Формула IV-3



Формула IV-4-F



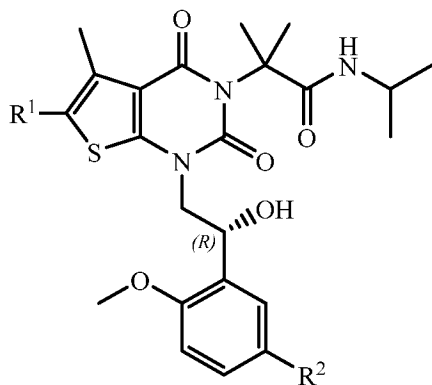
Формула IV-4-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-3**, **V-4-F** или **V-4-F-1a**, соответственно; где:

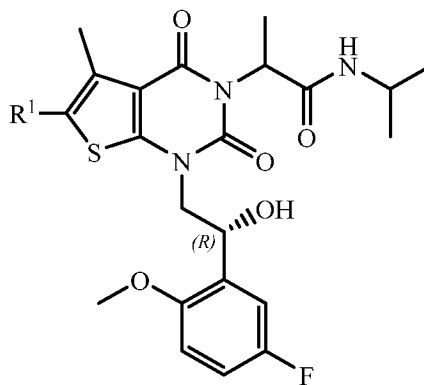
R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и

R^2 представляет собой водород или F.

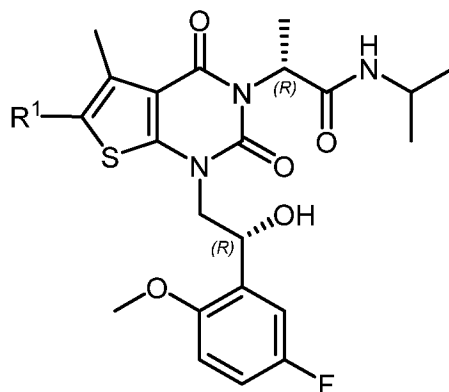
3. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5**, **V-6-F** или **V-6-F-1a**:



Формула V-5

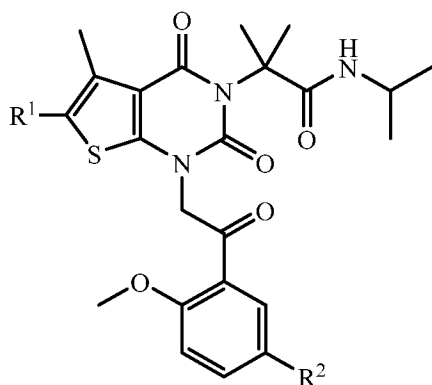


Формула V-6-F

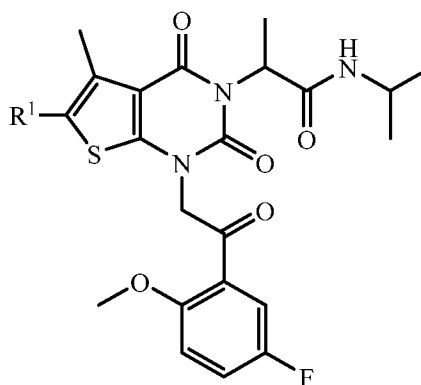


Формула V-6-F-1a

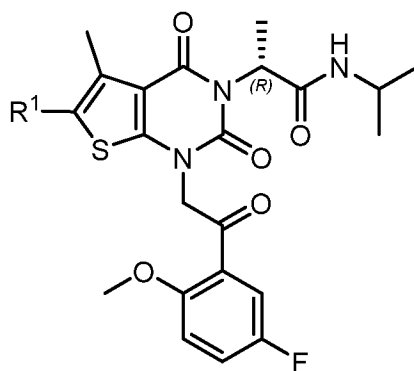
или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-5**, **IV-6-F** или **IV-6-F-1a**:



Формула IV-5



Формула IV-6-F



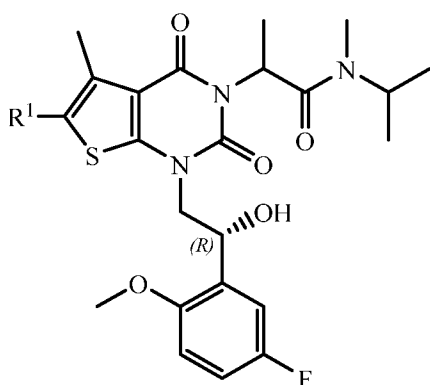
IV-6-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-5**, **V-6-F** или **V-6-F-1a**, соответственно; где:

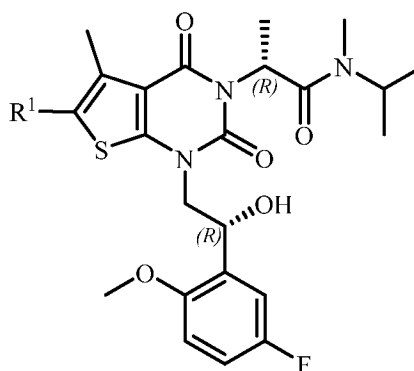
R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и

R^2 представляет собой водород или F.

4. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-7-F** или **V-7-F-1a**:

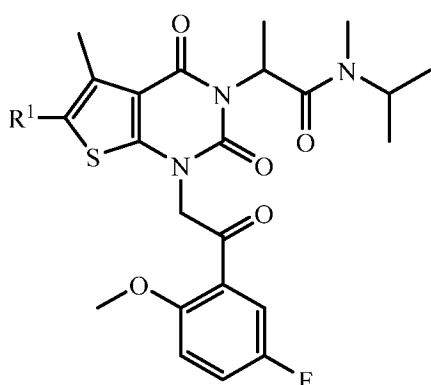


Формула V-7-F

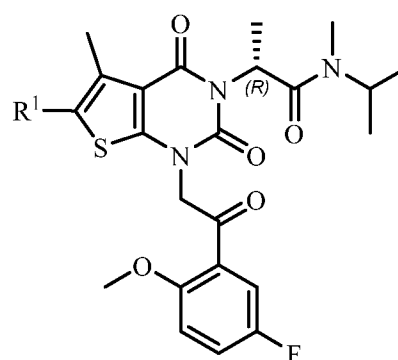


Формула V-7-F-1a

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-7-F** или **IV-7-F-1a**:



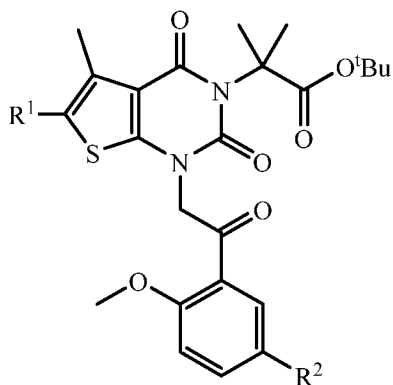
Формула IV-7-F



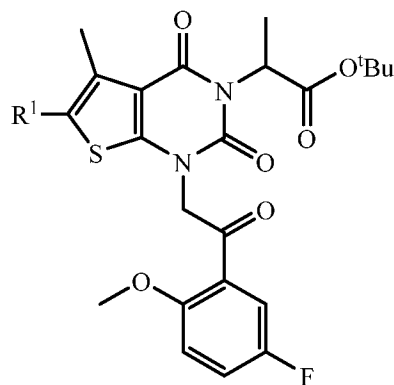
Формула IV-1-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-7-F** или **V-7-F-1a**; где: R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ дополнительно включает стадию получения соединения формулы **IV-1** или **IV-2-F**:

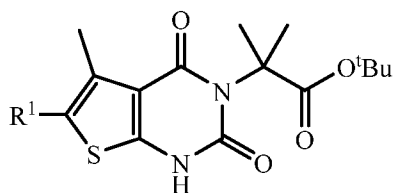


Формула IV-1

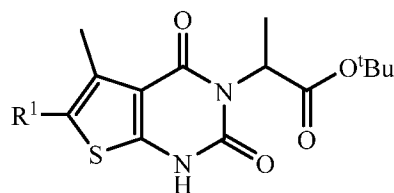


Формула IV-2-F

или его соли, при этом способ включает стадию приведения соединения формулы **II-1** или **II-2**:

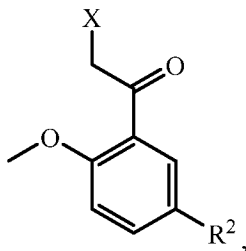


Формула II-1



Формула II-2

или его соли в контакт с соединением формулы **III**:



Формула III

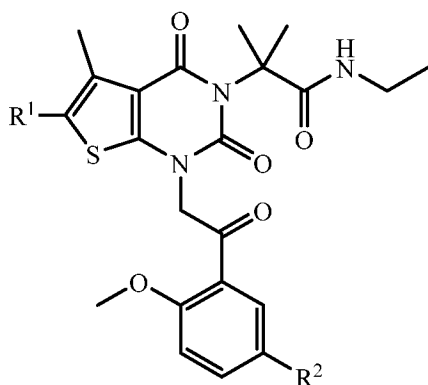
или его солью в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы **IV-1** или **IV-2-F**; где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$;

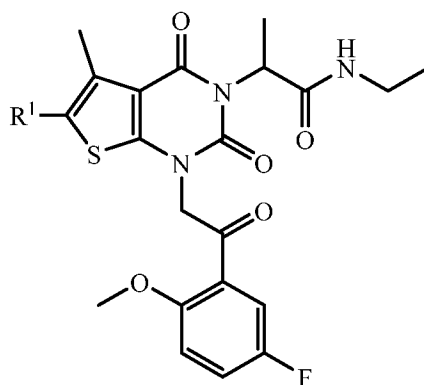
R^2 представляет собой водород или F; и

X представляет собой Cl, Br или I.

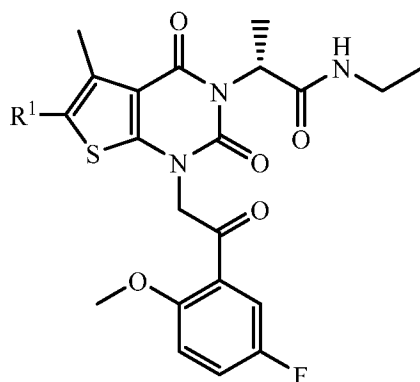
6. Способ по п. 2, отличающийся тем, что способ дополнительно включает стадию получения соединения формулы **IV-3**, **IV-4-F** или **IV-4-F-1a**:



Формула IV-3

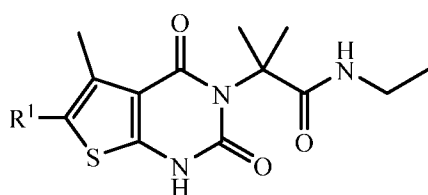


Формула IV-4-F

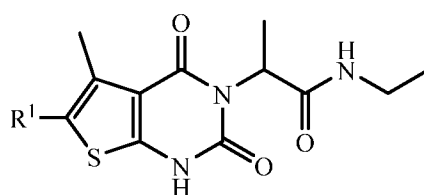


Формула IV-4-F-1a

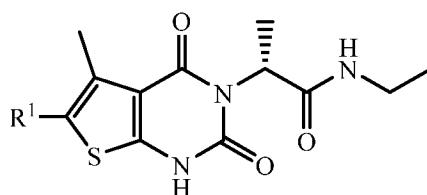
или его соли, при этом способ включает стадию приведения соединения формулы **II-3**, **II-4** или **II-4-1a**:



Формула II-3

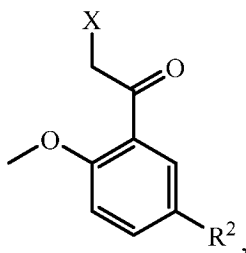


Формула II-4



Формула II-4-1a

или его соли в контакт с соединением формулы **III**:



Формула III

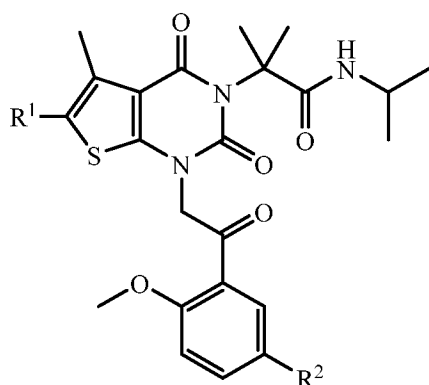
или его солью в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы **IV-3**, **IV-4-F** или **IV-4-F-1a**; где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$;

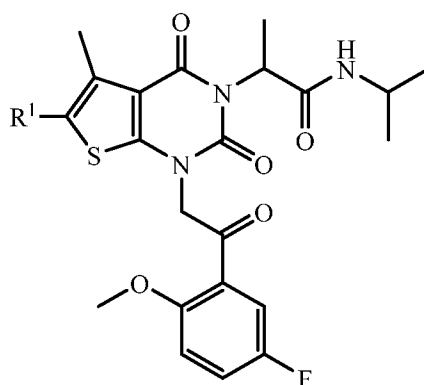
R^2 представляет собой водород или F; и

X представляет собой Cl, Br или I.

