

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992709 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.23

(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.05.29

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 2017-106280

(32) 2017.05.30

(33) JP

(86) PCT/IB2018/053822

(87) WO 2018/220533 2018.12.06

(88) 2019.02.28

(71) Заявитель:
МИЛЛЕНИУМ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

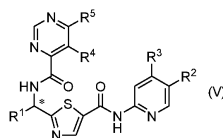
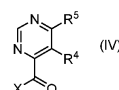
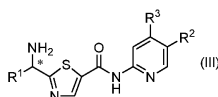
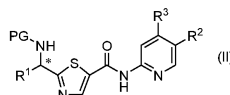
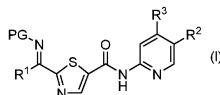
(72) Изобретатель:

Хирано Саюри, Такеда Ёсиюки,
Накамото Кодзи, Икеути Мотоки,
Китайама Масато, Ямада Масатоси,
Каваками Дзюн-ити (JP)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(57) Цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить способ, обеспечивающий получение оптически активного производного пиримидинамида в промышленном масштабе. Соединение (I) или его соль вводят в реакцию асимметричного восстановления, полученное соединение (II) или его соль вводят в реакцию депротонирования и полученное соединение (III) или его соль реагирует с соединением (VI) или его солью с получением соединения (V) или его соли:



при этом каждый символ является таким, как определено в описании настоящего изобретения.

A1

201992709

201992709

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения оптически активного аминного соединения, которое используют для получения оптически активного производного пиримидинамида, и к способу получения оптически активного производного пиримидинамида при использовании оптически активного аминного соединения.

Уровень техники

Производное пиримидинамида, представленное указанной ниже формулой (V), известно как ингибитор протеинкиназ Raf и терапевтическое лекарственное средство против рака и тому подобного.

Следующий способ известен как способ получения оптически активной формы.

Патентный документ 1 раскрывает, что оптически активную форму аминного соединения, представленную указанной ниже формулой (III), получают, последовательно подвергая соответствующее кетонное соединение оксимированию, восстановлению и расщеплению на оптические изомеры с помощью ди-п-толуил-(D)-винной кислоты, и получают целевую оптически активную форму производного пиримидинамида, представленную указанной ниже формулой (V), из оптически активного аминного соединения.

Что касается способа получения оптически активного аминного соединения, непатентный документ 1 раскрывает реакцию восстановительного асимметричного аминирования арилацетона с помощью бензгидриламина при использовании иридиевого комплекса в качестве катализатора, а непатентный документ 2 раскрывает реакцию асимметричного восстановления соединения, имеющего дифенилметилиминогруппу.

Список документов

Патентный документ

Патентный документ WO 2009/006389

Непатентные документы

Непатентный документ 1 Huang et al., Angew. Chem. int. Ed. (2016), 55, 5309-5317

Непатентный документ 2 Jiang Xiao-bin et al., Org. Lett. (2003), 5, 1503

Сущность изобретения

Задачи настоящего изобретения

Цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить способ, обеспечивающий получение оптически активного производного пиримидинамида в промышленном масштабе.

Чтобы получить оптически активную форму аминного соединения, представленную указанной ниже формулой (III), которая необходима для получения оптически активной формы производного пиримидинамида, представленной указанной ниже формулой (V), путем асимметричного восстановления соответствующего иминосоединения, важно, чтобы в иминосоединении была введена подходящая защитная группа и чтобы проводили реакцию асимметричного восстановления.

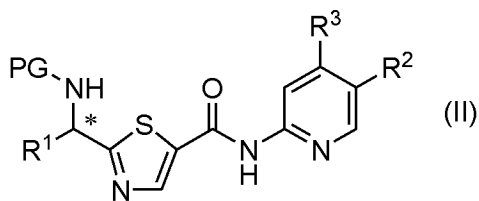
Дифенилметильная группа в качестве защитной группы до сих пор мало известна. В способе из непатентного документа 1 оптически активное соединение, имеющее дифенилметиламиногруппу, которое совершенно отличается структурно от оптически активной формы аминного соединения, представленной указанной ниже формулой (II), получают в качестве продукта реакции восстановительного асимметричного аминирования. В способе из непатентного документа 2 результатом реакции асимметричного восстановления соединения, имеющего дифенилметиylimиногруппу, является чрезвычайно низкий выход и низкая энантиоселективность.

Средства для решения указанных задач

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования для решения указанных выше задач и обнаружили, что при проведении реакции асимметричного восстановления иминосоединения, имеющего подходящую защитную группу (которое представлено указанной ниже формулой (I), или его соль), с последующим депротонированием можно получить оптически активную форму аминного соединения, представленную указанной ниже формулой (III), или ее соль (которая является основным интермедиатом) с хорошей оптической чистотой и с хорошим выходом, и, следовательно, можно получить оптически активную форму производного пиримидинамида, представленного указанной ниже формулой (V) (которое является целевым соединением), в промышленном масштабе, и завершили настоящее изобретение на основе этих результатов.

Соответственно, в настоящем изобретении предложено следующее.

1. Способ получения оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (II):



в которой

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

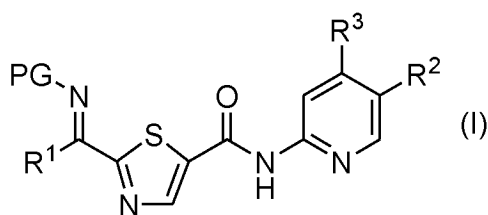
R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена;

R^3 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-6} алкильную группу;

PG представляет собой защитную группу; и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода (здесь и далее оптически активную форму соединения, представленную формулой (II), будут обозначать как соединение (II)),

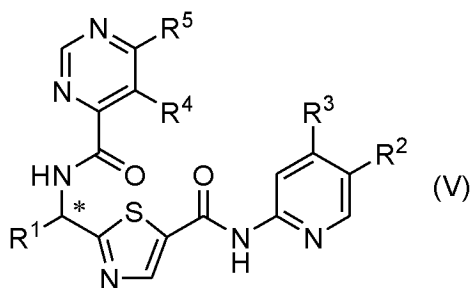
или ее соли, который включает введение соединения, представленного следующей формулой (I):



в котором каждый символ является таким, как указано выше (которое здесь и далее обозначают как соединение (I)),

или его соли в реакцию асимметричного восстановления.

2. Способ получения оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (V):



в которой

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена;

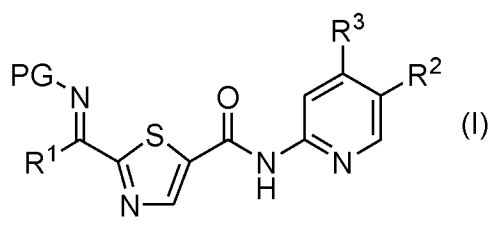
R^3 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-6} алкильную группу;

алкильную группу;

каждый R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамидную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу или необязательно замещенную силильную группу; и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода (здесь и далее оптически активную форму соединения, представленную формулой (V), будут обозначать как соединение (V)),

или ее соли, который включает стадию введения соединения, представленного следующей формулой (I);

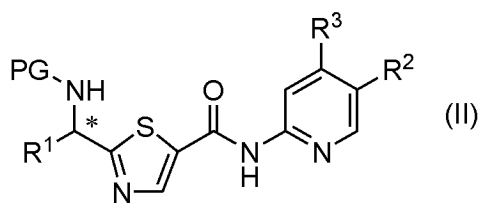


в которой

PG представляет собой защитную группу, и

другие символы являются такими, как указано выше,

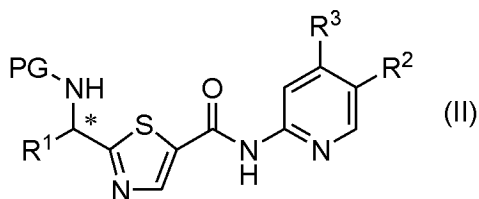
или его соли в реакцию асимметричного восстановления для получения оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (II);



где каждый символ является таким, как указано выше,

или ее соли.

3. Способ согласно указанному выше способу 2, который дополнительно включает стадию введения оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (II):



в которой

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена;

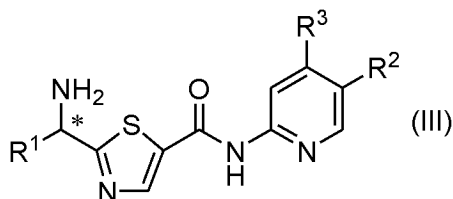
R^3 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-6} алкильную группу;

PG представляет собой защитную группу; и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода,

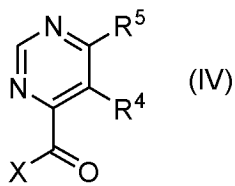
или ее соли в реакцию депротонирования, и

стадию взаимодействия полученной оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (III):



где каждый символ является таким, как указано выше (здесь и далее оптически активную форму соединения, представленную формулой (III), будут обозначать как соединение (III)),

или ее соли с соединением, представленным следующей формулой (IV):



в которой

X является уходящей группой, и

каждый R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно

замещенную сульфанильную (SH) группу или необязательно замещенную силильную группу (здесь и далее обозначено как соединение (IV)),

или его соль.

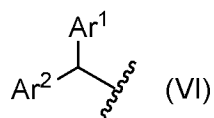
4. Способ согласно указанному выше способу 3, в котором оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), или ее соль представляет собой соль оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), с миндальной кислотой.

5. Способ согласно указанному выше способу 3 или 4, в котором X представляет собой гидроксигруппу.

6. Способ согласно любому указанному выше способу 1-5, в котором реакция асимметричного восстановления представляет собой реакцию асимметричного гидрирования в присутствии комплекса переходного металла.

7. Способ согласно указанному выше способу 6, в котором комплекс переходного металла представляет собой комплекс иридия.

8. Способ согласно любому указанному выше способу 1-7, в котором PG представлена следующей формулой (VI):



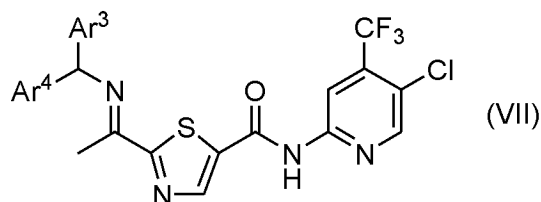
в которой

Ar¹ представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C₆₋₁₄ арильную группу; и

Ar² представляет собой необязательно замещенную C₆₋₁₄ арильную группу.

9. Способ согласно указанному выше способу 8, в котором каждый Ar¹ и Ar² независимо представляют собой необязательно замещенную фенильную группу.

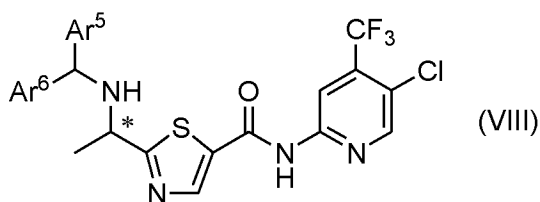
10. Соединение, представленное следующей формулой (VII):



в которой каждый Ar³ и Ar⁴ независимо представляют собой необязательно замещенную C₆₋₁₄ арильную группу (здесь и далее обозначено как соединение (VII)),

или его соль.