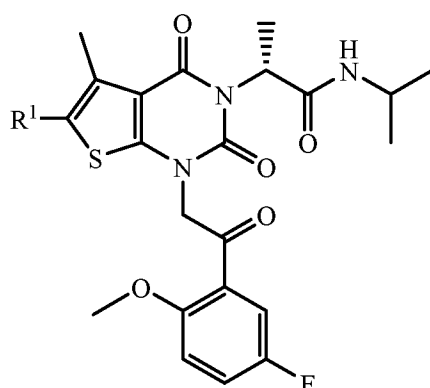
7. Способ по п. 3, отличающийся тем, что способ дополнительно включает стадию получения соединения формулы **IV-5**, **IV-6-F** или **IV-6-F-1a**:



Формула IV-5

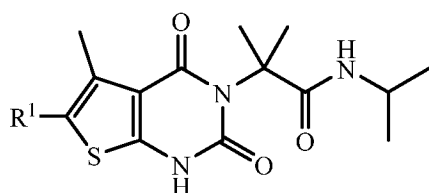


Формула IV-6-F

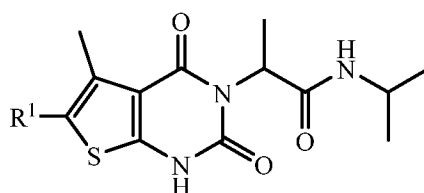


Формула IV-6-F-1a

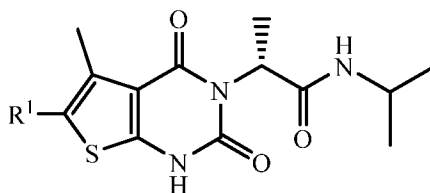
или его соли, при этом способ включает стадию приведения соединения формулы **II-5**, **II-6** или **II-6-1a**:



Формула II-5

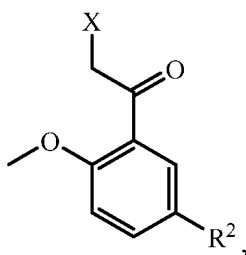


Формула II-6



Формула II-6-1a

или его соли в контакт с соединением формулы **III**:



Формула III

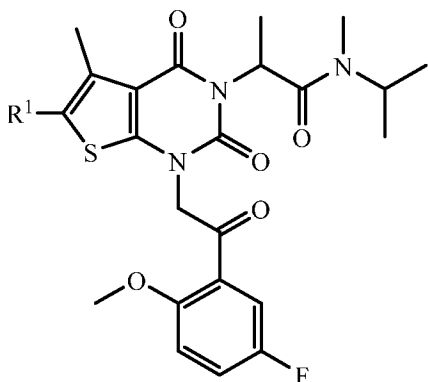
или его соль в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы **IV-5**, **IV-6-F** или **IV-6-F-1a**; где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$;

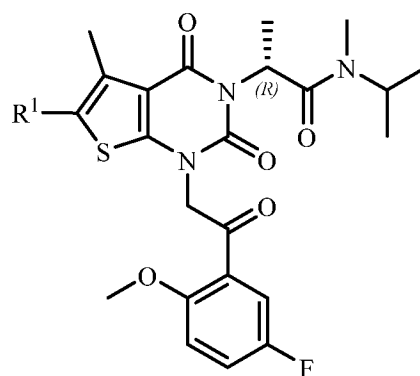
R^2 представляет собой водород или F; и

X представляет собой Cl, Br или I.

8. Способ по п. 4, отличающийся тем, что способ дополнительно включает стадию получения соединения формулы **IV-7-F** или **IV-1-F-1a**:

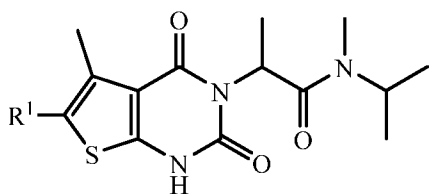


Формула IV-7-F

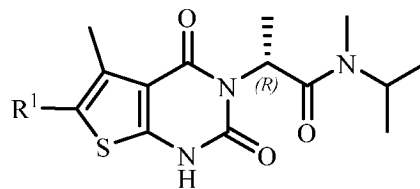


Формула IV-1-F-1a

или его соли, при этом способ включает стадию приведения соединения формулы **II-7** или **II-7-1a**:

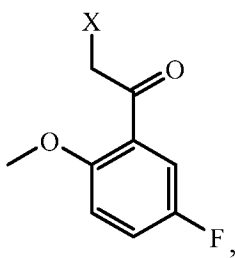


Формула II-7



Формула II-7-1a

или его соли в контакт с соединением формулы **III-F**:



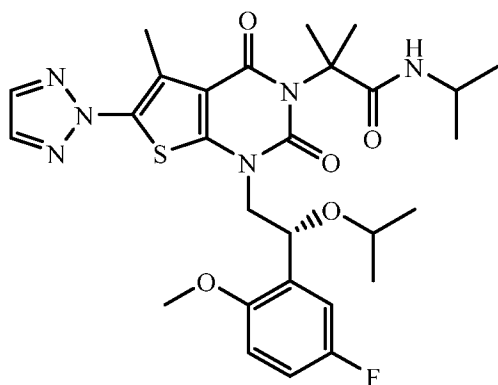
Формула III-F

или его соль в присутствии основания в зоне алкилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения или соли формулы **IV-7-F** или **IV-1-F-1a**; где:

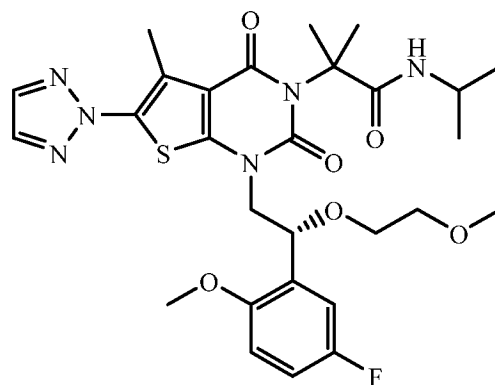
R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и

X представляет собой Cl, Br или I.

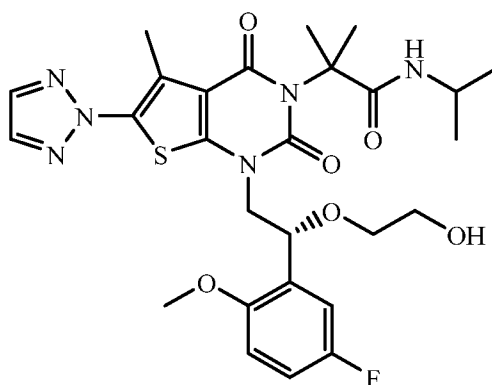
9. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212** или **I-213**:



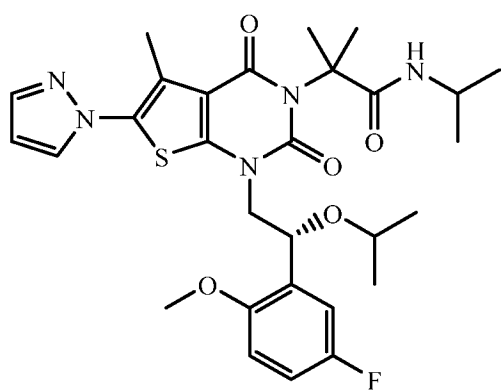
I-020



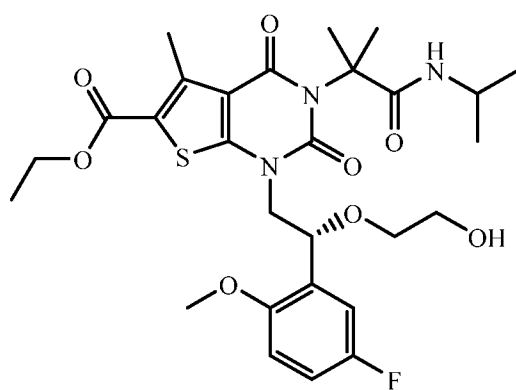
I-074



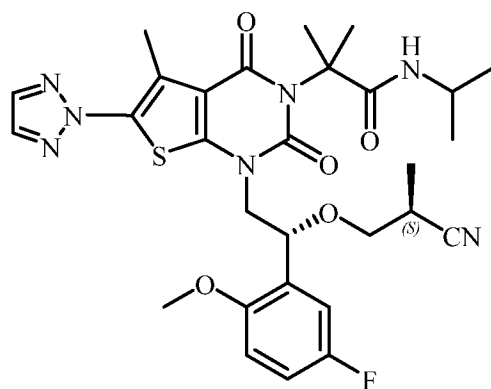
I-064



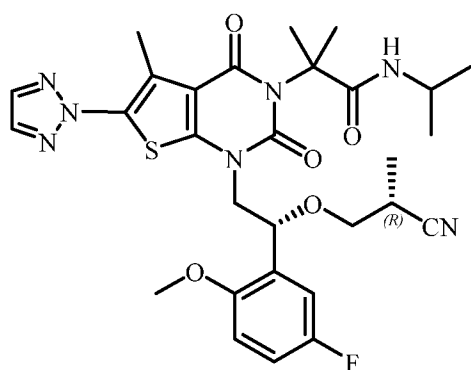
I-014



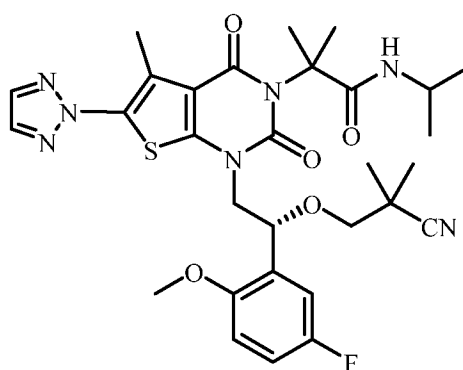
I-184



I-211



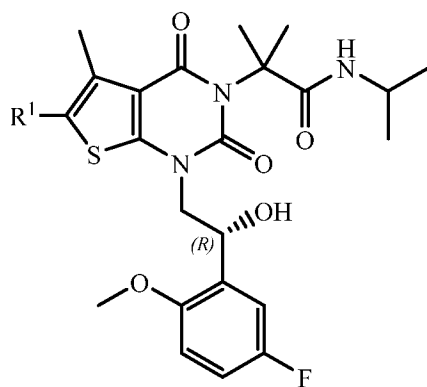
I-212



I-213

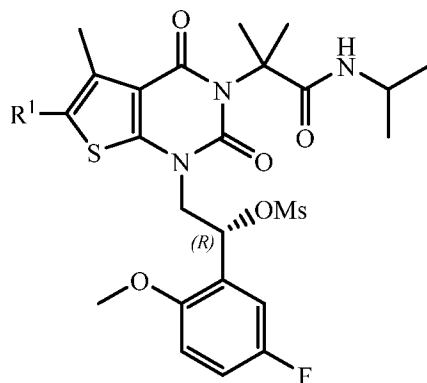
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-F**:



Формула V-5-F

или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-5-F**:



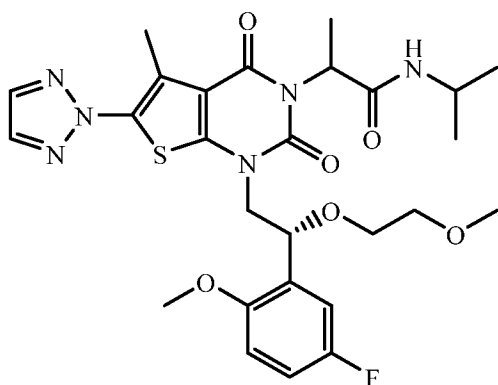
Формула VI-5-F

или его соли; и

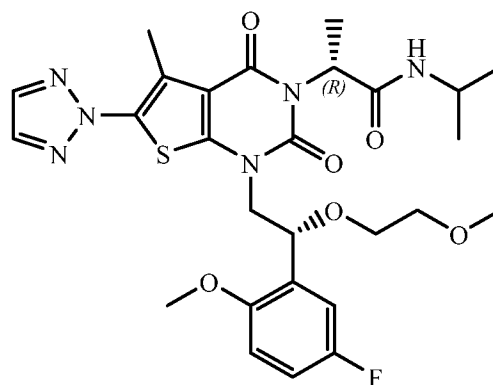
взаимодействие соединения или соли формулы **VI-5-F** со спиртом, выбранным из группы, состоящей из изопропанола, метоксиэтанола, этиленгликоля, (S)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила, (R)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила и 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрила, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-020**, **I-074**, **I-064**, **I-014**, **I-184**, **I-211**, **I-212** или **I-213**; где:

R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или -C(O)OCH₂CH₃.

10. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-082** или **I-171**:



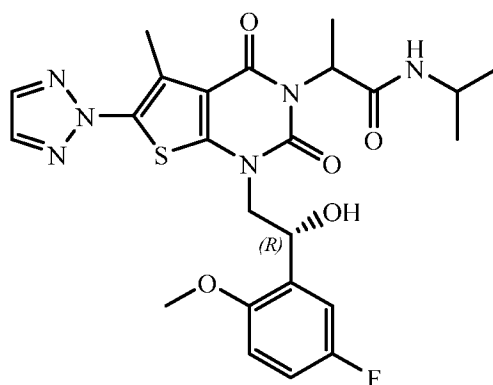
I-082



I-171

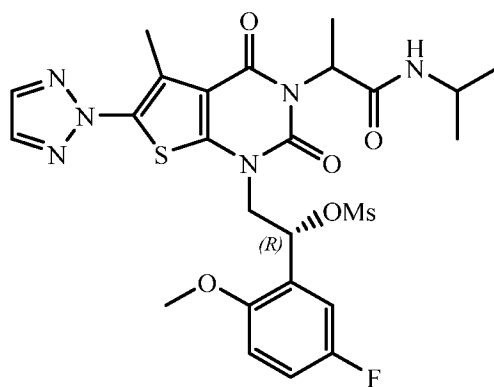
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-6-T-F**:



Формула V-6-T-F

или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-6-T-F**:



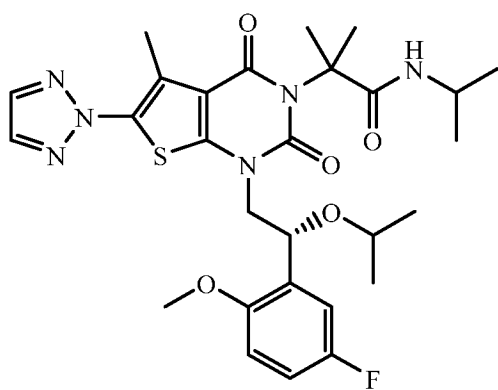
Формула VI-6-T-F

или его соли;

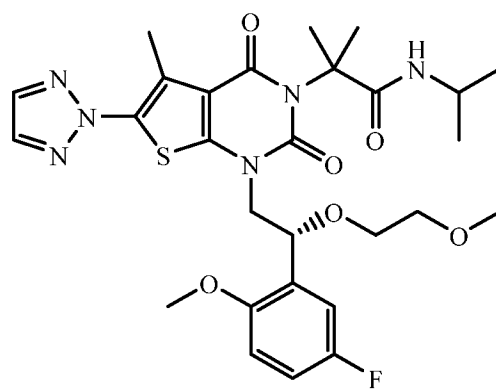
взаимодействие соединения или соли формулы **VI-6-T-F** с метоксиэтанолом с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-082**; и

отделение соединения или соли формулы **I-082** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-171**.

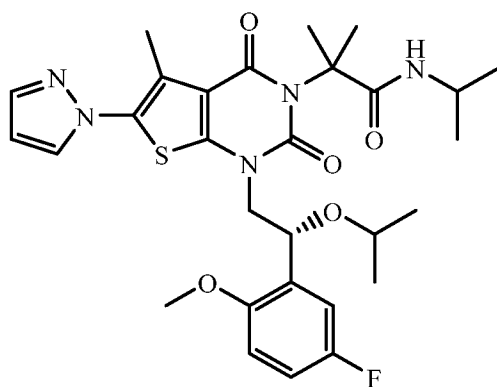
11. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** или **I-213**:



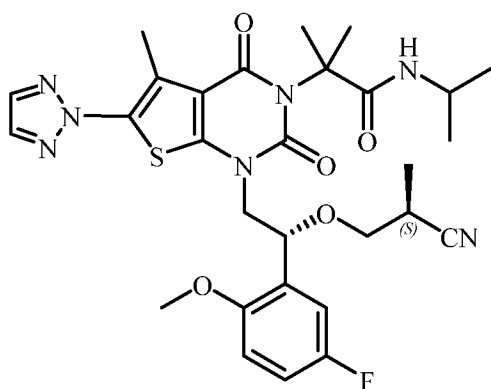
I-020



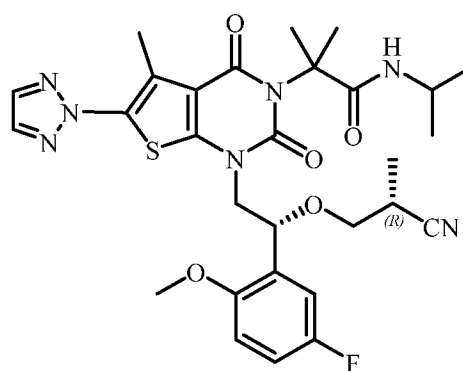
I-074



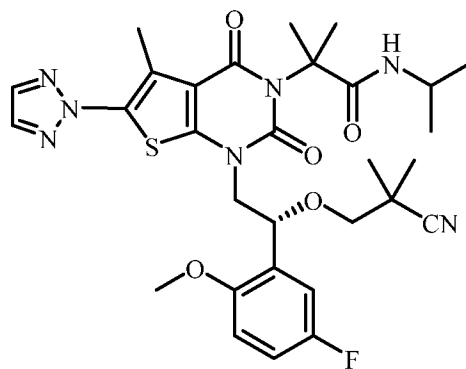
I-014



I-211



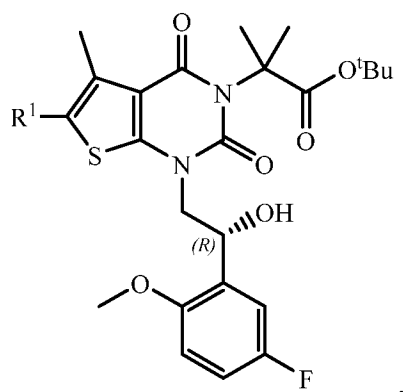
I-212



I-213

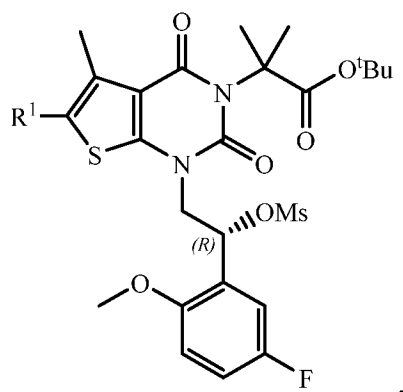
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-F**:



Формула V-1-F

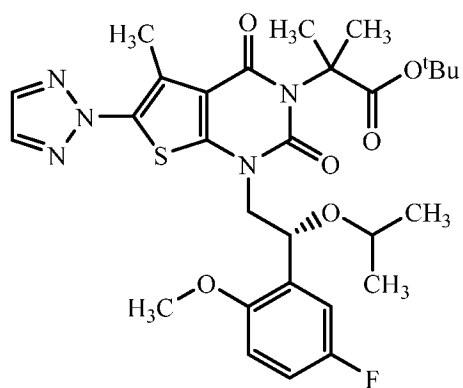
или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-1-F**:



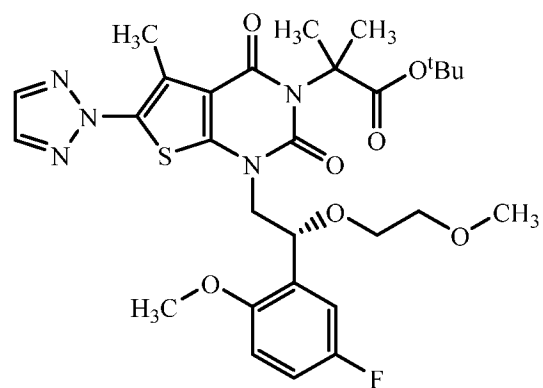
Формула VI-1-F

или его соли;

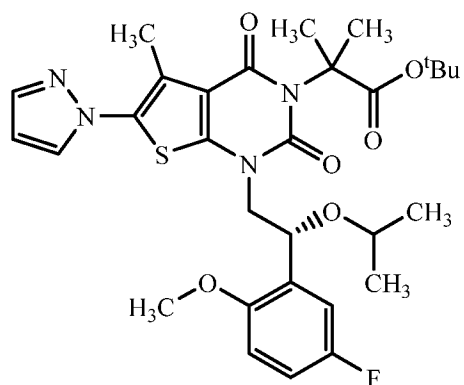
взаимодействие соединения или соли формулы **VI-1-F** со спиртом, выбранным из группы, состоящей из изопропанола, метоксиэтанола, (S)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила, (R)-3-гидрокси-2-метилпропаннитрила и 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрила с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-T-F-1**, **VII-1-T-F-2**, **VII-1-P-F-1**, **VII-1-T-F-3**, **VII-1-T-F-4** или **VII-1-T-F-5**:



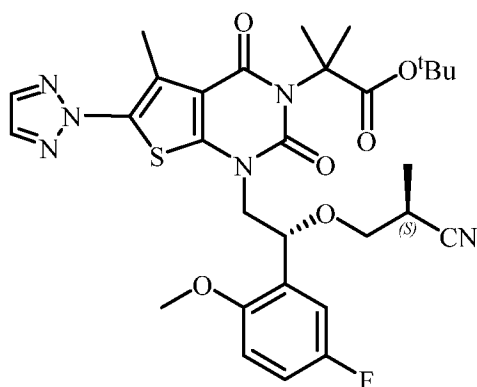
VII-1-T-F-1



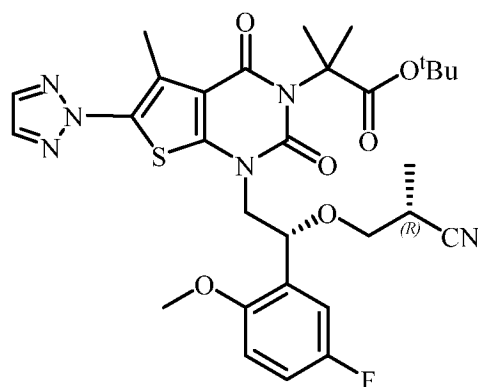
VII-1-T-F-2



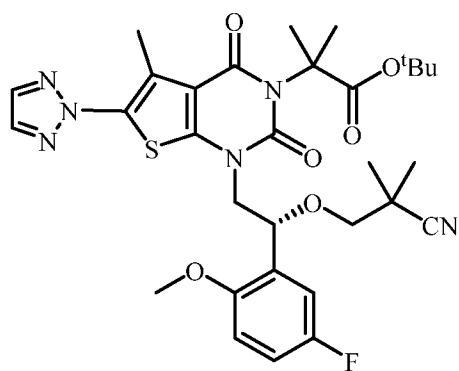
VII-1-P-F-1



VII-1-T-F-3



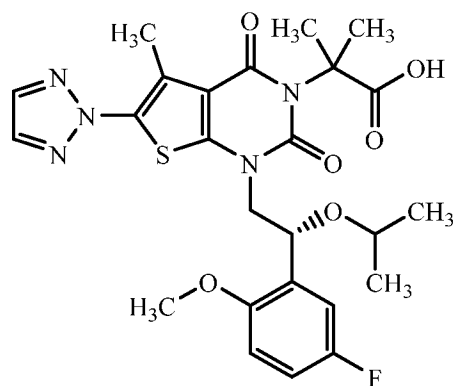
VII-1-T-F-4



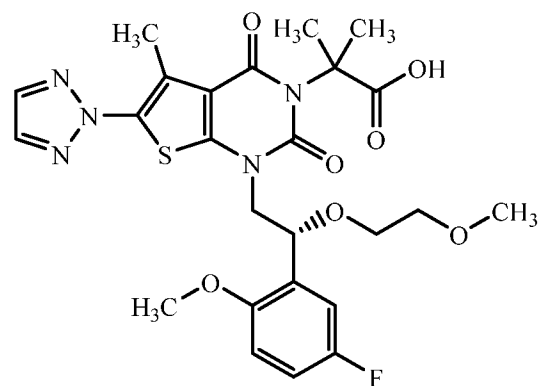
VII-1-T-F-5

или его соли;

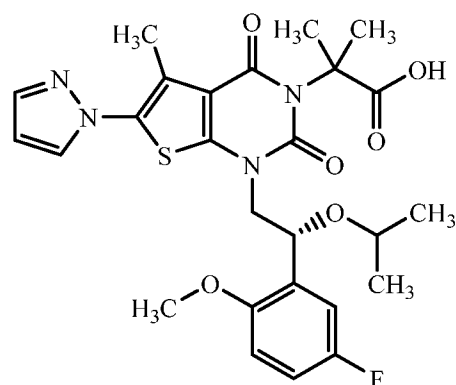
обработку соединения или соли формулы VII-1-T-F-1, VII-1-T-F-2, VII-1-P-F-1, VII-1-T-F-3, VII-1-T-F-4 или VII-1-T-F-5 кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы VIII-1-T-F-1, VIII-1-T-F-2, VIII-1-P-F-1, VIII-1-T-F-3, VIII-1-T-F-4 или VIII-1-T-F-5:



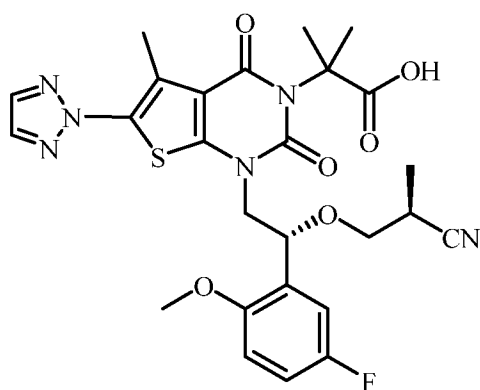
VIII-1-T-F-1



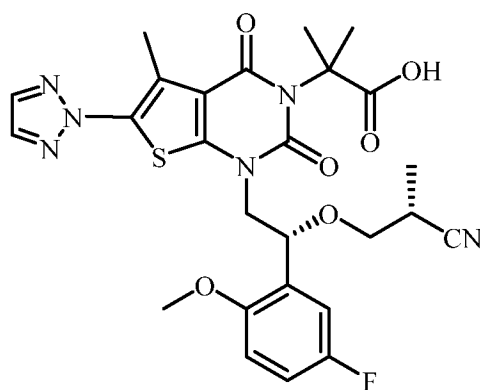
VIII-1-T-F-2



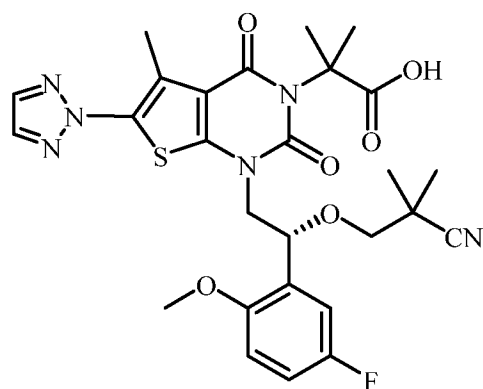
VIII-1-P-F-1



VIII-1-T-F-3



VIII-1-T-F-4



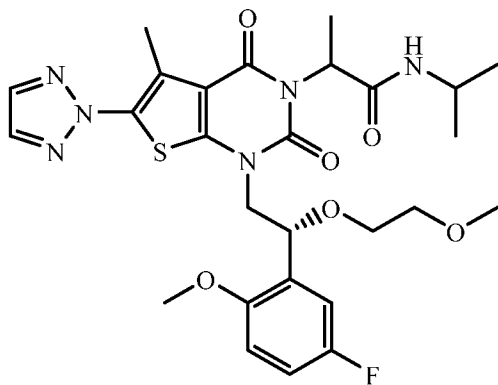
VIII-1-T-F-5

или ее соли; и

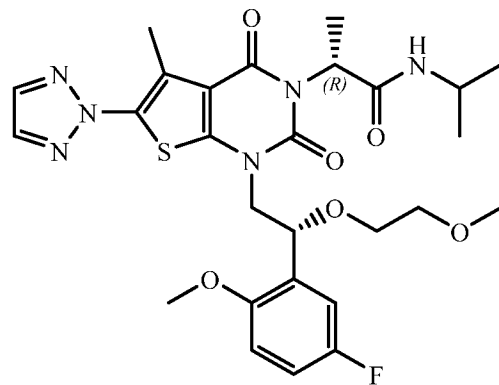
получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-020**, **I-074**, **I-014**, **I-211**, **I-212** или **I-213**; где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

12. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-082** или **I-171**:



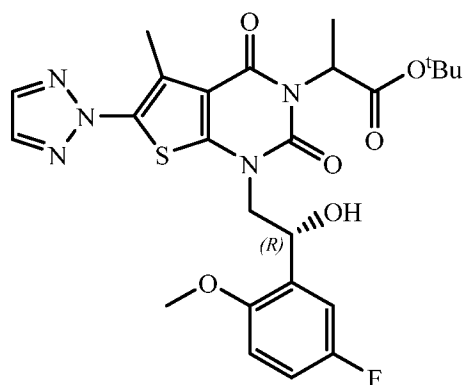
I-082



I-171

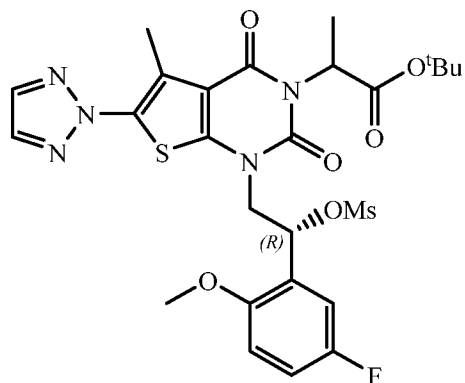
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-T-F**:



Формула V-2-T-F

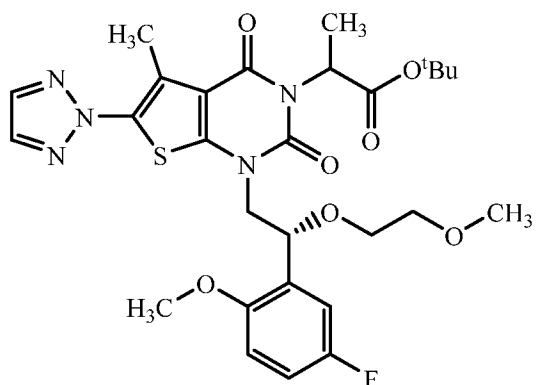
или его соли в контакт с метансульфоновым ангидридом в присутствии основания в зоне мезилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VI-2-T-F**:



Формула VI-2-T-F

или его соли;

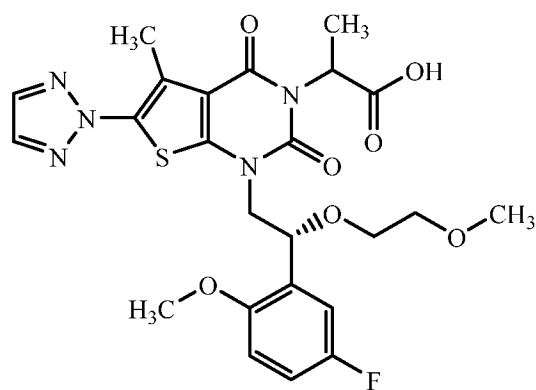
взаимодействие соединения или соли формулы **VI-2-T-F** с метоксиэтанолом с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-2-T-F-2**:



VII-2-T-F-2

или его соли;

обработку соединения или соли формулы **VII-2-T-F-2** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-2-T-F-2**:



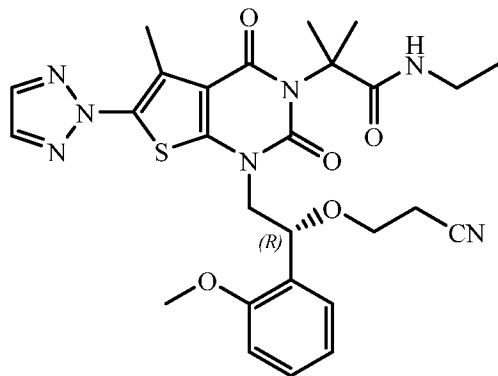
VIII-2-T-F-2

или ее соли;

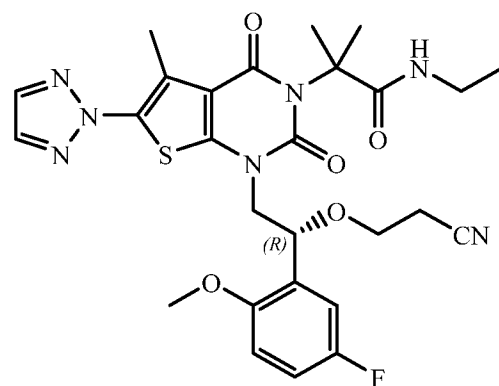
получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-082**; и

отделение соединения или соли формулы **I-082** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-171**.

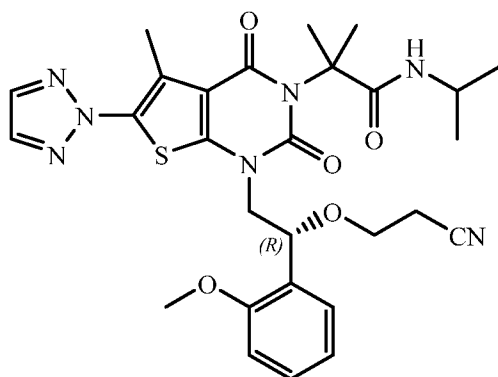
13. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** или **I-181**:



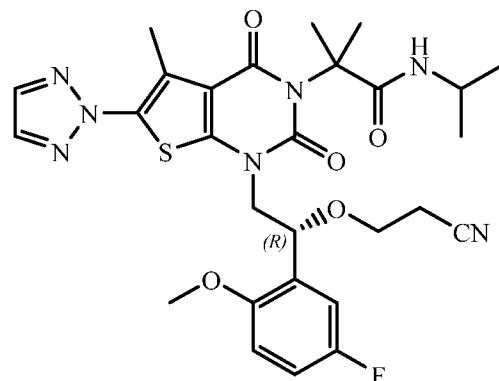
I-208



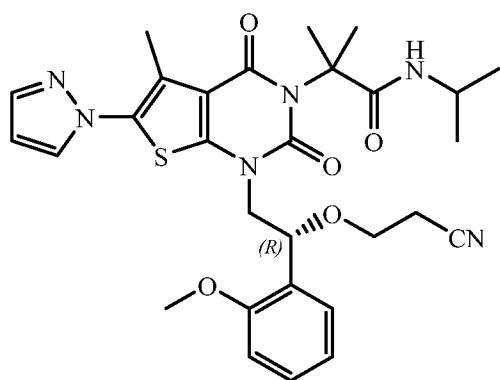
I-206



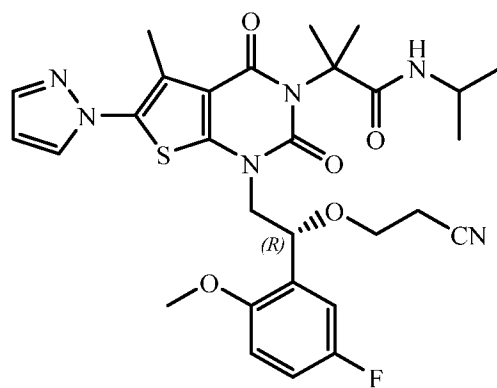
I-193



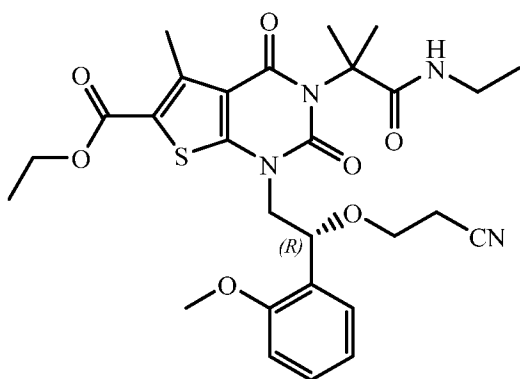
I-095



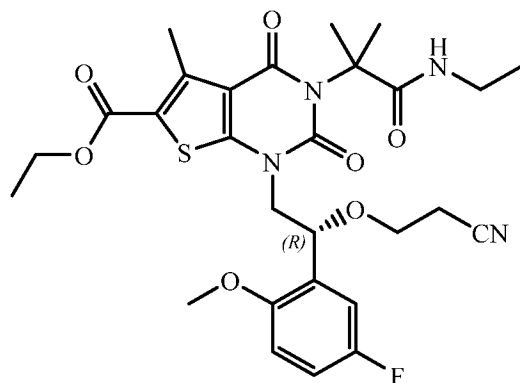
I-192



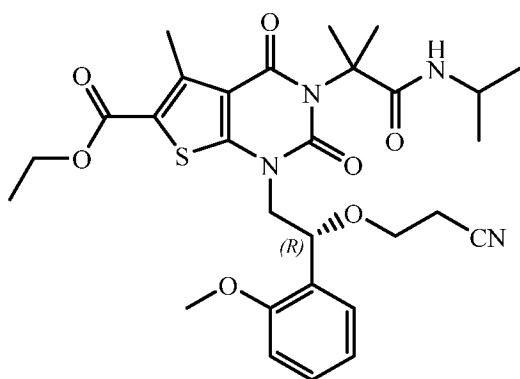
I-191



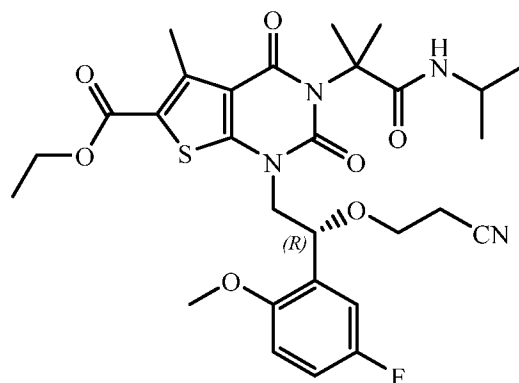
I-234



I-231



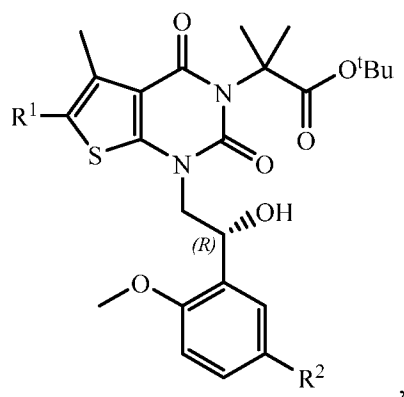
I-233



I-181

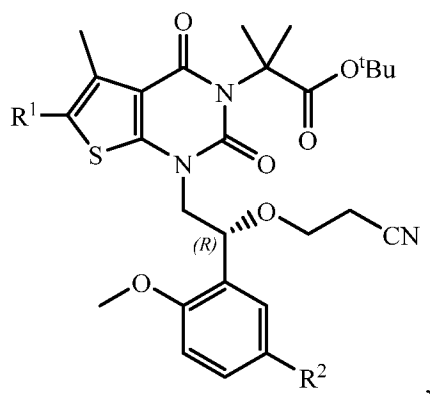
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1**:



Формула V-1

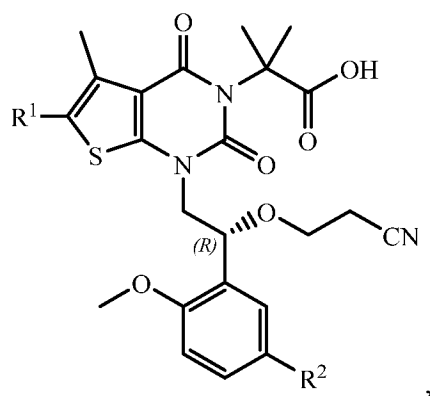
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-4**:



Формула VII-1-4

или его соли;

обработку соединения или соли формулы **VII-1-4** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-4**:



Формула VIII-1-4

или ее соли; и

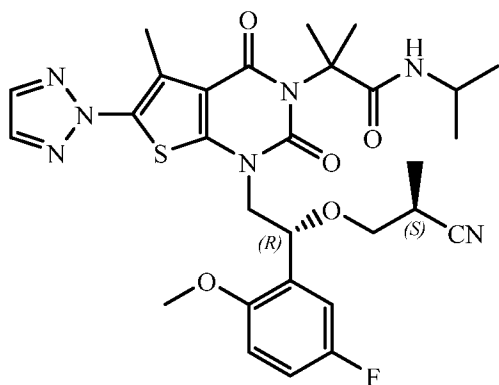
получение амида с применением амина, выбранного из группы, состоящей из этиленамина и изопропиламина, в зоне получения амида с получением таким образом

соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-208**, **I-206**, **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-234**, **I-231**, **I-233** или **I-181**; где:

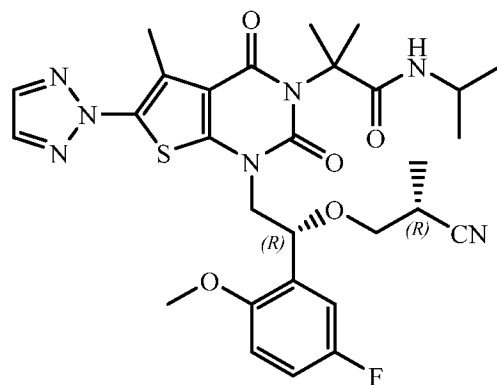
R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$; и

R^2 представляет собой водород или F.