11. Оптически активная форма соединения, представленная следующей формулой (VIII):



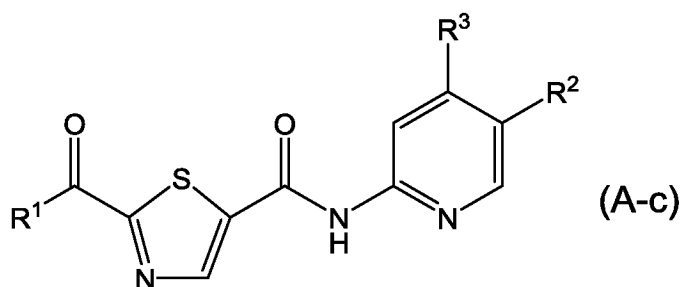
в которой

каждый Ar^5 и Ar^6 независимо представляют собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода (здесь и далее, оптически активную форму соединения, представленную формулой (VIII), будут обозначать как соединение (VIII)),

или ее соль.

12. Способ получения оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), или ее соли, который включает введение соединения, представленного следующей формулой (A-c)



в которой

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена; и

R^3 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-6} алкильную группу

(здесь и далее, обозначено как соединение (A-c))

или его соль в реакцию асимметричного восстановительного аминирования.

13. Способ согласно указанному выше способу 12, в котором реакцию асимметричного восстановительного аминирования проводят путем взаимодействия соединения, представленного формулой (A-c), или его соли с источником амина и восстановителем в присутствии металлоорганического комплекса.

Технический результат изобретения

Согласно настоящему изобретению, соединение (III) или его соль, которое является основным интермедиатом, можно получить с хорошей оптической чистотой и хорошим

выходом путем введения соединения (I) или его соли в реакцию асимметричного восстановления с последующим депротонированием. В частности, после депротонирования, путем кристаллизации диастереомерной соли с оптически активной ди-п-толуилвинной кислотой или оптически активной миндальной кислотой, соль соединения (III) можно получить с более хорошей оптической чистотой. Таким образом, целевое соединение (V) или его соль можно получить в промышленном масштабе.

Подробное описание изобретения

Ниже настоящее изобретение объясняется подробно.

Определение каждого заместителя, используемого в настоящем изобретении, подробно описано далее. Если не указано иное, каждый заместитель имеет следующее определение.

В описании настоящего изобретения примеры «атома галогена» включают фтор, хлор, бром и йод.

В описании настоящего изобретения примеры «C₁₋₆ алкильной группы» включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆ алкильной группы» включают C₁₋₆ алкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Частные примеры этой группы включают метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, триформетил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В описании настоящего изобретения примеры «C₂₋₆ алкенильной группы» включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В описании настоящего изобретения примеры «C₂₋₆ алкинильной группы» включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В описании настоящего изобретения примеры «C₃₋₁₀ циклоалкильной группы» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил,

бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы» включают C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Частные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{3-10} циклоалкенильной группы» включают циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{6-14} арильной группы» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{7-16} аралкильной группы» включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{1-6} алкоксигруппы» включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы» включают C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Частные примеры включают метокси, диформетокси, триформетокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{3-10} циклоалкилоксигруппы» включают циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{1-6} алкилтиогруппы» включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппы» включают C_{1-6} алкилтиогруппу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Частные примеры включают метилтио, диформетилтио, триформетилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{1-6} алкилкарбонильной группы» включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкил-карбонильной группы» включают C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Частные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{1-6} алкоксикарбонильной группы» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{6-14} арилкарбонильной группы» включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{7-16} аралкилкарбонильной группы» включают фенилацетил и фенилпропионил.

В описании настоящего изобретения примеры «5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы» включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фурилоил.

В описании настоящего изобретения примеры «3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы» включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

В описании настоящего изобретения примеры «моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы» включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В описании настоящего изобретения примеры «моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы» включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Частные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В описании настоящего изобретения примеры « C_{6-14} арилсульфонильной группы» включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

В описании настоящего изобретения примеры «заместителя» включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В описании настоящего изобретения примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» из «необязательно замещенной углеводородной группы») включают C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₂₋₆ алкинильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкенильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу и C₇₋₁₆ аралкильную группу.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной углеводородной группы» включают углеводородную группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранный из указанных ниже заместителей группы А.

Заместитель группы А:

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная C₁₋₆ алкоксигруппа,
- (7) C₆₋₁₄ арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),
- (8) C₇₋₁₆ аралкилоксигруппа (например, бензилокси),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),
- (11) C₁₋₆ алкилкарбонилксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),
- (12) C₆₋₁₄ арилкарбонилксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),
- (13) C₁₋₆ алкоксикарбонилксигруппа (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси),
- (14) моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),
- (15) C₆₋₁₄ арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси,

нафтилкарбамоилокси),

(16) 5-14-членная ароматическая гетероцикلیلкарбонилосигруппа (например, никотиноилокси),

(17) 3-14-членная неароматическая гетероцикلیلкарбонилосигруппа (например, морфолинилкарбонилоси, пиперидинилкарбонилоси),

(18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилосигруппа (например, метилсульфонилоси, трифторметилсульфонилоси),

(19) C_{6-14} арилсульфонилосигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой, (например, фенилсульфонилоси, толуолсульфонилоси),

(20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа,

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,

(22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбоксигруппа,

(25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группа,

(26) C_{6-14} арилкарбонильная группа,

(27) 5-14-членная ароматическая гетероцикلیلкарбонильная группа,

(28) 3-14-членная неароматическая гетероцикلیلкарбонильная группа,

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа,

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31) C_{7-16} аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильная группа,

(35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероцикلیلкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная неароматическая гетероцикلیلкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

(38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,

(39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,

(40) 5-14-членная ароматическая гетероцикلیلсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),

- (41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,
- (42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),
- (43) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),
- (44) аминогруппа,
- (45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),
- (46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламино),
- (47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),
- (48) C_{7-16} аралкиламиногруппа (например, бензиламино),
- (49) формиламиногруппа,
- (50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),
- (51) (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),
- (52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),
- (53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино),
- (54) C_{7-16} аралкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),
- (55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),
- (56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой, (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),
- (57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,
- (58) C_{2-6} алкенильная группа,
- (59) C_{2-6} алкинильная группа,
- (60) C_{3-10} циклоалкильная группа,
- (61) C_{3-10} циклоалкенильная группа и
- (62) C_{6-14} арильная группа.

Число указанных выше заместителей в «необязательно замещенной углеводородной

группе» составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3. Когда число заместителей составляет два или более, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В описании настоящего изобретения примеры «гетероциклической группы» (включая «гетероциклическую группу» из «необязательно замещенной гетероциклической группы») включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве атома, образующего кольцо, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

В описании настоящего изобретения примеры «ароматической гетероциклической группы» (включая «5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу») включают 5-14-членную (предпочтительно 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве атома, образующего кольцо, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тому подобное; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, цинолинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и тому подобное.

В описании настоящего изобретения примеры «неароматической гетероциклической группы» (включая «3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу») включают 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве атома, образующего кольцо, помимо атома углерода, от 1 до 4

гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «неароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридирил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тьетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и тому подобное и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофалазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроцинолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантил, октагидроизохинолил и тому подобное.

В описании настоящего изобретения предпочтительные примеры «7-10-членной мостиковой гетероциклической группы» включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

В описании настоящего изобретения примеры «азотсодержащей гетероциклической группы» включают «гетероциклическую группу», содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве атома, образующего кольцо.

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы» включают гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранный из указанных выше заместителей группы А.

Число заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» составляет, например, от 1 до 3. Когда число заместителей составляет два или более, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В описании настоящего изобретения примеры «ацильной группы» включают

формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфамойльную группу и фосфоногруппу, каждая из которых необязательно имеет «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{3-10} циклоалкенильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминокгруппы и карбамоильной группы».

Примеры «ацильной группы» также включают углеводородную сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильную группу, углеводородную сульфинильную группу и гетероциклизсульфинильную группу.

В данной заявке углеводородная сульфонильная группа обозначает связанную с углеводородной группой сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильная группа обозначает связанную с гетероциклической группой сульфонильную группу, углеводородная сульфинильная группа обозначает связанную с углеводородной группой сульфинильную группу и гетероциклизсульфинильная группа обозначает связанную с гетероциклической группой сульфинильную группу.

Предпочтительные примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{2-6} алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C_{3-10} циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил), C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} аралкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклизкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклизкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклизкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил,

N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклитиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфогруппу и моно- или ди- C_{1-6} алкилфосфогруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной аминогруппы» включают аминогруппу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из заместителей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную неароматическую гетероциклкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную

ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил)аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоил)аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино), C_{6-14} арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино), (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и (C_{1-6} алкил)(C_{6-14} арилкарбонил)аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной карбамоильной группы» включают карбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из заместителей группы А”.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной тиокарбамоильной группы» включают тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной

неароматической гетероциклизкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из заместителя группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклизтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной сульфамойльной группы» включают сульфамойльную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклизкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклизкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из заместителей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамойльной группы включают сульфамойльную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилсульфамойльную группу (например, метилсульфамойл, этилсульфамойл, диметилсульфамойл, диэтилсульфамойл, N-этил-N-метилсульфамойл), моно- или ди- C_{2-6} алкенилсульфамойльную группу (например, диаллилсульфамойл), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилсульфамойльную группу (например, циклопропилсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- или ди- C_{6-14} арил-

сульфамойльную группу (например, фенилсульфамойл), моно- или ди- C_{7-16} аралкилсульфамойльную группу (например, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилсульфамойльную группу (например, ацетилсульфамойл, пропионилсульфамойл), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилсульфамойльную группу (например, бензоилсульфамойл) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилсульфамойльную группу (например, пиридилсульфамойл).

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной гидроксигруппы» включают гидроксигруппу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из заместителя группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{2-6} алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси), C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси), C_{6-14} арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси), C_{7-16} аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенетилокси), C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси), C_{6-14} арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси), C_{7-16} аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси), C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси), C_{7-16} аралкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси), C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси) и C_{6-14} арилсульфонилоксигруппу (например, фенилсульфонилокси).

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной сульфанильной группы» включают сульфанильную группу, необязательно имеющую

«заместитель, выбранный из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы, C₇₋₁₆ аралкильной группы, C₁₋₆ алкилкарбонильной группы, C₆₋₁₄ арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из заместителя группы А», и галогенированную сульфанильную группу.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу, C₁₋₆ алкилтиогруппу, C₂₋₆ алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио), C₃₋₁₀ циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио), C₆₋₁₄ арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио), C₇₋₁₆ аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенетилтио), C₁₋₆ алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио, пивалоилтио), C₆₋₁₄ арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

В описании настоящего изобретения примеры «необязательно замещенной силильной группы» включают силильную группу, необязательно имеющую «от 1 до 3 заместителей, выбранных из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы и C₇₋₁₆ аралкильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из заместителей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три-C₁₋₆ алкилсилильную группу (например, триметилсиллил, трет-бутил(диметил)силлил).

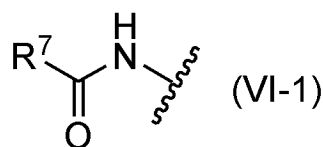
Определения каждого символа в формуле (I), формуле (II), формуле (III), формуле (IV), формуле (V), формуле (VII) и формуле (VIII), и эти соединения подробно описаны ниже.

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, предпочтительно метильную.

R² представляет собой атом водорода или атом галогена, предпочтительно атом хлора.

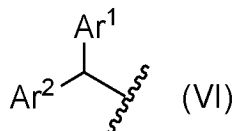
R³ представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C₁₋₆ алкильную группу, предпочтительно фторированную C₁₋₆ алкильную группу, особенно предпочтительно трифторметильную.

PG представляет собой защитную группу. Примеры «защитной группы» включают группу, представленную формулой (VI-1):



в которой

R^7 представляет собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу, и группу, представленную формулой (VI):



в которой

Ar^1 представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, и

Ar^2 представляет собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу.

Примеры «заместителя» «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленного символом R^7 , включают указанные выше «заместители». Число заместителей в «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группе», представленной символом R^7 , составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, в доступном для замещения положении(ях). Когда число заместителей составляет два или более, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Примеры «заместителя» «необязательно замещенной C_{1-6} алкоксигруппы», представленного символом R^7 , включают указанные выше «заместители». Число заместителей в «необязательно замещенной C_{1-6} алкоксигруппе», представленных символом R^7 , составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, в доступном для замещения положении(ях). Когда число заместителей составляет два или более, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

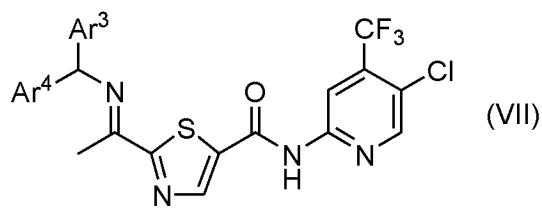
R^7 предпочтительно представляет собой C_{6-14} арильную группу, не имеющую заместителя, или C_{1-6} алкоксигруппу, не имеющую заместителя, более предпочтительно фенил или трет-бутокс, особенно предпочтительно фенил.

Заместитель «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символом Ar^1 или Ar^2 , и его число аналогично приведенным в качестве примера для указанной выше «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символом R^7 . Предпочтительной является C_{1-6} алкоксигруппа, и особенно предпочтительной является метокси.

RG предпочтительно представляет собой группу, представленную формулой (VI). В этом случае, каждый Ar^1 и Ar^2 предпочтительно независимо представляют собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, более предпочтительно каждый независимо представляет необязательно замещенный фенил, еще более предпочтительно

каждый независимо представляет фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкоксигруппой(ами), особенно предпочтительно оба являются фенилами.

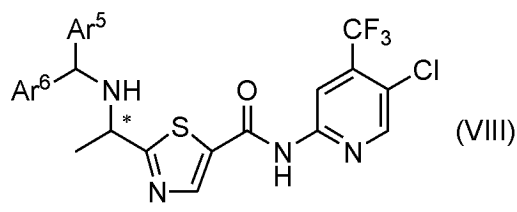
В предпочтительном воплощении, соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (VII):



в которой

Ar^3 и Ar^4 независимо представляют собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, и

оптически активная форма соединения, представленного формулой (II), представляет собой оптически активную форму соединения, представленную формулой (VIII):



в которой

Ar^5 и Ar^6 независимо представляют собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода.

Заместитель «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символами Ar^3 , Ar^4 , Ar^5 или Ar^6 , и их число аналогично приведенным для примера в указанной выше «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группе», представленной символом R^7 . Предпочтительной является C_{1-6} алкоксигруппа, и особенно предпочтительной является метокси.

Каждый Ar^3 и Ar^4 предпочтительно независимо представляют собой необязательно замещенный фенил, более предпочтительно каждый независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкоксигруппой(ами), особенно предпочтительно оба являются фенилом.

Каждый Ar^5 и Ar^6 предпочтительно независимо представляют собой необязательно замещенный фенил, более предпочтительно каждый независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкоксигруппой(ами), особенно предпочтительно оба

являются фенилом.

В наиболее предпочтительном воплощении, соединение, представленное формулой (I), представляет собой (E)-2-(1-(бензгидрилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид; и

оптически активная форма соединения, представленная формулой (II), представляет собой 2-((1R)-1-(бензгидриламино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид.

R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу или необязательно замещенную силильную группу.

Примеры «необязательно замещенной углеводородной группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной углеводородной группы».

Примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной гетероциклической группы».

Примеры «ацильной группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «ацильной группы».

Примеры «необязательно замещенной аминогруппы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной аминогруппы».

Примеры «необязательно замещенной карбамоильной группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной карбамоильной группы».

Примеры «необязательно замещенной тиокарбамоильной группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной тиокарбамоильной группы».

Примеры «необязательно замещенной сульфоамильной группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной сульфоамильной группы».

Примеры «необязательно замещенной гидроксигруппы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной гидроксигруппы».

Примеры «необязательно замещенной сульфанильной (SH) группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной сульфанильной (SH) группы».

Примеры «необязательно замещенной силильной группы», представленной символом R^4 или R^5 , включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной силильной группы».

R^4 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, ацильную группу или необязательно замещенную гидроксигруппу, более предпочтительно атом водорода или атом галогена, особенно предпочтительно атом хлора.

R^5 предпочтительно представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу или необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу, более предпочтительно атом водорода или необязательно замещенную аминогруппу, особенно предпочтительно аминогруппу.

Примеры уходящей группы, представленной символом X, включают атом галогена, необязательно замещенную гидроксигруппу, азидогруппу и необязательно замещенную имидазолильную группу.

Примеры «необязательно замещенной гидроксигруппы», представленной символом X, включают примеры, приведенные для указанной выше «необязательно замещенной гидроксигруппы».

Примеры заместителя «необязательно замещенной имидазолильной группы», представленной символом X, включают C_{1-6} алкильную группу. Предпочтительной является метил.

X предпочтительно представляет собой гидроксигруппу.

В наиболее предпочтительном воплощении, соединение, представленное формулой (IV), представляет собой 6-амино-5-хлорпиримидин-4-карбоксильную кислоту, и

оптически активная форма соединения, представленная формулой (V), представляет собой 6-амино-5-хлор-N-((1R)-1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамид.

Соединение, представленное формулой (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII), может представлять собой соль.

Примеры соли соединения, представленного формулой (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII), включают соли металлов, соли аммония, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с основной или кислотной аминокислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли металла включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния, соль бария и тому подобное; соль алюминия и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, 2,6-лутидином, этаноламином, диэтанол амином, триэтанол амином, циклогексиламином, дициклогексиламином, N,N'-дибензилэтилендиамином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с фтороводородной кислотой, хлороводородной кислотой, бромоводородной кислотой, йодоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, сернистой кислотой, фосфорной кислотой, фосфористой кислотой, углекислотой, двухосновной карбоновой кислотой и тому подобным.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли с карбоновой кислотой (то есть органическим соединением, имеющим одну или более карбоксигрупп; частные примеры включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, бензойную кислоту, трифторуксусную кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, производное винной кислоты, миндальную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту и указанную выше основную или кислотную аминокислоту, в которой аминогруппа защищена, и тому подобное); и сульфоновой кислотой (то есть органическим соединением, имеющим одну или более сульфогрупп; частные примеры включают метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, р-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту и тому подобное).

Примеры соли с производным винной кислоты включают соли с ди-п-толуоилвинной кислотой, дибензоилвинной кислотой, ди-п-анизойлвинной кислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и тому подобное. Предпочтительные примеры соли с кислотной аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и тому подобное.

Примеры защитной группы для основной или кислотной аминокислоты, в которой аминогруппа защищена, включают трет-бутоксикарбонил, ацетил и тому подобное.

Оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), предпочтительно представлена в форме соли.

Примеры соли оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), включают соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с основной или кислотной аминокислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), с неорганической кислотой включают приведенные в качестве примера соли соединения, представленного формулой (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII), с неорганической кислотой.

Предпочтительные примеры соли оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), с органической кислотой включают приведенные в качестве примера соли соединения, представленного формулой (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII), с органической кислотой.

Предпочтительные примеры соли оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), с основной или кислотной аминокислотой включают приведенные в качестве примера соли соединения, представленного формулой (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII), с основной или кислотной аминокислотой.

Оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), предпочтительно находится в форме соли, более предпочтительно в форме соли с оптически активной органической кислотой или соли с оптически активной основной или кислотной аминокислотой, еще более предпочтительно в форме соли с оптически активной ди-*p*-толуоилвинной кислотой (предпочтительно ди-*p*-толуоил-(*D*)-винной кислотой, когда оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), представляет (*R*)-форму) или соли с оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (*S*)-миндальной кислотой, когда оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), представляет (*R*)-форму), особенно предпочтительно в форме соли с оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (*S*)-миндальной кислотой, когда оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), представляет (*R*)-форму).

В наиболее предпочтительном воплощении,

оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), представляет собой 2-((1*R*)-1-аминоэтил)-*N*-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид; и

оптически активная форма соединения, представленная формулой (V), представляет собой 6-амино-5-хлор-N-((1R)-1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамид.

В наиболее предпочтительном воплощении, соль оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), представляет собой соль с (S)-миндальной кислотой.

Соединение, представленное формулой (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) или (VIII), или его соль может представлять собой сольват (например, гидрат, этанолят и т.д.) или быть несольватированным (например, негидратированным и т.д.), что включено в объем соединения, представленного формулой (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) или (VIII), или его соли.

Соединение, меченое изотопом и тому подобным, или его соль также включены в объем соединения, представленного формулой (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) или (VIII), или его соли.

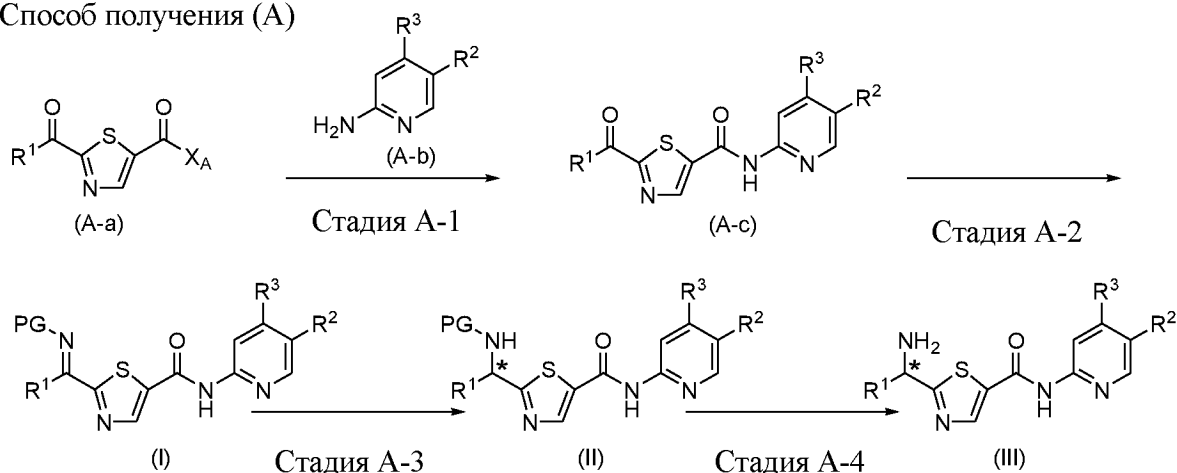
Форма, полученная в результате дейтериевого обмена, в которой ^1H обменивается на $^2\text{H(D)}$, также включена в объем соединения, представленного формулой (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) или (VIII), или его соли.