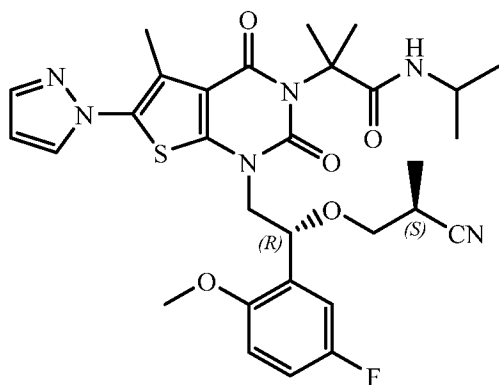
14. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** или **I-213**:



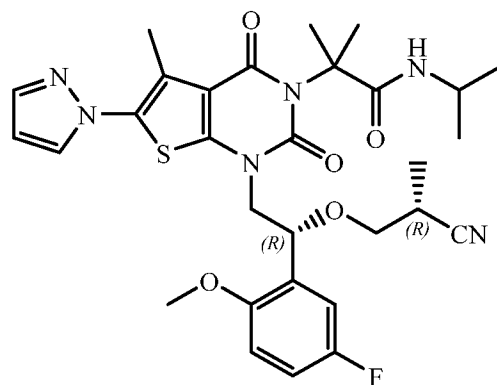
I-211



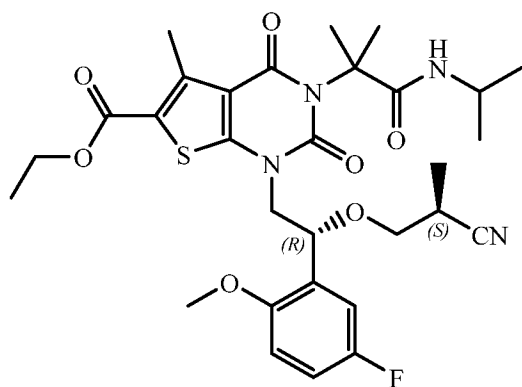
I-212



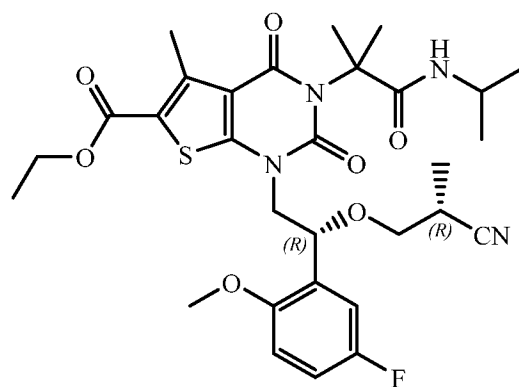
I-262



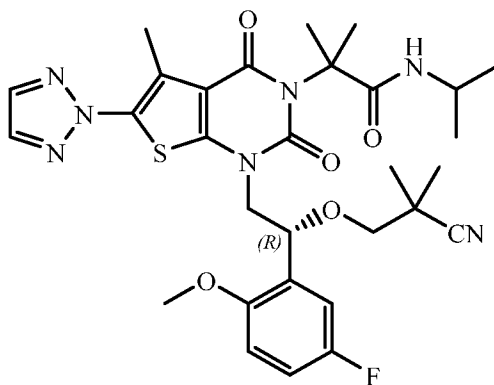
I-263



I-258



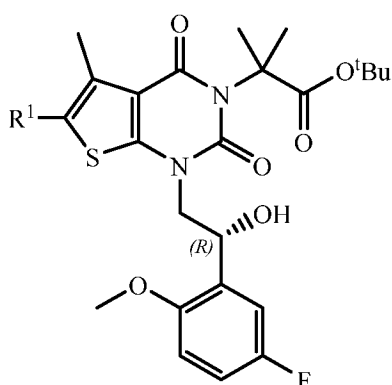
I-259



I-213

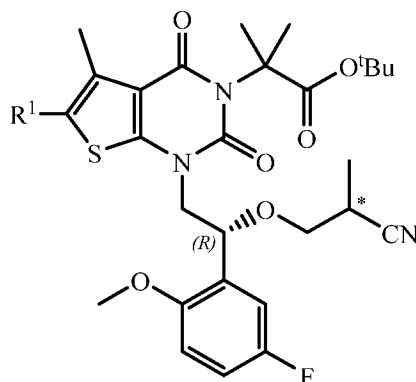
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-F**:



Формула V-1-F

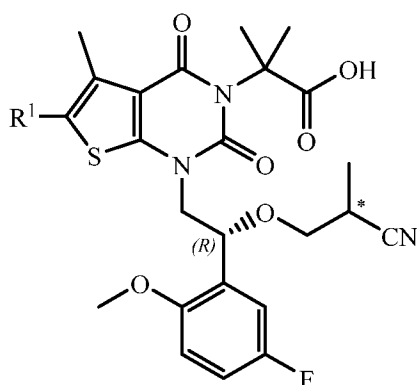
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-F-5**:



Формула VII-1-F-5

или его соли;

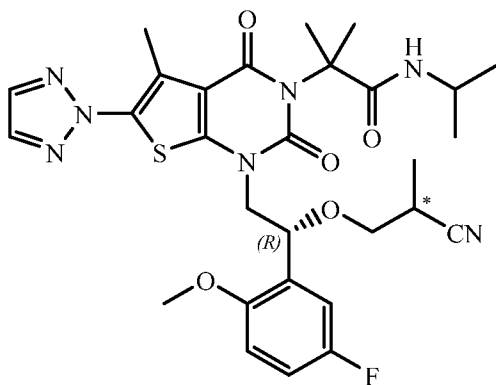
обработку соединения или соли формулы **VII-1-F-5** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-F-5**:



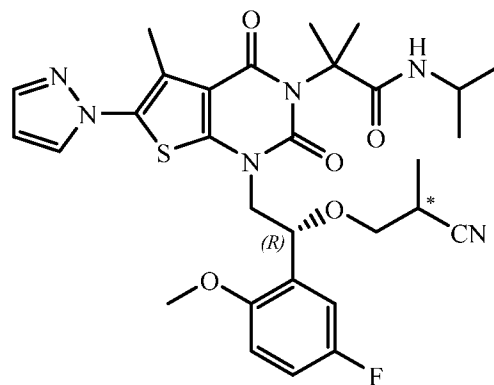
Формула VIII-1-F-5

или ее соли;

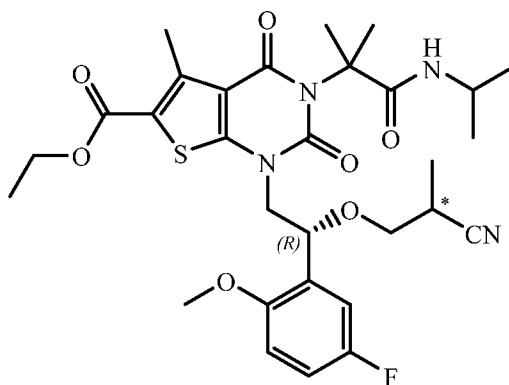
получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259**:



Формула I-211/212



Формула I-262/263



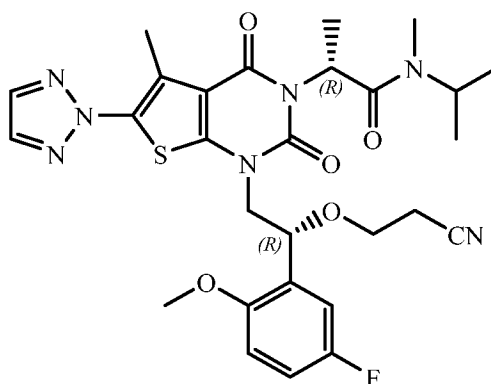
I-258/259

или его соли; и

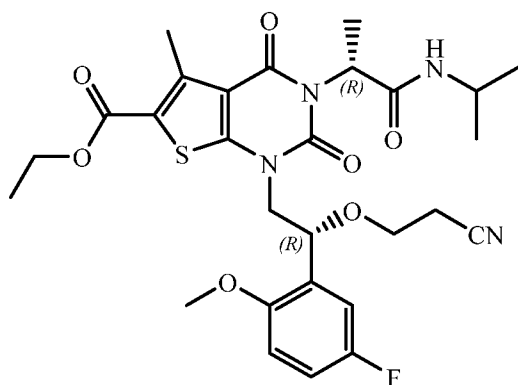
отделение соединения или соли формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** или **I-259**; или взаимодействие соединения или соли формулы **I-211/212** с метилгалогенидом в присутствии основания в зоне метилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-213**; где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

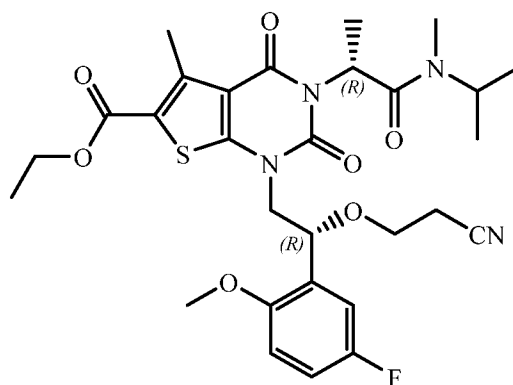
15. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-205**, **I-220** или **I-229**:



I-205



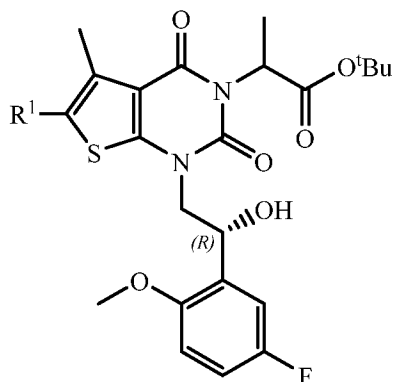
I-220



I-229

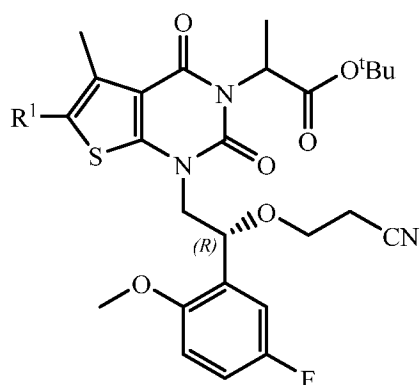
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-F**:



Формула V-2-F

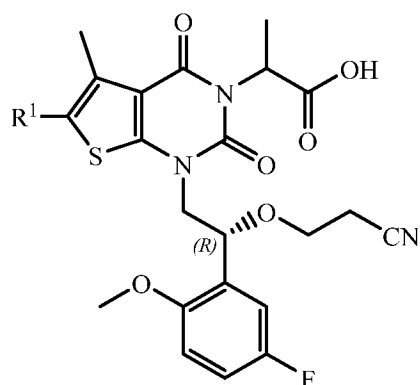
или его соли в контакт с алкенильным соединением $CH_2=CHCN$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-2-F-4**:



Формула VII-2-F-4

или его соли;

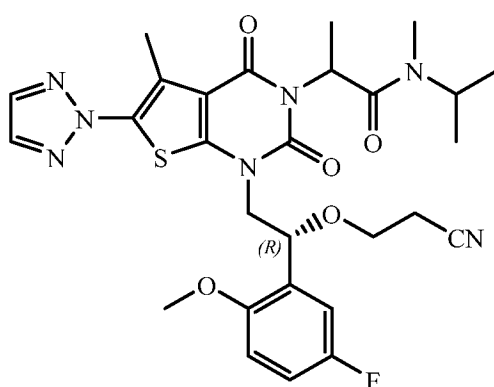
обработку соединения или соли формулы **VII-2-F-4** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-2-F-4**:



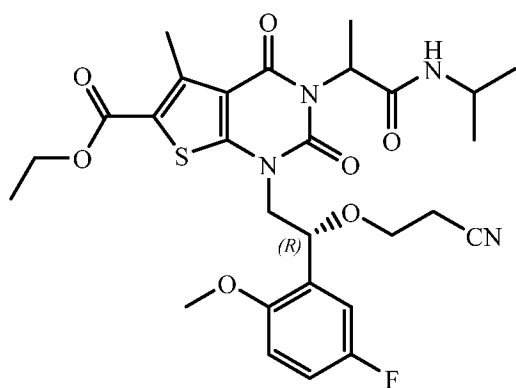
Формула VIII-2-F-4

или ее соли; и

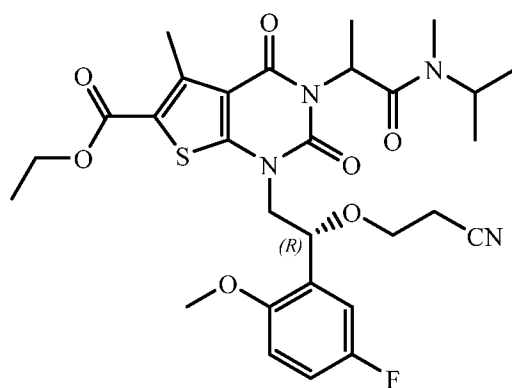
получение амида с применением амина, выбранного из группы, состоящей из изопропиламина and *N*-метилизопропиламина, в зоне получения амида с получением таким образом соединения формулы **I-205-RR/RS**, **I-220-RR/RS** или **I-229-RR/RS**:



I-205-RR/RS



I-220-RR/RS



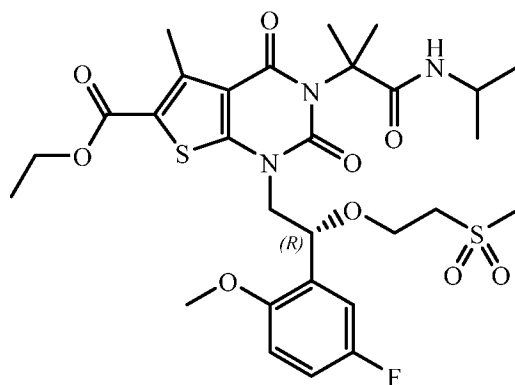
I-229-RR/RS

или его соли; и

отделение соединения или соли формулы **I-205-RR/RS**, **I-220-RR/RS** или **I-229-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-205**, **I-220** или **I-229**; где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

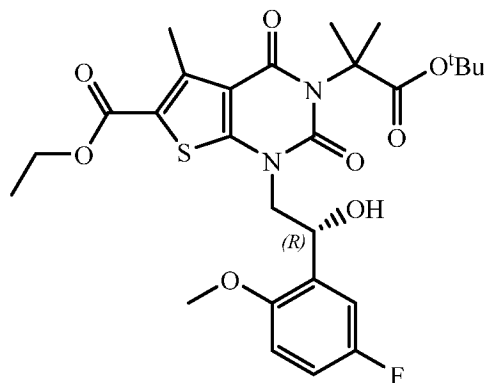
16. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-285**:



I-285

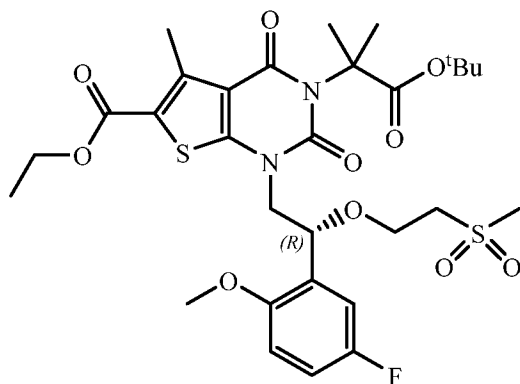
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-E-F**:



Формула V-1-E-F

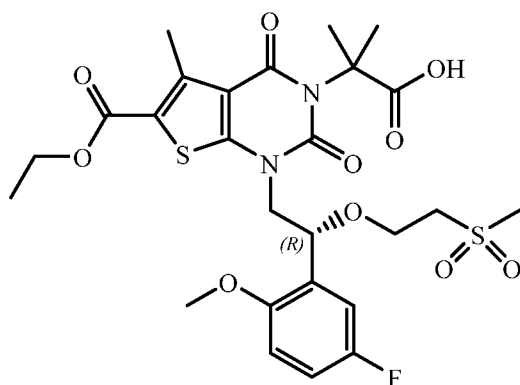
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-E-F-6**:



Формула VII-1-E-F-6

или его соли,

обработку соединения или соли формулы **VII-1-E-F-6** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты **VIII-1-E-F-6**:

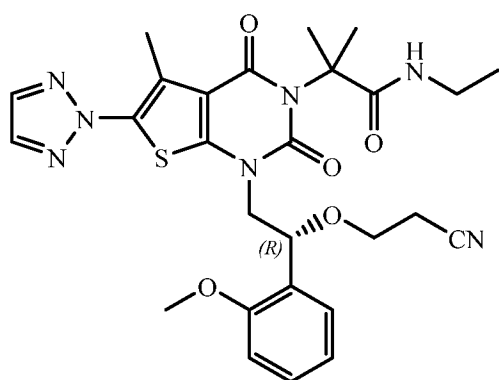


Формула VIII-1-E-F-6

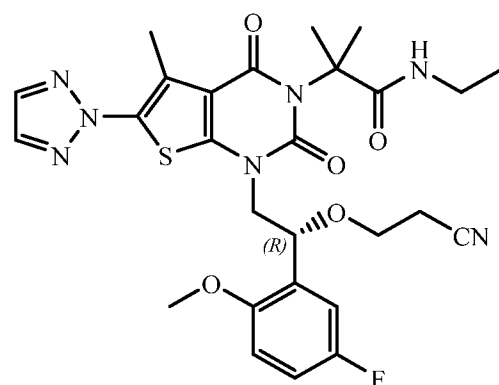
или ее соли; и

получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-285**.