Способ получения (Способ получения (A)) соединения (III) или его соли и способ получения (Способ получения (B)) соединения (V) или его соли, в котором используют соединение (III) или его соль, полученное в способе получения (A), более подробно описаны ниже.

Способ получения (A)

Соединение (III) или его соль можно получить в соответствии со способом получения (A), показанном на следующей схеме:

Способ получения (A)



где X_A является уходящей группой, а другие символы являются такими же, как указано выше.

Примеры уходящей группы, представленной символом X_A , включают примеры, приведенные для указанной выше уходящей группы, представленной символом X .

X_A предпочтительно представляет собой гидроксигруппу или атом хлора.

Реагенты и условия, применяемые на каждой стадии способа получения (A), описаны подробно.

Стадия A-1

Стадия A-1 представляет собой стадию получения соединения, представленного формулой (A-c), (здесь и далее обозначено как соединение (A-c)), или его соли способом образования амидной связи из соединения, представленного формулой (A-a) (здесь и далее обозначено как соединение (A-a)), или его соли и соединения, представленного формулой (A-b) (здесь и далее обозначено как соединение (A-b)), или его соли.

Соединение (A-a) или его соль может представлять собой коммерчески доступный продукт.

Примеры соли соединения (A-a) включают соли металлов, соли аммония, соли с органическим основанием, соли с основной аминокислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли металла соединения (A-a) включают примеры, приведенные для указанной соли металла соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII).

Предпочтительные примеры соли соединения (A-a) с органическим основанием включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с органическим основанием.

Предпочтительные примеры соли соединения (A-a) с основной аминокислотой включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с основной аминокислотой.

Соединение (A-b) можно получить, например, согласно способу, описанному в WO 2009-006389.

Примеры соли соединения (A-b) включают соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с кислотной аминокислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли соединения (A-b) с неорганической кислотой включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с неорганической кислотой.

Предпочтительные примеры соли соединения (A-b) с органической кислотой включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с органической кислотой.

Предпочтительные примеры соли соединения (A-b) с кислотной аминокислотой включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с кислотной аминокислотой.

Соль соединения (A-b) особенно предпочтительно представляет собой гидрохлорид.

Указанный выше способ «образования амидной связи» можно проводить согласно способу, известному *per se*, такому как способ, описанный в Tetrahedron, vol., 61, page 10827, 2005.

Способ «образования амидной связи» предпочтительно представляет собой способ получения соединения (A-c) или его соли путем конденсации соединения (A-a), в котором X_A представляет собой атом галогена (кислотный галогенид), и соединения (A-b) или его соли. Из них способ с использованием соединения (A-a), в котором X_A представляет собой атом хлора (кислотный хлорид), является особенно предпочтительным.

Для получения кислотного хлорида гидроксигруппу X_A превращают в атом хлора при использовании хлорирующего агента, такого как тионилхлорид, оксалилхлорид, оксихлорид фосфора, трихлорид фосфора, пентахлорид фосфора и тому подобного.

В качестве «хлорирующего агента» предпочтительными являются тионилхлорид, оксалилхлорид и оксихлорид фосфора, при этом оксалилхлорид является особенно предпочтительным.

Когда оксалилхлорид используют в качестве «хлорирующего агента», реакцию предпочтительно проводят в присутствии N,N-диметилформамида. Количество N,N-диметилформамида, которое нужно использовать, представляет собой каталитическое количество, предпочтительно от 0,0001 до 0,1 моль, более предпочтительно от 0,001 до 0,01 моль, на 1 моль оксалилхлорида.

Хотя количество используемого оксалилхлорида меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,1 до 10 моль, предпочтительно от 0,8 до 1,2 моль, на 1 моль субстратного соединения (A-a) или его соли.

Хотя реакцию получения кислотного хлорида с помощью оксалилхлорида в качестве «хлорирующего агента» можно проводить без растворителя, ее обычно проводят в растворителе. Растворитель особо не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединение и добавку, при этом примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан,

циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; нитрометан и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении. В качестве растворителя, используемого в реакции для получения кислотного хлорида с помощью оксалилхлорида в качестве «хлорирующего агента», простые эфиры являются предпочтительными, а 1,2-диметоксиэтан является особенно предпочтительным.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратного соединения (А-а) или его соли, и тому подобного. Например, когда в качестве растворителя используют простой эфир (предпочтительно 1,2-диметоксиэтан), реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратного соединения (А-а) или его соли, предпочтительно в растворителе в количестве от 1 до 10 мас. частей на 1 мас. часть субстратного соединения (А-а) или его соли.

Температура в реакции получения кислотного хлорида с помощью оксалилхлорида в качестве «хлорирующего агента» обычно составляет от -10 до 80°C, предпочтительно от 0 до 40°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 12 ч, предпочтительно от 0,5 до 4 ч.

Полученный кислотный хлорид соединения (А-а) можно очищать средствами, известными *per se* (выпаривание низкокипящих компонентов, таких как растворитель, путем концентрирования, перегонки и т.д.). Предпочтительно, реакционный раствор используют напрямую в реакции конденсации с соединения (А-б) или его солью.

Хотя количество соединения (А-б) или его соли, вводимое в реакцию конденсации с кислотным хлоридом соединения (А-а), меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,1 до 10 моль, предпочтительно от 0,8 до 1,2 моль, на 1 моль соединения (А-а) или его соли.

Когда используют соль соединения (А-б), ее предпочтительно превращают в свободную форму заранее путем проведения реакции с основанием, до реакции конденсации с кислотным хлоридом соединения (А-а). Примеры основания включают неорганические основания и органические основания.

Примеры неорганического основания включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид цезия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как

метоксид лития, метоксид натрия, метоксид калия, этоксид лития, этоксид натрия, этоксид калия, пропоксид лития, пропоксид натрия, пропоксид калия, изопропоксид лития, изопропоксид натрия, изопропоксид калия, трет-бутоксид калия и тому подобное; тиоалкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как тиометоксид натрия и тому подобное; карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное; гидрокарбонаты, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и тому подобное; ацетаты, такие как ацетат натрия, ацетат калия и тому подобное; фосфаты, такие как фосфат трикалия, фосфат натрия и тому подобное; и моногидрофосфаты, такие как моногидрофосфат калия, моногидрофосфат натрия и тому подобное.

Примеры органического основания включают алифатические амины, такие как триметиламин, триэтиламин, N-метилморфолин, N,N-диизопропилэтиламин, диэтиламин, диизопропиламин, циклогексиламин, этилендиамин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен и тому подобное; ароматические амины, такие как пиридин, пиколин, N,N-диметиланилин и тому подобное, и основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, орнитин и тому подобное. Эти основания можно использовать в смеси в подходящем соотношении.

В качестве основания для превращения соли соединения (A-b) в свободную форму пиридин является особенно предпочтительным.

Хотя количество используемого основания меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,1 до 100 моль, предпочтительно от 0,5 до 20 моль, более предпочтительно от 0,8 до 5 моль, на 1 моль субстратной соли соединения (A-b). Если основание представляет собой жидкость, его также можно использовать в качестве растворителя.

Хотя реакцию превращения соли соединения (A-b) в свободную форму можно проводить без растворителя, ее обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединения и добавку, при этом примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, 2-пропанол, н-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан,

изооктан, петролейный эфир и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамида, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; вода и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении. В качестве растворителя, используемого в реакции для превращения соли соединения (A-b) в свободную форму, нитрилы являются предпочтительными, причем ацетонитрил является особенно предпочтительным.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратной соли соединения (A-b), и тому подобного. Например, когда нитрил (предпочтительно ацетонитрил) используют в качестве растворителя, реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратной соли соединения (A-b), предпочтительно в растворителе в количестве от 1 до 10 мас. частей на 1 мас. часть субстратной соли соединения (A-b).

Температура в реакции превращения в свободную форму обычно составляет от -20 до 40°C, предпочтительно от -10 до 20°C. Время реакции обычно составляет от 0,01 до 2 ч, предпочтительно от 0,1 до 1 ч.

Соединение (A-b), полученное в реакции превращения в свободную форму, можно выделить и очистить средствами, известными *per se* (концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, фазовый перенос, хроматография и тому подобное). Альтернативно, реакционный раствор можно использовать напрямую в реакции конденсации с кислотным хлоридом соединения (A-a).

«Реакцию конденсации» обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединения и добавку, при этом примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное;

ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; галогенированные углеводороды такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; нитрометан и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении. В качестве растворителя, используемого в указанной выше «реакции конденсации» предпочтительными являются простые эфиры, причем 1,2-диметоксиэтан является особенно предпочтительным.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратного кислотного хлорида соединения (A-a) и соединения (A-b) или его соли и тому подобного. Например, когда простой эфир (предпочтительно 2-диметоксиэтан) используют в качестве растворителя, реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратного кислотного хлорида соединения (A-a), предпочтительно в растворителе в количестве от 1 до 10 мас. частей на 1 мас. часть субстратного кислотного хлорида соединения (A-a).

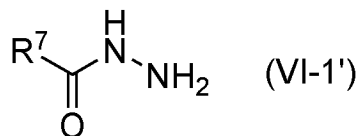
Температура в реакции конденсации обычно составляет от 0 до 120°C, предпочтительно от 10 до 70°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 12 ч, предпочтительно от 0,5 до 6 ч.

Соединение (A-c) или его соль, полученные в реакции конденсации, можно выделить и очистить с помощью средства, известного per se (концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, фазовый перенос, хроматография и тому подобное). Соединение (A-c) или его соль предпочтительно выделяют и очищают путем кристаллизации, особенно предпочтительно путем кристаллизации с добавлением воды.

Стадия A-2

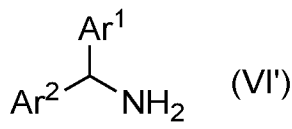
Стадия A-2 представляет собой стадию получения соединения (I) или его соли, которое представляет собой субстрат для асимметричного восстановления путем иминирования соединения (A-c) или его соли.

Когда PG представляет собой группу, представленную формулой (VI-1), соединение (A-c) или его соль реагирует с соединением, представленным формулой (VI-1'):



где каждый символ является таким, как указано выше (здесь и далее обозначено как соединение (VI-1')) или его солью.

Когда PG представляет собой группу, представленную формулой (VI), соединение (A-с) или его соль реагирует с соединением, представленным формулой (VI'):



где каждый символ является таким, как указано выше (здесь и далее обозначено как соединение (VI')) или его солью.

Примеры соли соединения (VI-1') или соединения (VI') включают соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с кислотной аминокислотой и тому подобным.

Предпочтительные примеры соли соединения (VI-1') или соединения (VI') с неорганической кислотой включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с неорганической кислотой.

Предпочтительные примеры соли соединения (VI-1') или соединения (VI') с органической кислотой включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с органической кислотой.

Предпочтительные примеры соли соединения (VI-1') или соединения (VI') с кислотной аминокислотой включают примеры, приведенные для указанной соли соединения (I), (II), (IV), (V), (VII) или (VIII) с кислотной аминокислотой.

Хотя количество используемого соединения (VI-1') или его соли, или соединения (VI') или его соли меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,1 до 100 моль, предпочтительно от 0,5 до 20 моль, более предпочтительно от 0,8 до 5 моль, на 1 моль соединения (A-с) или его соли. Если соединение (VI-1') или соединение (VI') представляет собой жидкость, оно может также использоваться в качестве растворителя.

Когда используют соль соединения (VI-1') или соединения (VI'), ее предпочтительно превращают в свободную форму заранее путем проведения реакции с основанием или кислотой.

В реакции на стадии A-2 можно при необходимости использовать добавку, такую как основание, кислота, соль и тому подобное. Добавку можно использовать в смеси из двух или

более видов. Добавку можно добавлять в реакционный сосуд до или во время реакции.

Примеры основания, которое можно добавлять в реакционную систему на стадии А-2, включают неорганические основания и органические основания.

Примеры неорганического основания включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид цезия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метоксид лития, метоксид натрия, метоксид калия, этоксид лития, этоксид натрия, этоксид калия, пропоксид лития, пропоксид натрия, пропоксид калия, изопропоксид лития, изопропоксид натрия, изопропоксид калия, трет-бутоксид калия и тому подобное; тиоалкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как тиометоксид натрия и тому подобное; карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное; гидрокарбонаты, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и тому подобное; ацетаты, такие как ацетат натрия, ацетат калия и тому подобное; фосфаты, такие как фосфат трикалия, фосфат натрия и тому подобное; и моногидрофосфаты, такие как моногидрофосфат калия, моногидрофосфат натрия и тому подобное.

Примеры органического основания включают алифатические амины, такие как триметиламин, триэтиламин, N-метилморфолин, N,N-диизопропилэтиламин, диэтиламин, диизопропиламин, циклогексиламин, этилендиамин и тому подобное; ароматические амины такие как пиридин, пиколин, N,N-диметиланилин и тому подобное; и основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, орнитин и тому подобное.

Хотя количество используемого основания меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно 0,01 моль или более, на 1 моль субстратного соединения (А-с) или его соли. Основание можно также использовать в качестве растворителя.

Примеры кислоты, которую можно добавлять в реакционную систему на стадии А-2, включают минеральные кислоты (в частности фтороводородную кислоту, хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, сернистую кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, углекислоту, двухосновную карбоновую кислоту и тому подобное); карбоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более карбоксигрупп; в частности муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, бензойную кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту и тому подобное); кислотные аминокислоты (в частности аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту и тому подобное); сульфоновые

кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более сульфогрупп; в частности метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту и тому подобное) и кислоты Льюиса (в частности хлорид алюминия, хлорид олова, хлорид цинка, бромид цинка, тетрагидрид титана, комплекс трифторид бора-этиловый эфир и тому подобное). При необходимости, кислоты можно использовать в смеси из двух или более видов.

Хотя количество используемой кислоты меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно 0,01 моль или более, на 1 моль субстратного соединения (А-с) или его соли. Кислоту можно также использовать в качестве растворителя.

Помимо солей, приведенных в качестве примера, указанных выше для «неорганического основания», примеры солей, которые можно добавлять в реакционную систему на стадии А-2, включают соли, которые в качестве кислотного компонента содержат указанную выше «кислоту».

Хотя количество используемой соли меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно от 0,01 до 100 моль, на 1 моль субстратного соединения (А-с) или его соли.

В качестве добавки, используемой в реакции стадии А-2, предпочтительными являются кислоты, причем уксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота (ее можно использовать в виде моногидрата) и хлорид цинка являются более предпочтительными, при этом уксусная кислота является особенно предпочтительной.

Хотя реакцию стадии А-2 можно проводить без растворителя, ее обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединения и добавку, и примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, 2-пропанол, н-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные

углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; вода и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении.

В качестве растворителя, используемого в реакции на стадии А-2, предпочтительными являются простые эфиры, спирты и ароматические углеводороды, при этом тетрагидрофуран, метанол, этанол и толуол являются более предпочтительными, и этанол является особенно предпочтительным.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости соединения (А-с) или его соли, соединения (VI-1') или его соли или соединения (VI') или его соли, и тому подобного. Например, когда в качестве растворителя используют простой эфир (предпочтительно тетрагидрофуран), спирт (предпочтительно метанол, этанол) или ароматический углеводород (предпочтительно толуол), реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратного соединения (А-с) или его соли, предпочтительно в растворителе в количестве от 1 до 10 мас. частей на 1 мас. часть субстратного соединения (А-с) или его соли.

Температура в реакции на стадии А-2 обычно составляет от 0 до 180°C, предпочтительно от 20 до 120°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 24 ч, предпочтительно от 0,5 до 12 ч.

Поскольку в процессе реакции на стадии А-2 генерируется вода, дегидратацию можно проводить путем добавления молекулярного сита в реакционный раствор или с помощью ловушки Дина-Старка и тому подобного во время реакции.

Соединение (I) или его соль в реакции на стадии А-2 можно выделять и очищать с помощью средства, известного *per se* (концентрирования, концентрирования при пониженном давлении, экстракции растворителем, кристаллизации, перекристаллизации, фазового переноса, хроматографии и тому подобного).

Стадия А-3

Стадия А-3 представляет собой стадию получения соединения (II) или его соли путем введения соединения (I) или его соли в реакцию асимметричного восстановления.

«Реакцию асимметричного восстановления» предпочтительно проводят путем

введения соединения (I) или его соли в реакцию гидрирования в присутствии металлоорганического комплекса.

Примеры «металлоорганического комплекса» включают типичные комплексы, такие как комплексы бора, комплексы алюминия, комплексы галлия и тому подобное, помимо «комплекса переходного металла (металлоорганического комплекса переходного металла)».

«Металлоорганический комплекс» предпочтительно представляет собой «комплекс переходного металла (металлоорганический комплекс переходного металла)».

Примеры «комплекса переходного металла» включают соединения, полученные путем координации «лиганда» (предпочтительно оптически активного «лиганда») с «переходным металлом», которым имеет способность катализировать реакцию асимметричного гидрирования. Примеры «лиганда» включают монофосфиновые лиганды, дифосфиновые лиганды, аминные лиганды, диаминовые лиганды, фосфинаминовые лиганды и тому подобное, и включают специфические примеры, описанные в данной заявке, и их оптические изомеры. Валентность «переходного металла» составляет, например, от 0 до 6, предпочтительно от 0 до 4, особенно предпочтительно от 0 до 3.

Предпочтительные примеры «комплекса переходного металла» включают комплексы родия, комплексы рутения, комплексы иридия, комплексы палладия, комплексы никеля, комплексы меди, комплексы осмия, комплексы платины, комплексы железа, комплексы золота, комплексы серебра, комплексы цинка, комплексы титана, комплексы кобальта, комплексы циркония, комплексы самария и тому подобное; более предпочтительными являются комплексы родия, комплексы рутения, комплексы иридия, комплексы палладия, комплексы никеля и комплексы меди; еще более предпочтительными являются комплексы родия, комплексы рутения, комплексы палладия и комплексы иридия; еще более предпочтительными являются комплексы родия и комплексы иридия; и особенно предпочтительными являются комплексы иридия.

Из «комплексов переходного металла» показаны конкретные примеры комплексов родия, комплексов рутения, комплексов иридия, комплексов палладия, комплексов никеля и комплексов меди, в которых, в комплексах переходного металла, L представляет собой дифосфиновый лиганд, PN лиганд или два фосфиновых лиганда (два монофосфиновых лиганда, причем каждый монофосфиновый лиганд является одинаковым или разным), Ar обозначает бензол, необязательно имеющий заместителя(ей) (заместитель предпочтительно представляет собой C₁₋₆ алкильную группу), Cr* обозначает пентаметилциклопентадиенил, Cr обозначает циклопентадиенил, cod обозначает 1,5-циклооктадиен, Tf обозначает трифторметансульфонил, nbd обозначает норборнадиен, Ph обозначает фенил, Ac обозначает ацетил, Et обозначает этил, dmf обозначает N,N-диметилформамид, 2-метилаллил обозначает

η^3 -2-метилаллил, en обозначает этилендиамин, dpen обозначает 1,2-дифенилэтилендиамин, daipen обозначает 1,1-ди(4-анизил)-2-изопропил-1,2-этилендиамин и n представляет собой целое число 1 или более. 1,2-Дифенилэтилендиамин и 1,1-ди(4-анизил)-2-изопропил-1,2-этилендиамин может представлять собой (R)-форму, (S)-форму и смесь (R)-формы и (S)-формы (отношение не ограничено), предпочтительно оптически активную форму.

Комплексы родия: $[\text{RhCl}(\text{L})]_2$, $[\text{RhBr}(\text{L})]_2$, $[\text{RhI}(\text{L})]_2$, $[\text{RhCp}^*(\text{L})]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{SbF}_6$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{B}\{3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{SbF}_6$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{B}\{3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\}_4$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{ClO}_4$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BPh}_4$;

комплексы рутения: $[\text{RuCl}_2(\text{L})]_n$, $[\text{RuBr}_2(\text{L})]_n$, $[\text{RuI}_2(\text{L})]_n$, $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{L})]$, $[\text{Ru}(\text{OCOCF}_3)_2(\text{L})]$, $(\text{NH}_2\text{Me}_2)[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $(\text{NH}_2\text{Et}_2)[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$, $(\text{NH}_2\text{Me}_2)[\{\text{RuBr}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Br})_3]$, $(\text{NH}_2\text{Et}_2)[\{\text{RuBr}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Br})_3]$, $(\text{NH}_2\text{Me}_2)[\{\text{RuI}(\text{L})\}_2(\mu\text{-I})_3]$, $(\text{NH}_2\text{Et}_2)[\{\text{RuI}(\text{L})\}_2(\mu\text{-I})_3]$, $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{L})_2(\text{NEt}_3)]$, $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{dmf})_n]$, $[\text{Ru}(2\text{-метилаллил})_2(\text{L})]$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Cl}$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Br}$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{I}$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{RuBr}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Cl}$, $[\text{RuBr}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Br}$, $[\text{RuBr}(\text{Ar})(\text{L})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Cl}$, $[\text{RuI}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Br}$, $[\text{RuI}(\text{Ar})(\text{L})]\text{I}$, $[\text{Ru}(\text{L})](\text{OTf})_2$, $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BF}_4)_2$, $[\text{Ru}(\text{L})](\text{ClO}_4)_2$, $[\text{Ru}(\text{L})](\text{PF}_6)_2$, $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BPh}_4)_2$, $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{Cl}$, $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{OTf}$, $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{BF}_4$, $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{ClO}_4$, $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{PF}_6$, $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{BPh}_4$, $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{Cl}$, $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{RuI}(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{RuI}(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{RuI}(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{RuI}(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{RuI}(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{en})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{dpen})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{daipen})]$, $[\text{RuH}(\eta^1\text{-BH}_4)(\text{L})(\text{en})]$, $[\text{RuH}(\eta^1\text{-BH}_4)(\text{L})(\text{daipen})]$, $[\text{RuH}(\eta^1\text{-BH}_4)(\text{L})(\text{dpen})]$