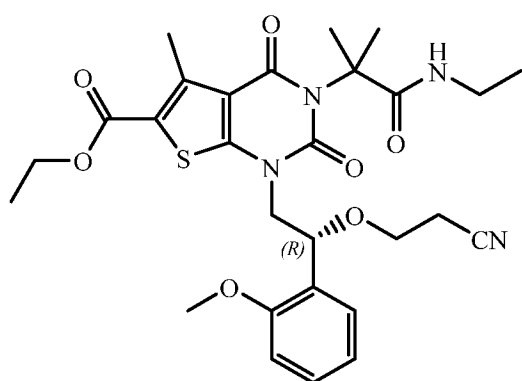
17. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-208**, **I-206**, **I-234** или **I-231**:



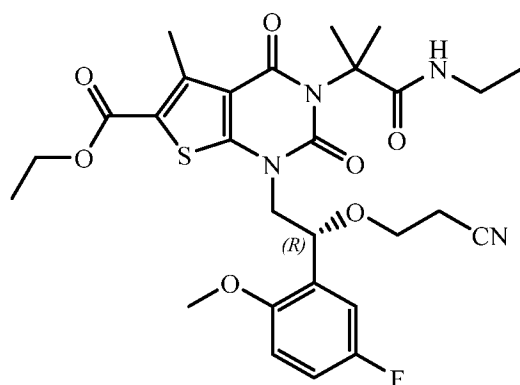
I-208



I-206



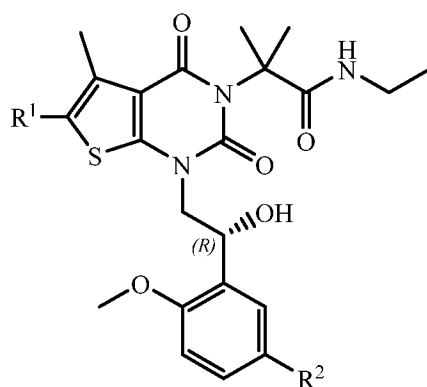
I-234



I-231

или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3**:



Формула V-3

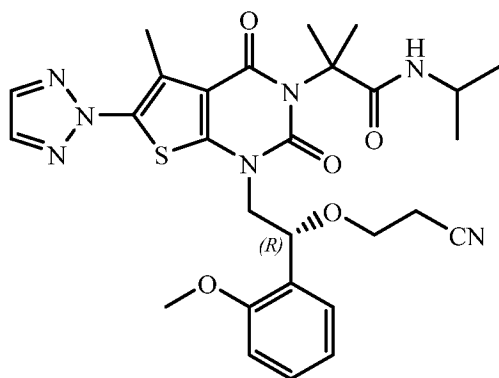
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-208**, **I-206**, **I-234** или **I-231**, где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; и

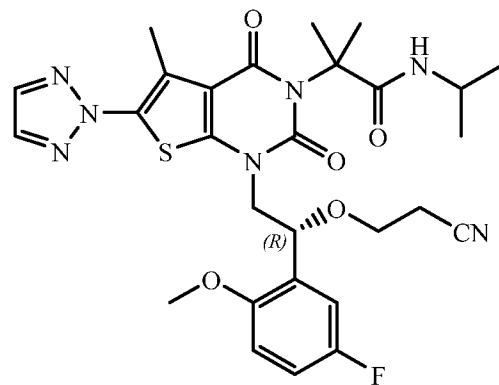
R^2 представляет собой водород или F.

18. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-**

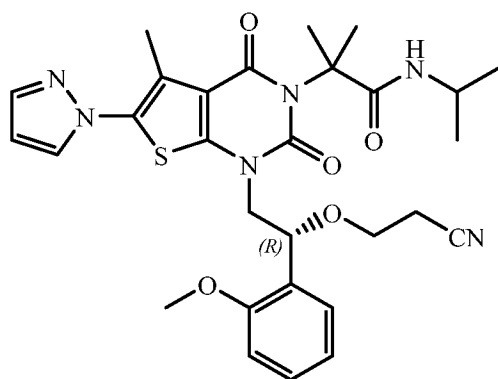
193, I-095, I-192, I-191, I-233 или I-181:



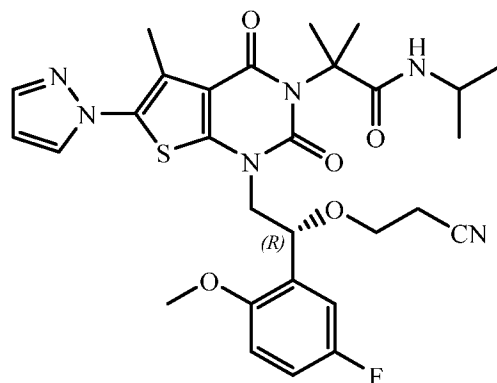
I-193



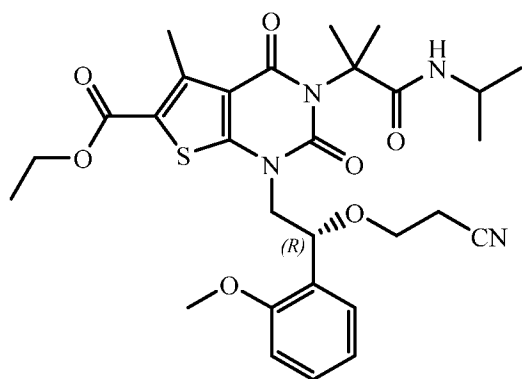
I-095



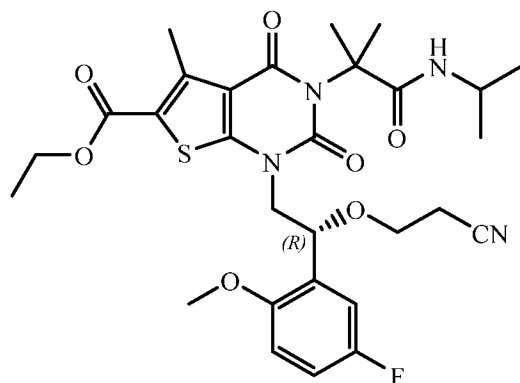
I-192



I-191



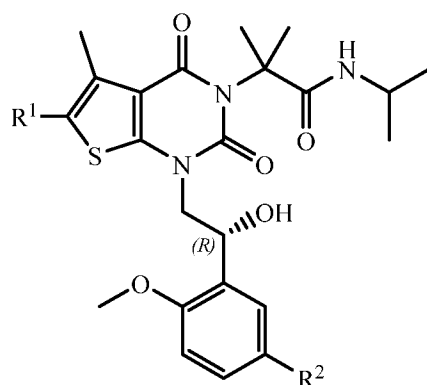
I-233



I-181

или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5**:



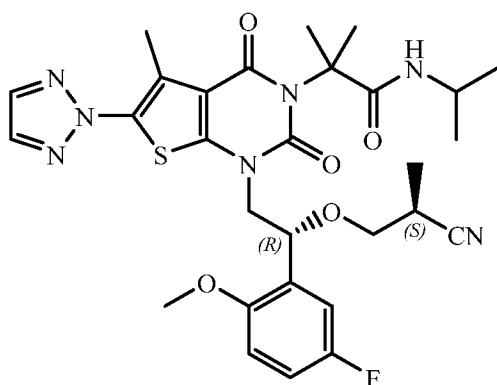
Формула V-5

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-193**, **I-095**, **I-192**, **I-191**, **I-233** или **I-181**; где:

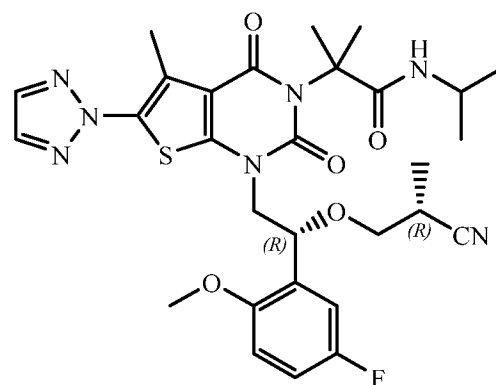
R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; и

R^2 представляет собой водород или F.

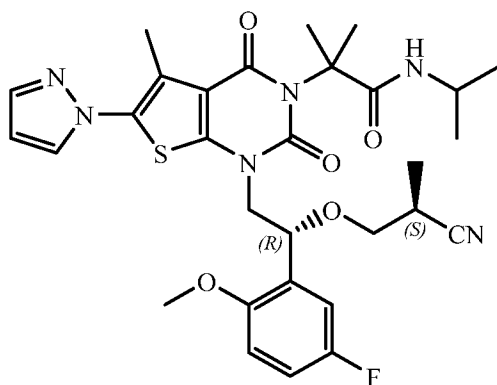
19. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258**, **I-259** или **I-213**:



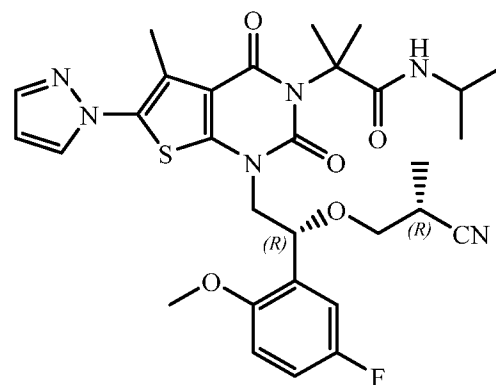
I-211



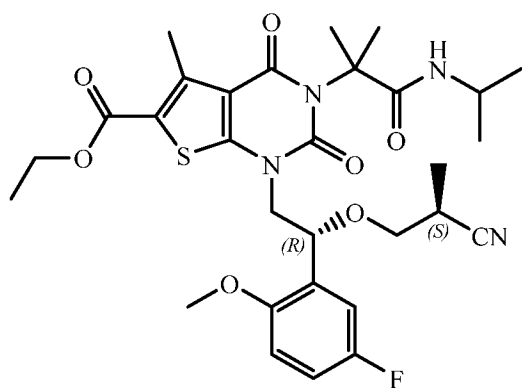
I-212



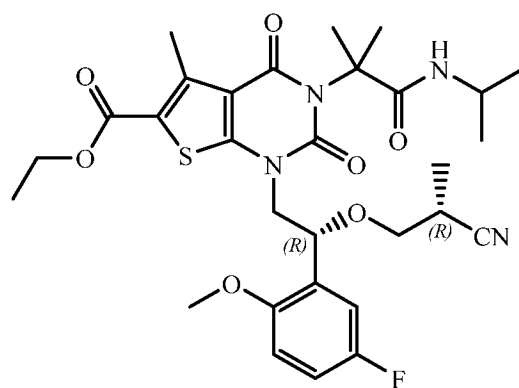
I-262



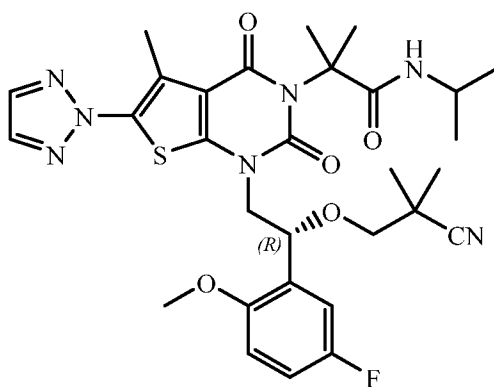
I-263



I-258



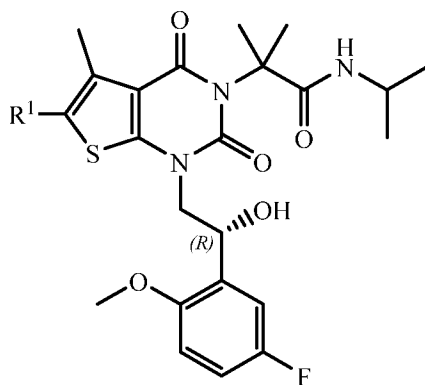
I-259



I-213

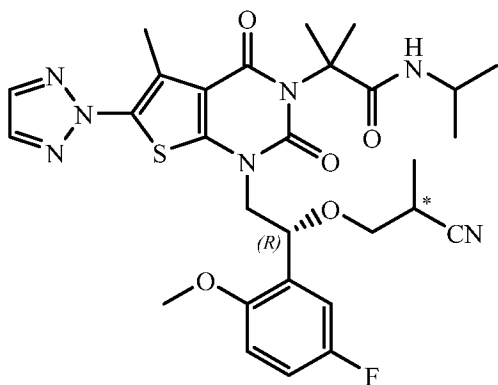
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-F**:

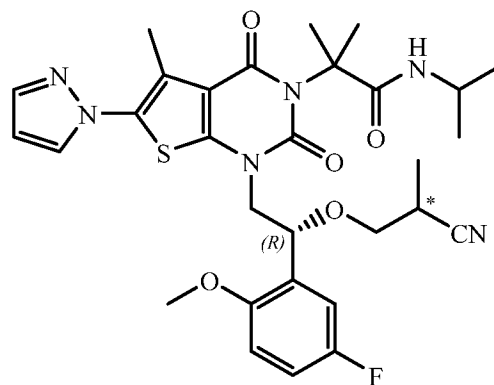


Формула V-5-F

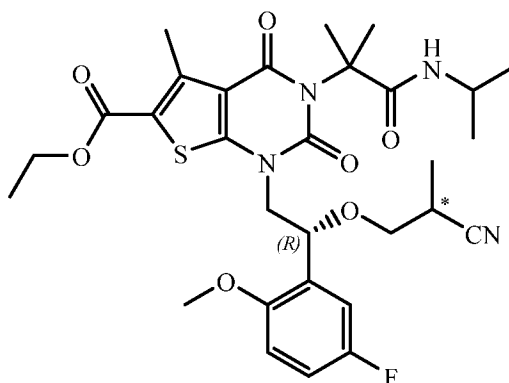
или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259**:



Формула I-211/212



Формула I-262/263



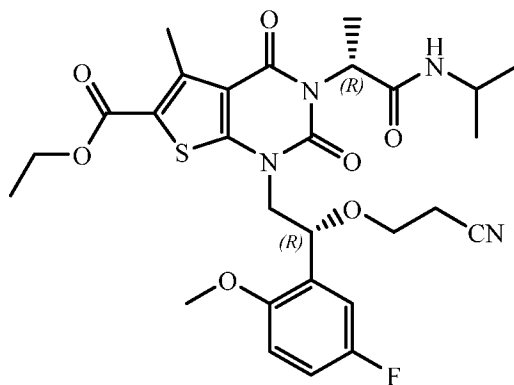
I-258/259

или его соли; и

отделение соединения или соли формулы **I-211/212**, **I-262/263** или **I-258/259** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-211**, **I-212**, **I-262**, **I-263**, **I-258** или **I-259**; или взаимодействие соединения или соли формулы **I-211/212** с метилгалогенидом в присутствии основания в зоне метилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-213**; где:

R^1 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1-пиразолил или $-C(O)OCH_2CH_3$.

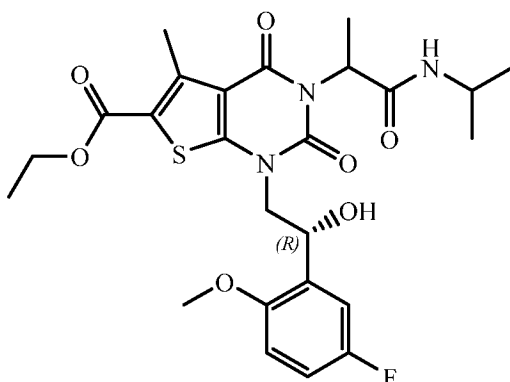
20. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-220**:



I-220

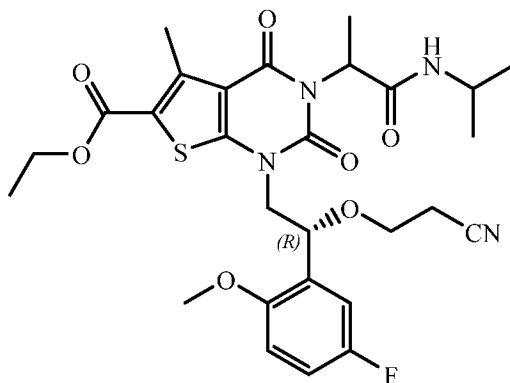
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-6-E-F**:



Формула V-6-E-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-220-RR/RS**:



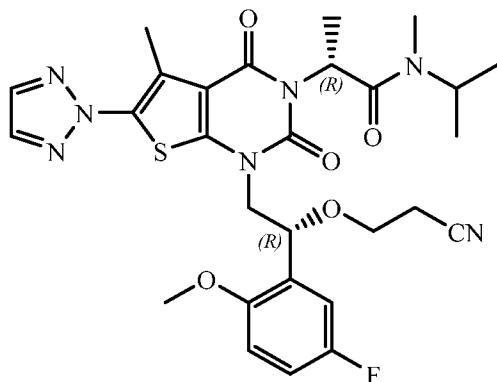
I-220-RR/RS

или его соли; и

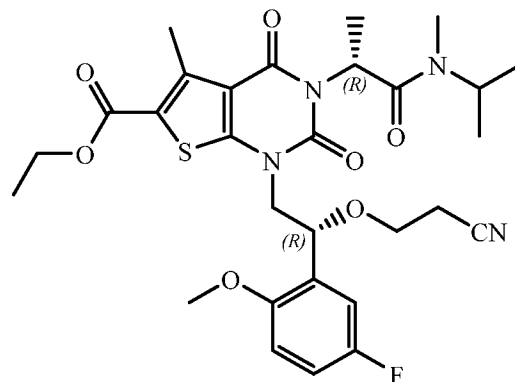
отделение соединения или соли формулы **I-220-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-220**.

21. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-**

205 или **I-229**:



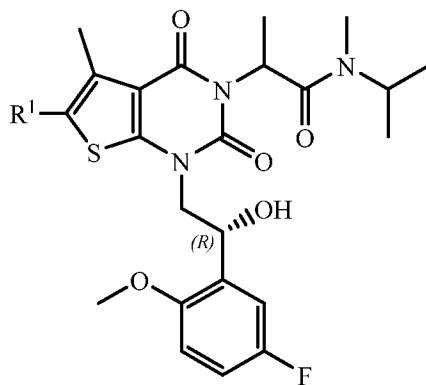
I-205



I-229

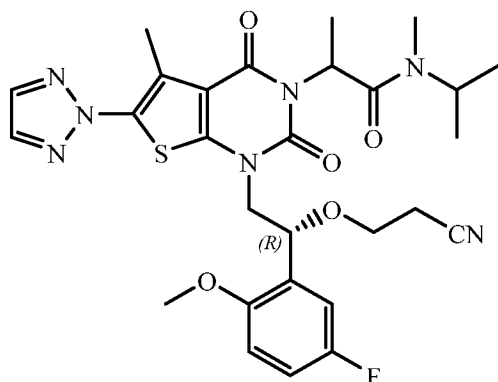
или его соли, при этом способ включает:

приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-7-F**:

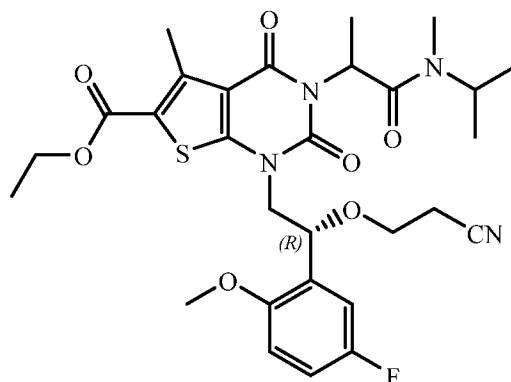


Формула V-7-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения формулы **I-205-RR/RS** или **I-229-RR/RS**:



I-205-RR/RS



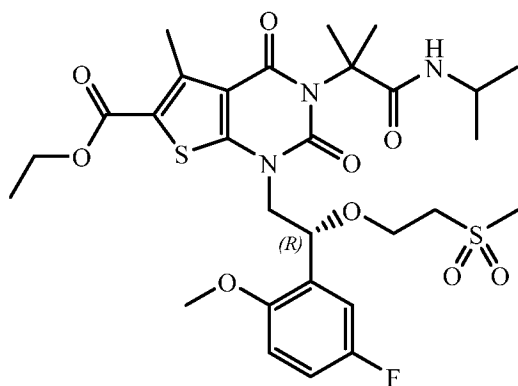
I-229-RR/RS

или его соли; и

отделение соединения или соли формулы **I-205-RR/RS** или **I-229-RR/RS** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-205** или **I-229**; где:

R¹ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил или –C(O)OCH₂CH₃.

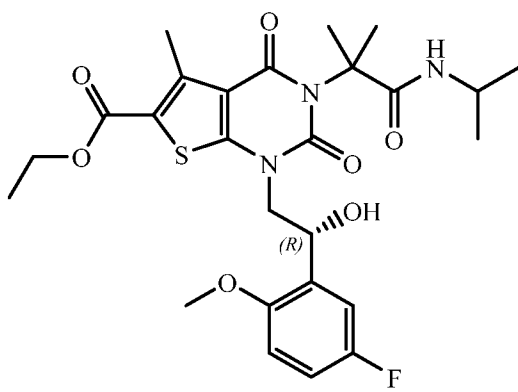
22. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-285**:



I-285

или его соли, при этом способ включает:

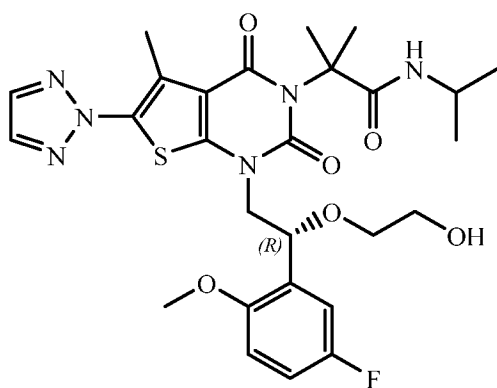
приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-5-E-F**:



Формула V-5-E-F

или его соли в контакт с алкенильным соединением CH₂=CHSO₂CH₃ в присутствии основания в зоне реакции присоединения по Михаэлю, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-285**.

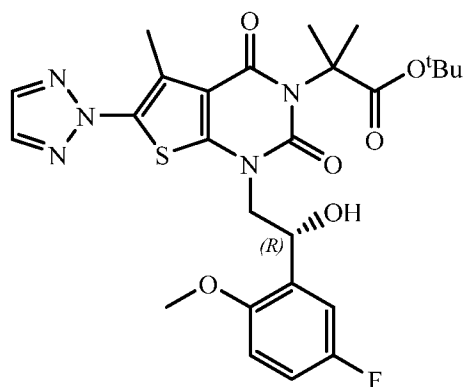
23. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-064**:



I-064

или его соли, при этом способ включает:

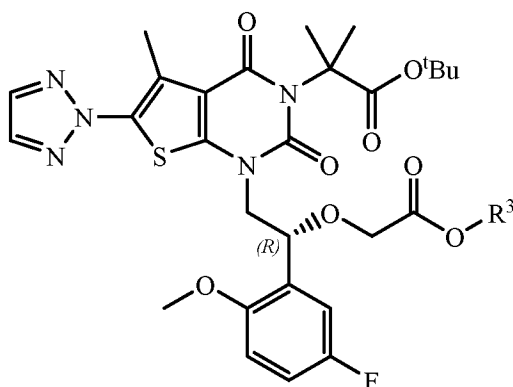
приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-T-F**:



Формула V-1-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду;

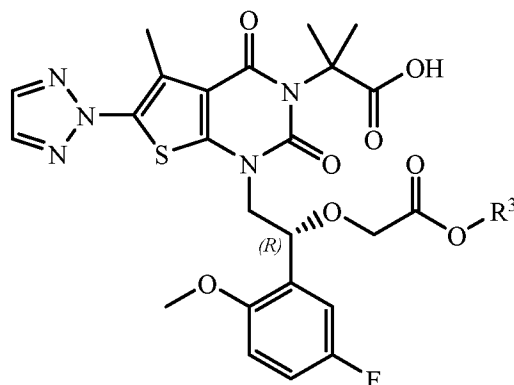
взаимодействие продукта с соединением $XCH_2C(O)OR_3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-T-F-7**:



Формула VII-1-T-F-7

или его соли;

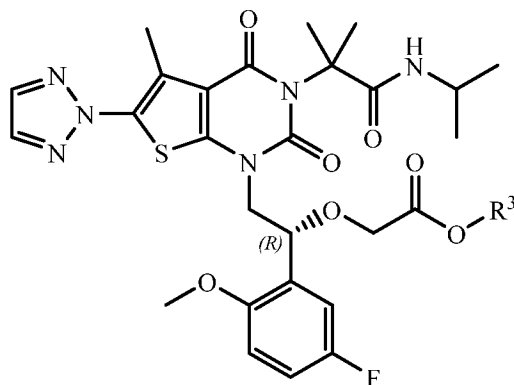
обработку соединения или соли формулы **VII-1-T-F-7** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-1-T-F-7**:



Формула VIII-1-T-F-7

или ее соли;

получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **IX-1-T-F-7**:



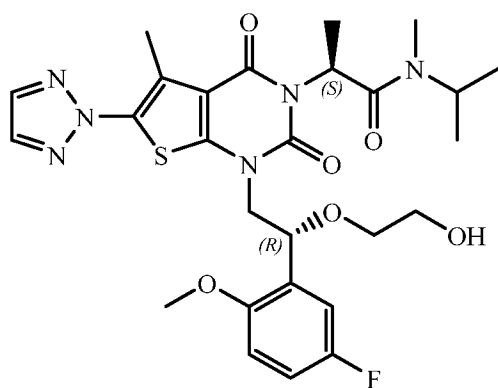
Формула IX-1-T-F-7

или его соли; и

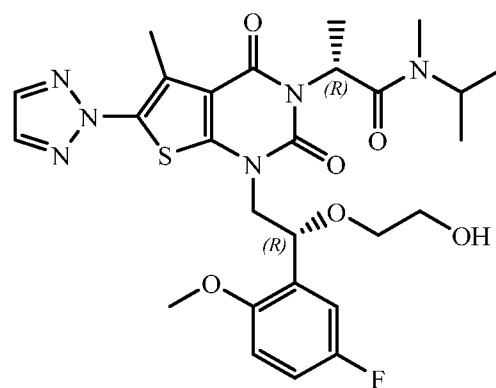
приведение соединения или соли формулы **IX-1-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-064**;

где: X представляет собой Cl или Br, и R^3 выбран из группы, состоящей из метила и этила.

24. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-089** или **I-090**:



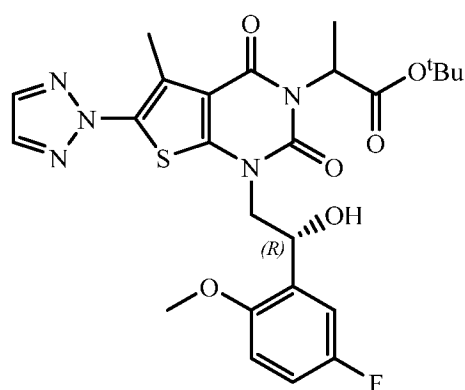
I-089



I-090

или его соли, при этом способ включает:

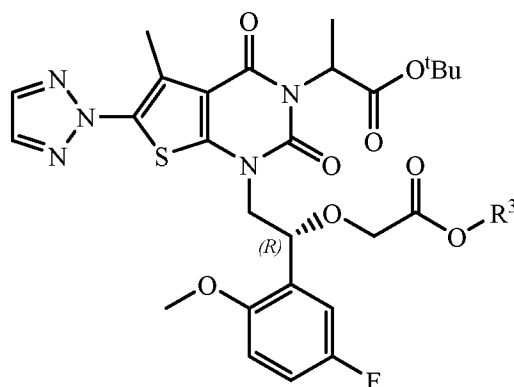
приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-2-T-F**:



Формула V-2-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду;

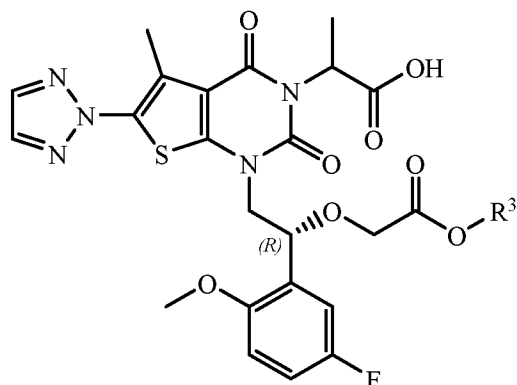
взаимодействие продукта с соединением $XCH_2C(O)OR^3$ в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-2-T-F-7**:



Формула VII-2-T-F-7

или его соли;

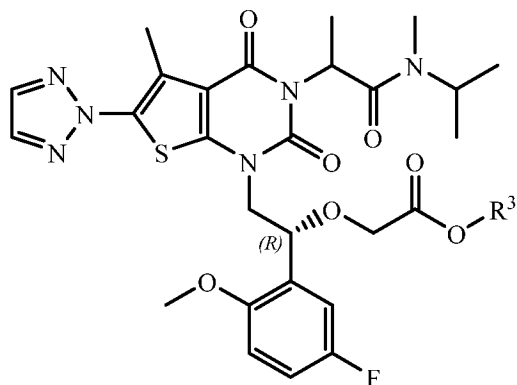
обработку соединения или соли формулы **VII-2-T-F-7** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-2-T-F-7**:



Формула VIII-2-T-F-7

или ее соли;

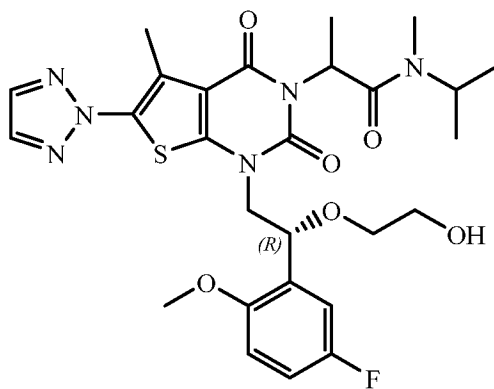
получение амида с применением *N*-метилизопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **IX-2-T-F-7**:



Формула IX-2-T-F-7

или его соли;

приведение соединения или соли формулы **IX-2-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения формулы **I-089/090**:



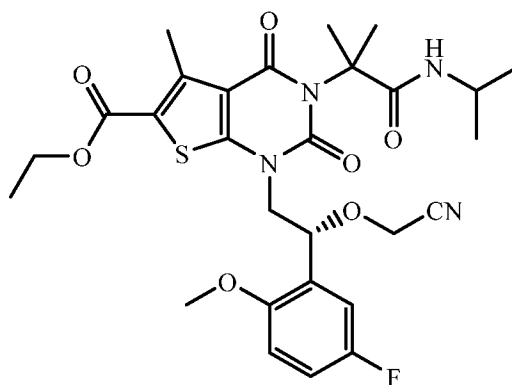
I-089/090

или его соли; и

отделение соединения или соли формулы **I-089/090** с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-089** или **I-090**;

где: X представляет собой Cl или Br, и R³ выбран из группы, состоящей из метила и этила.

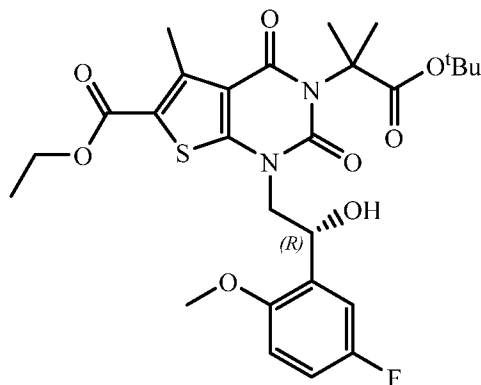
25. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-251**:



I-251

или его соли, при этом способ включает:

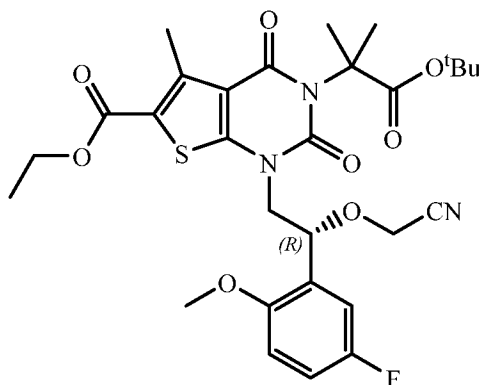
приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-1-E-F**:



Формула V-1-E-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α -алкилирования, содержащей реакционную среду;

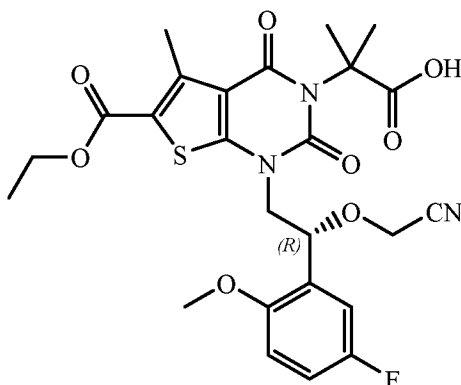
взаимодействие продукта с соединением XCH_2CN в зоне α -алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-1-E-F-8**:



Формула VII-1-E-F-8

или его соли;

обработку соединения или соли формулы **VII-1-E-F-8** кислотой в зоне снятия защиты с получением таким образом соответствующей карбоновой кислоты формулы **VIII-1-E-F-8**:



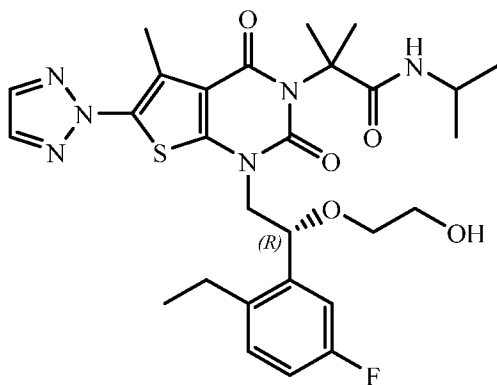
Формула VIII-1-E-F-8

или ее соли;

получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-251**;

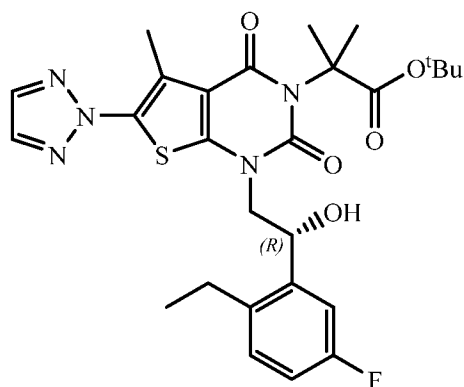
где: X представляет собой Cl или Br.

26. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-246**:



I-246

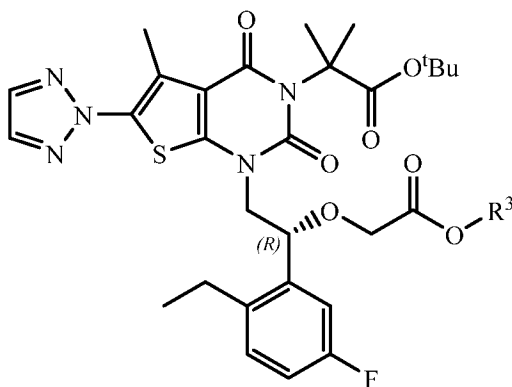
или его соли, при этом способ включает приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-8-T-F**:



Формула V-8-T-F

или его соли в контакт с сильным депротонирующим агентом в зоне α-алкилирования, содержащей реакционную среду;

взаимодействие продукта с соединением $XCH_2C(O)OR_3$ в зоне α-алкилирования с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **VII-8-T-F-7**:



Формула VII-8-T-F-7

или его соли;

VIII-8-T-F-7:

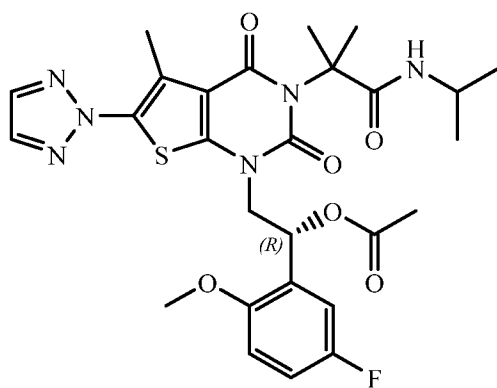


получение амида с применением изопропиламина в зоне получения амида с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **IX-8-T-F-7**:



приведение соединения или соли формулы **IX-8-T-F-7** в контакт с восстановительным агентом в зоне восстановления с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-246**;

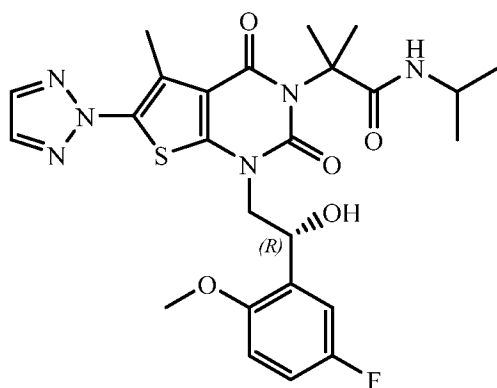
27. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы I-323:



I-323

или его соли, при этом способ включает:

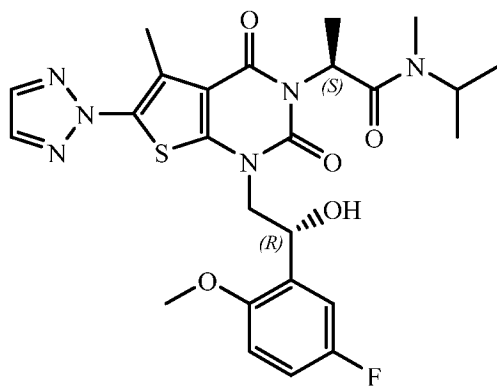
приведение соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-3-T-F**:



Формула V-3-T-F

или его соли в контакт с уксусным ангидридом или хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии основания в зоне ацетилирования, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-323**.

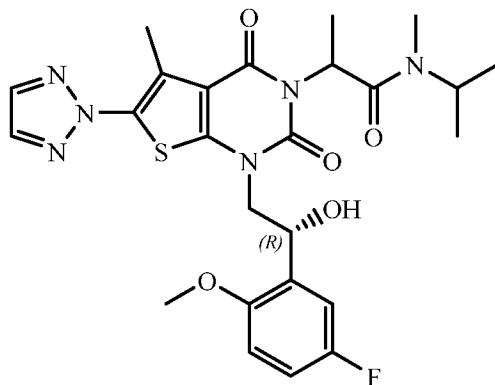
28. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **I-189**:



I-189

или его соли, при этом способ включает:

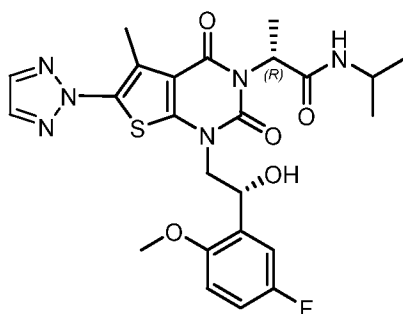
отделение соединения формулы **V-7-T-F**:



Формула V-7-T-F

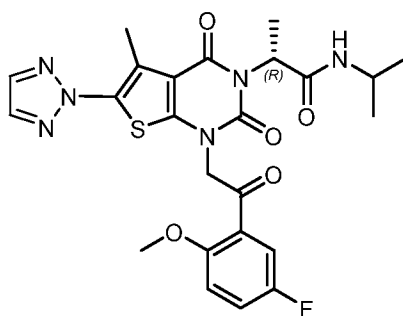
или его соли с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **I-189**.

29. Способ получения соединения, обогащенного одним стереоизомером, формулы **V-6-T-F-1a (I-400)**:



V-6-T-F-1a (I-400)

или его соли, при этом способ включает приведение соединения формулы **IV-6-T-F-1a**:



Формула IV-6-T-F-1a

или его соли в контакт с источником водорода в присутствии хирального металлоорганического катализатора в зоне асимметрического восстановления, содержащей реакционную среду, с получением таким образом соединения, обогащенного одним стереоизомером, или соли формулы **V-6-T-F-1a (I-400)**.