(примеры диаминных лигандов, соответствующих обозначениям en, dpen и daipen, которые являются диаминными лигандами в $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{en})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{dpen})]$ и $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{daipen})]$, включают 1,2-циклогександиамин, 1,2-циклогептандиамин, 2,3-диметилбутандиамин, 1-метил-2,2-дифенил-1,2-этилендиамин, 1-изобутил-2,2-дифенил-1,2-этилендиамин, 1-изопропил-2,2-дифенил-1,2-этилендиамин, 1,1-ди(4-анизил)-2-метил-1,2-этилендиамин, 1,1-ди(4-анизил)-2-изобутил-1,2-этилендиамин, 1,1-ди(4-анизил)-2-бензил-1,2-этилендиамин, 1-метил-2,2-динафтил-1,2-этилендиамин, 1-изобутил-2,2-динафтил-1,2-этилендиамин, 1-изопропил-2,2-динафтил-1,2-этилендиамин, пропандиамин, бутандиамин, фенилендиамин и тому подобное, в дополнение к en, dpen и daipen);

комплексы иридия: $[\text{IrCl}(\text{L})]_2$, $[\text{IrBr}(\text{L})]_2$, $[\text{IrI}(\text{L})]_2$, $[\text{IrCp}^*(\text{L})]_2$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$,

[Ir(cod)(L)]BF₄, [Ir(cod)(L)]ClO₄, [Ir(cod)(L)]PF₆, [Ir(cod)(L)]SbF₆, [Ir(cod)(L)]BPh₄, [Ir(nbd)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄, [Ir(nbd)(L)]OTf, [Ir(nbd)(L)]BF₄, [Ir(nbd)(L)]ClO₄, [Ir(nbd)(L)]PF₆, [Ir(nbd)(L)]SbF₆, [Ir(nbd)(L)]BPh₄, [Ir(nbd)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄, [Ir(π-аллил)(L)((C,O)-замещенный бензоат)];

комплексы палладия: [PdCl₂(L)], [PdBr₂(L)], [PdI₂(L)], [Pd(π-аллил)(L)]Cl, [Pd(π-аллил)(L)]OTf, [Pd(π-аллил)(L)]BF₄, [Pd(π-аллил)(L)]ClO₄, [Pd(π-аллил)(L)]PF₆, [Pd(π-аллил)(L)]BPh₄, [Pd(L)](OTf)₂, [Pd(L)](BF₄)₂, [Pd(L)](ClO₄)₂, [Pd(L)](PF₆)₂, [Pd(L)](BPh₄)₂, [Pd(L)₂], [Pd(L)₂](OAc)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](OTf)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](BF₄)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](ClO₄)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](PF₆)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](BPh₄)₂, [{Pd(L)}₂(μ-OH)₂](OTf)₂, [{Pd(L)}₂(μ-OH)₂](BF₄)₂, [{Pd(L)}₂(μ-OH)₂](ClO₄)₂, [{Pd(L)}₂(μ-OH)₂](PF₆)₂, [{Pd(L)}₂(μ-OH)₂](BPh₄)₂;

комплексы никеля: [NiCl₂(L)], [NiBr₂(L)], [NiI₂(L)], [Ni(π-аллил)(L)]Cl, [Ni(cod)(L)], [Ni(nbd)(L)];

комплексы меди: [CuCl(L)], [CuBr(L)], [CuI(L)], [CuH(L)], [Cu(η¹-BH₄)(L)], [Cu(Cp)(L)], [Cu(Cp^{*})(L)], [Cu(L)(CH₃CN)₂]OTf, [Cu(L)(CH₃CN)₂]BF₄, [Cu(L)(CH₃CN)₂]ClO₄, [Cu(L)(CH₃CN)₂]PF₆, [Cu(L)(CH₃CN)₂]BPh₄.

Примеры указанного выше дифосфинного лиганда, представленного символом L, включают

2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (здесь и далее обозначен как BINAP);

BINAP производные, имеющие заместитель(и), такие как C₁₋₆ алкильная группа, C₆₋₁₄ арильная группа и тому подобное в нафтильном кольце(ах) BINAP, например, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-6,6'-диметил-1,1'-бинафтил;

BINAP производные, в которых нафтильное кольцо(а) BINAP представляет/представляют собой частично гидрированный, например, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-5,6,7,8,5',6',7',8'-октагидро-1,1'-бинафтил (H8BINAP);

BINAP производные, имеющие от 1 до 5 заместителей, таких как C₁₋₆ алкильная группа, атом галогена, моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппа, C₁₋₆ алкоксигруппа, пирролидинильная группа и тому подобное, в бензольном кольце(ах), связанном с атомом фосфора в BINAP, например, 2,2'-бис[бис(4-хлорфенил)фосфино)-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис(ди-п-толилфосфино)-1,1'-бинафтил (tol-BINAP), 2,2'-бис[бис(3,5-диметилфенил)фосфино)-1,1'-бинафтил (xyl-BINAP), 2,2'-бис[бис(3,5-диэтилфенил)фосфино)-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(3,5-диизопропилфенил)фосфино)-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(3,5-ди-трет-бутилфенил)фосфино)-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(4-диметиламинофенил)фосфино)-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(4-диметиламино-3,5-диметилфенил)фосфино)-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(4-диметиламино-3,5-диэтилфенил)фосфино)-1,1'-бинафтил,

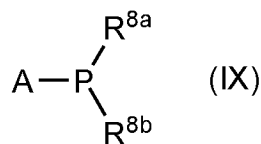
диизопропилфенил)фосфино]-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(4-диэтиламинофенил)фосфино]-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(4-(пирролидин-1-ил)фенил)фосфино]-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис(ди-р-метоксифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(3,5-диметил-4-метоксифенил)фосфино]-1,1'-бинафтил, 2,2'-бис[бис(3,5-ди-трет-бутил-4-метоксифенил)фосфино]-1,1'-бинафтил (DTBM-BINAP);

2,2'-бис(дициклогексилфосфино)-6,6'-диметил-1,1'-бифенил (BICHER), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-6,6'-диметоксибифенил (MeO-BIPHER), 2,3-бис(дифенилфосфино)бутан (CHIRAPHOS), 1-циклогексил-1,2-бис(дифенилфосфино)этан (CYCPHOS), 1,2-бис[(2-метоксифенил)фенилфосфино]этан (DIPAMP), 1,2-бис(дифенилфосфино)пропан (PROPHOS), 2,4-бис(дифенилфосфино)пентан (SKEWPHOS), производное SKEWPHOS, имеющее от 1 до 5 заместителей, таких как C₁₋₆ алкильная группа и тому подобное, в бензольном кольце(ах), связанном с атомом фосфора в SKEWPHOS, 1-[1',2-бис(дифенилфосфино)ферроценил]этилендиамин (BPPFA), 1-замещенный 3,4-бис(дифенилфосфино)пирролидин (DEGPHOS), 2,3-О-изопропилиден-2,3-дигидрокси-1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (DIOP), замещенный 1,2-бисфосфоранобензол (DuPHOS), замещенный 1,2-бисфосфораноэтан (BPE), 5,6-бис(дифенилфосфино)-2-норборнен (NORPHOS), N,N'-бис(дифенилфосфино)-N,N'-бис(1-фенилэтил)этилендиамин (PNNP), 2,2'-дифенилфосфино-1,1'-бициклопентил (BICP), 4,12-бис(дифенилфосфино)-[2,2]-парациклофан (PhanePHOS), N-замещенный N-дифенилфосфино-1-[2-(дифенилфосфино)ферроценил]этиламин (BoPhoz), 1-[2-(дизамещенный-фосфино)ферроценил]этил дизамещенный фосфин (Josiphos), 1-[2-(2'-дизамещенный фосфинофенил)ферроценил]этил-дизамещенный фосфин (Walphos), 2,2'-бис(α-N,N-диметиламинофенилметил)-1,1'-бис(дизамещенный-фосфино)ферроцен (Mandyphos), дизамещенный фосфино-2-[α-(N,N-диметиламино)-о-дизамещенный фосфинофенилметил]ферроцен (Taniaphos), 1,1-бис(дизамещенный фосфотано)ферроцен (FerroTANE), 7,7'-бис(дифенилфосфино)-3,3',4,4'-тетрагидро-4,4'-диметил-8,8'-би(2Н-1,4-бензоксазин) (Solphos), замещенный 1,1'-бисфосфораноферроцен (Ferrocelane) и тому подобное.

Указанный выше дифосфиновый лиганд предпочтительно представляет собой оптически активную форму.

Примеры указанных выше двух фосфиновых лигандов, представленных символом L, (два монофосфиновых лиганда, где каждый монофосфиновый лиганд является одинаковым или разным) включают

соединение, представленное формулой (IX):

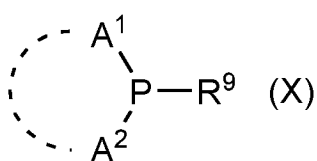


в которой

A представляет собой оптически активный скелет; и

R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой optionally замещенную C_{1-6} алкильную группу или optionally замещенную C_{6-14} арильную группу;

соединение, представленное формулой (X):



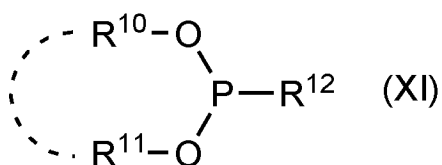
в которой

A^1 и A^2 независимо представляют собой оптически активный углеродный скелет;

R^9 представляет собой атом водорода, optionally замещенную C_{1-6} алкильную группу, optionally замещенную C_{6-14} арильную группу, optionally замещенную аминогруппу, optionally замещенную гидроксигруппу, ферроценил или ферроценилметил; и

A^1 и A^2 в сочетании optionally образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседним атомом;

соединение, представленное формулой (XI):



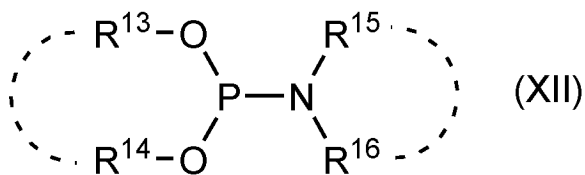
в которой

R^{10} и R^{11} независимо представляют собой optionally замещенную C_{1-6} алкильную группу или optionally замещенную C_{6-14} арильную группу;

R^{12} представляет собой атом водорода, optionally замещенную C_{1-6} алкильную группу, optionally замещенную C_{6-14} арильную группу, optionally замещенную гидроксигруппу или optionally замещенный ферроценил; и

R^{10} и R^{11} в сочетании optionally образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами; и

соединение, представленное формулой (XII):



в которой

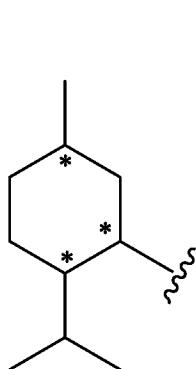
R^{13} и R^{14} независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу;

R^{15} и R^{16} независимо представляют собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу;

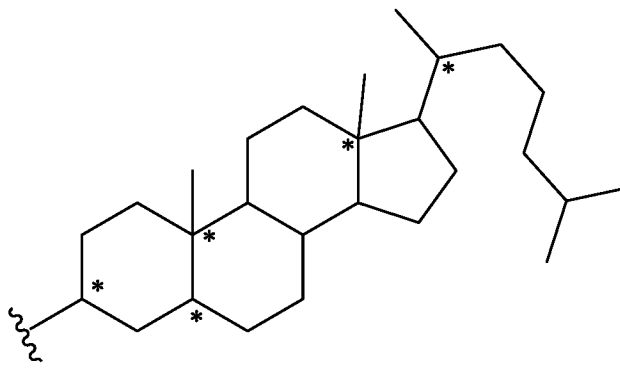
R^{13} и R^{14} в сочетании необязательно образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами; и

R^{15} и R^{16} в сочетании необязательно образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседним атомом.

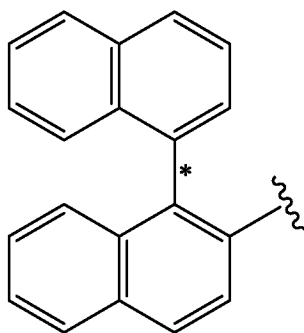
Примеры указанного выше оптически активного скелета, представленного символом А, включают скелеты, представленные следующими формулами.



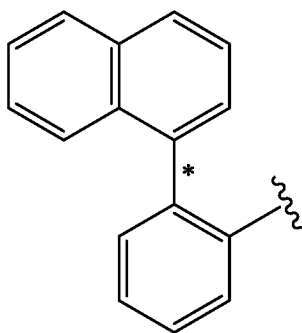
(IX-1)



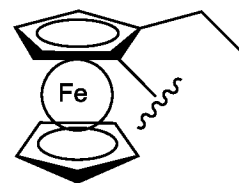
(IX-2)



(IX-3)



(IX-4)



(IX-5)

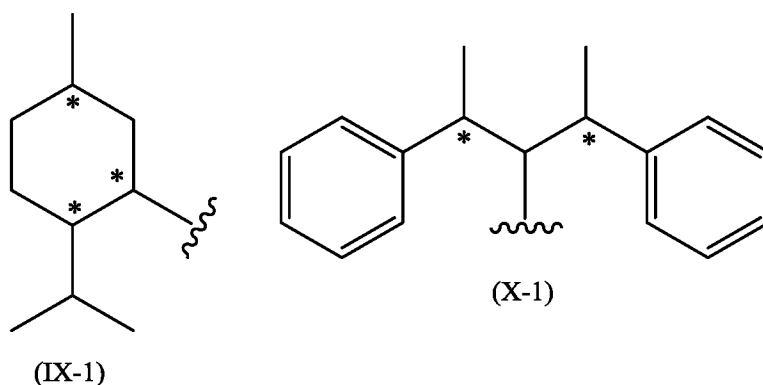
где

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода; и ось связи, помеченная *, представляет собой асимметричную ось.

Примеры «заместителя» «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы», представленной символом R^{8a} или R^{8b} , включают указанные выше «заместители». Число заместителей в «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группе», представленной символом R^{8a} или R^{8b} , составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, в доступном для замещения положении(ях). Когда число заместителей составляет два или более, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Заместители в «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группе», представленной символом R^{8a} или R^{8b} , и их число аналогично приведенным в качестве примера в указанной выше «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группе», представленной символом R^7 .

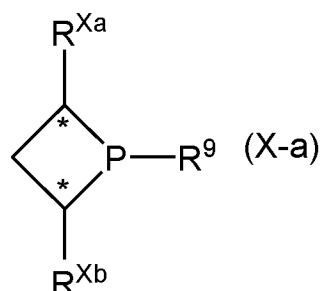
Примеры оптически активного скелета, представленного символом A^1 или A^2 , включают скелеты, представленные следующими формулами.



где каждый символ является таким же, как указано выше.

Когда A^1 и A^2 в сочетании образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседним атомом, примеры соединения (X) включают

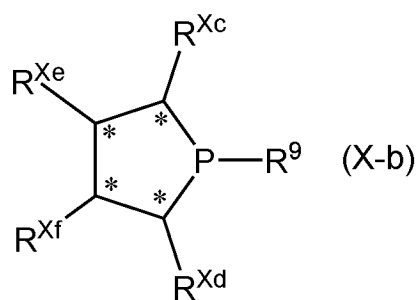
соединение, представленное формулой (X-a):



в которой

каждый R^{Xa} и R^{Xb} независимо представляют собой C_{1-6} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, C_{7-16} аралкильную группу, необязательно замещенный ферроценил или ферроценилметил, и другие символы являются такими же, как указано выше;

соединение, представленное формулой (X-b):



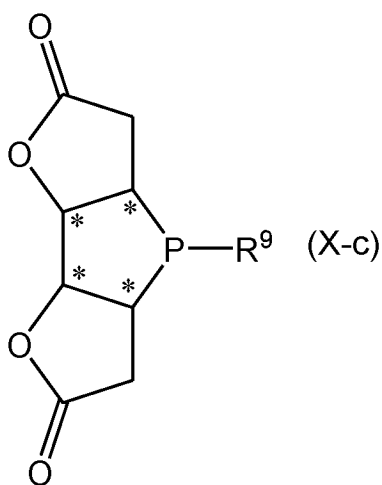
в которой

каждый R^{Xc} и R^{Xd} независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или C_{7-16} аралкильную группу;

каждый R^{Xe} и R^{Xf} независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную гидроксигруппу, и

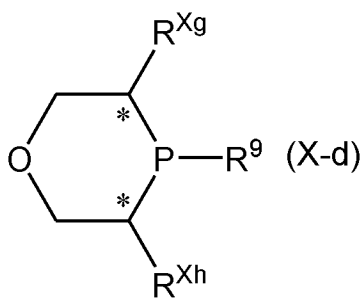
другие символы являются такими же, как указано выше;

соединение, представленное формулой (X-c):



в которой каждый символ является таким же, как указано выше;

соединение, представленное формулой (X-d):

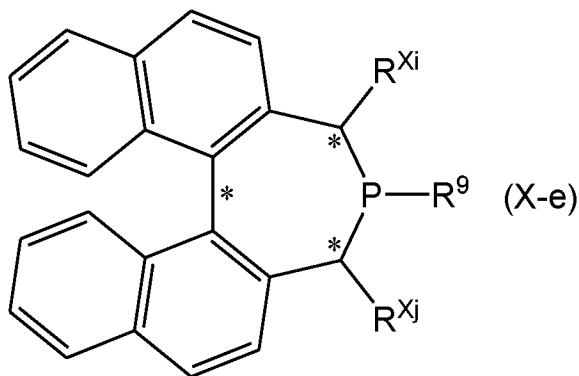


в которой

каждый R^{Xg} и R^{Xh} независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арилалкильную группу или C_{7-16} аралкильную группу, и

другие символы являются такими же, как указано выше; и

соединение, представленное формулой (X-e):



в которой

каждый R^{Xi} и R^{Xj} независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или C_{7-16} аралкильную группу, и

другие символы являются такими же, как указано выше.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символом R^{Xa} , R^{Xb} , R^{Xc} , R^{Xd} , R^{Xg} , R^{Xh} , R^{Xi} или R^{Xj} , включают атом галогена, C_{1-6} алкильную группу и C_{1-6} алкоксигруппу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенного ферроценила», представленного символом R^{Xa} или R^{Xb} , включают C_{1-6} алкильную группу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной гидроксигруппы», представленного символом R^{Xe} или R^{Xf} , включают C_{1-6} алкильную группу и C_{7-16} аралкильную группу.

R^9 предпочтительно представляет собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную гидроксигруппу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы» включают C_{6-14} арильную группу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы» включают атом галогена, C_{1-6} алкильную группу и C_{1-6} алкоксигруппу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной аминогруппы» включают

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильной группой(ами), необязательно имеющей от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп, и

(2) C_{6-14} арильную группу, необязательно имеющую от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп.

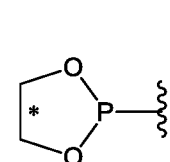
Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной гидроксигруппы» включают

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильной группой(ами), необязательно имеющей от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп, и

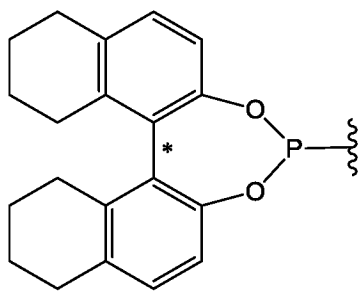
(2) C_{6-14} арильную группу, необязательно имеющую от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп.

Примеры циклического структурного фрагмента в соединении (XI), когда R^{10} и R^{11} в сочетании образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами, и циклического структурного фрагмента в соединении (XII), когда R^{13} и R^{14} в сочетании образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами, включают

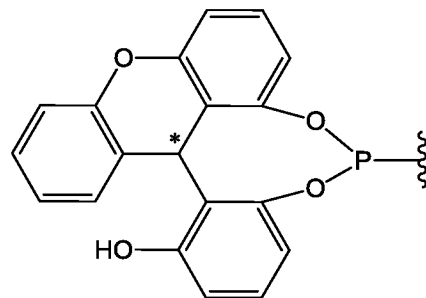
циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-1), (XI-2) или (XI-3):



(XI-1)



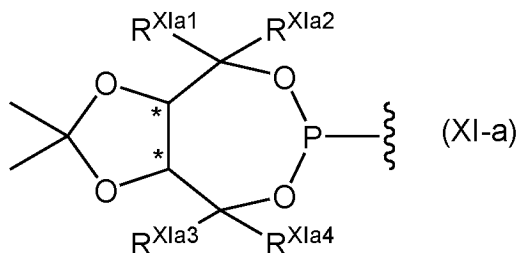
(XI-2)



(XI-3)

в которой каждый символ является таким же, как указано выше;

циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-a):



(XI-a)

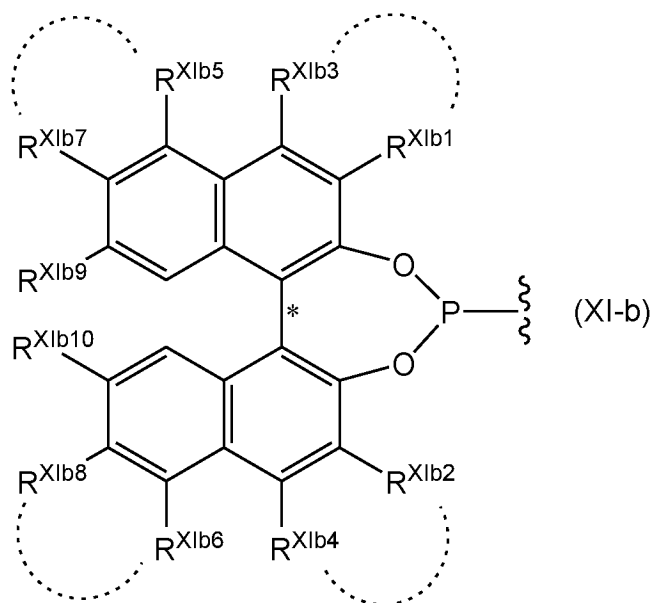
в которой

R^{Xla1} , R^{Xla2} , R^{Xla3} и R^{Xla4} независимо представляют собой необязательно замещенную

C_{6-14} арильную группу, и

другие символы являются такими же, как указано выше;

циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-b):



в которой

R^{Xlb1} , R^{Xlb2} , R^{Xlb3} , R^{Xlb4} , R^{Xlb5} , R^{Xlb6} , R^{Xlb7} , R^{Xlb8} , R^{Xlb9} и R^{Xlb10} независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу;

R^{Xlb1} и R^{Xlb3} в сочетании необязательно образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами;

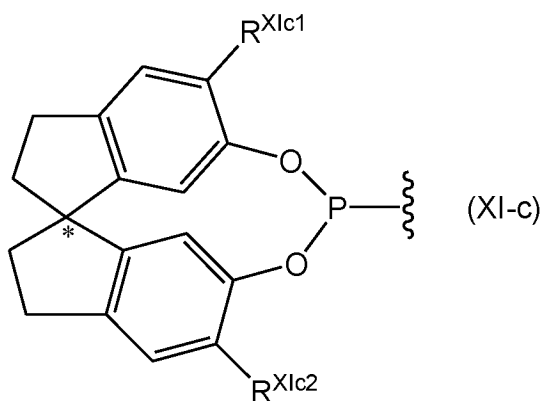
R^{Xlb2} и R^{Xlb4} в сочетании необязательно образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами;

R^{Xlb5} и R^{Xlb7} в сочетании необязательно образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами;

R^{Xlb6} и R^{Xlb8} в сочетании необязательно образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами; и

другие символы являются такими же, как указано выше;

циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-c):

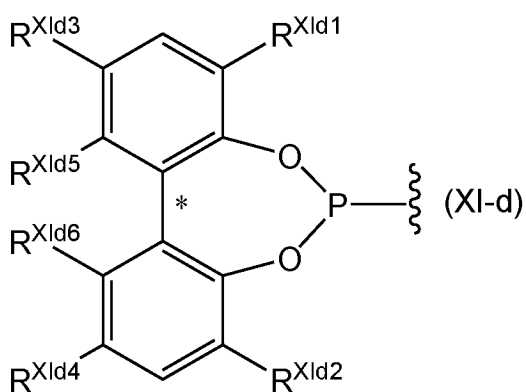


в которой

каждый R^{Xlc1} и R^{Xlc2} независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу; и

другие символы являются такими же, как указано выше;

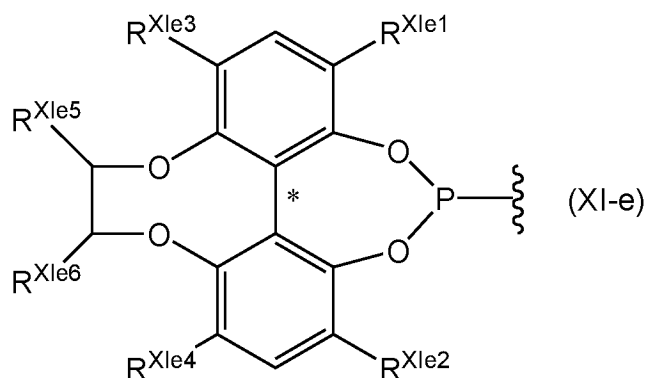
циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-d):



в которой каждый R^{Xld1} , R^{Xld2} , R^{Xld3} , R^{Xld4} , R^{Xld5} и R^{Xld6} независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу; и

другие символы являются такими же, как указано выше;

циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-e):



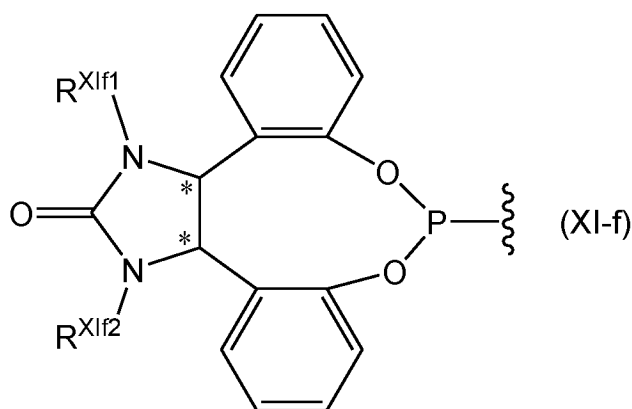
в которой

каждый R^{Xle1} , R^{Xle2} , R^{Xle3} и R^{Xle4} независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу;

R^{Xle5} и R^{Xle6} независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу; и

другие символы являются такими же, как указано выше; и

циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-f):



в которой

каждый R^{Xlf1} и R^{Xlf2} независимо представляют собой атом водорода, атом галогена или C_{1-6} алкильную группу; и

другие символы являются такими же, как указано выше.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символом R^{Xla1} , R^{Xla2} , R^{Xla3} , R^{Xla4} , R^{Xlb1} , R^{Xlb2} , R^{Xlb3} , R^{Xlb4} , R^{Xlb5} , R^{Xlb6} , R^{Xlb7} , R^{Xlb8} , R^{Xlb9} , R^{Xlb10} , R^{Xlc1} , R^{Xlc2} , R^{Xld1} , R^{Xld2} , R^{Xld3} , R^{Xld4} , R^{Xld5} , R^{Xld6} , R^{Xle1} , R^{Xle2} , R^{Xle3} , R^{Xle4} , R^{Xle5} или R^{Xle6} , включают атом галогена, C_{1-6} алкильную группу и C_{1-6} алкоксигруппу.

Предпочтительно, R^{10} и R^{11} в сочетании образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами, и циклический структурный фрагмент предпочтительно представляет

собой структуру, представленную формулой (XI-1).

Предпочтительно, R^{13} и R^{14} в сочетании образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседними атомами, и циклический структурный фрагмент предпочтительно представляет собой структуру, представленную формулой (XI-1).

R^{12} предпочтительно представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или необязательно замещенную гидроксигруппу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы» включают C_{6-14} арильную группу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы» включают атом галогена, C_{1-6} алкильную группу и C_{1-6} алкоксигруппу.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной гидроксигруппы» включают

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную

(a) C_{6-14} арильной группой, необязательно имеющей от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп, или

(b) аминогруппой, необязательно имеющей от 1 до 2 C_{1-6} алкильных групп,

(2) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп, и,

(3) C_{6-14} арильную группу, необязательно имеющую от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп.

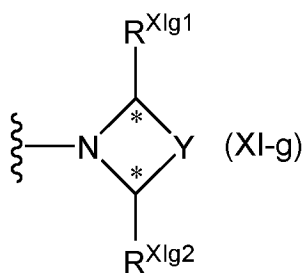
Каждая R^{15} и R^{16} предпочтительно независимо представляют собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу.

Число заместителей в «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группе» составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, в доступном для замещения положении(ях). Когда число заместителей составляет два или более, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Предпочтительные примеры заместителя «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы» включают C_{6-14} арильную группу, необязательно имеющую от 1 до 3 C_{1-6} алкоксигрупп или C_{1-6} алкильных групп.

Примеры циклического структурного фрагмента в соединении (XII), когда R^{15} и R^{16} в сочетании образуют 4-8-членное кольцо совместно с соседним атомом, включают

циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-g):



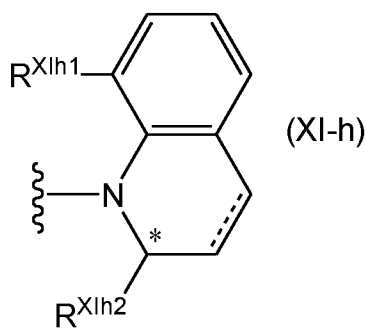
в которой

каждый R^{Xlg1} и R^{Xlg2} независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу;

Y представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ или $-CH_2-O-CH_2-$; и

другие символы являются такими же, как указано выше; и

циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-h):



в которой

R^{Xlh1} представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу;

R^{Xlh2} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу; и

другие символы являются такими же, как указано выше.

Примеры «заместителя» «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы», представленной символом R^{Xlg1} или R^{Xlg2} , включают указанные выше «заместители». Число заместителей составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, в доступном для замещения положении(ях). Когда число заместителей составляет два или более, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Предпочтительные примеры «заместителя» «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы», представленной символом R^{Xlg1} или R^{Xlg2} , включают C_{1-6} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу и C_{6-14} арильную группу.

«Заместитель» «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкильной группы», представленной символом R^{Xlg1} или R^{Xlg2} , и его число аналогично приведенным для примера в указанной выше «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группе», представленной символом R^{Xlg1} или R^{Xlg2} . Предпочтительными являются C_{1-6} алкильная группа, C_{3-10} циклоалкильная группа и C_{6-14} арильная группа.

«Заместитель» «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символом R^{Xlg1} или R^{Xlg2} , и его число аналогично приведенным для примера в указанной выше «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группе», представленной символом R^{Xlg1} или R^{Xlg2} . Предпочтительными являются C_{1-6} алкильная группа, C_{3-10} циклоалкильная группа и C_{6-14} арильная группа.

Предпочтительные примеры «заместителя» «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символом R^{Xlh1} , включают атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу и C_{6-14} арильную группу.

R^{Xlh1} предпочтительно представляет собой атом водорода или атом галогена.

Предпочтительные примеры «заместителя» «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной символом R^{Xlh2} , включают атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу и C_{6-14} арильную группу.

R^{Xlh2} предпочтительно представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу.

Специфические примеры указанных выше двух фосфиновых лигандов (двух монофосфиновых лигандов, где каждый монофосфиновый лиганд является таким же или отличается от другого), представленных символом L, включают

(3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диметиламин (MonoPhos),
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)бензил(метил)амин,
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)-(1-фенилэтил)амин,
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)бис(1-фенилэтил)амин,
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)-2,5-дифенилпирролидин,
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)морфолин (MorfPhos),
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)пиперидин (PipPhos),
 2-(дифенилфосфино)-2'-метокси-1,1'-бинафтоил (MOP),
 1-(2-дифенилфосфино-1-нафтил)изохинолин (QUINAP),
 N-диметил-[1, 1-спиробииндан-7,7'-диил]фосфорамидит (SIPHOS),
 N-ди[(1-фенилэтил)-[1,1-спиробииндан-7,7'-диил]фосфорамидит (SIPHOS-PE),
 (3aR,8aR)-(-)-(2,2-диметил-4,4,8,8-тетрафенил-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-

e)[1,3,2]диоксафосфепин-6-ил)диметиламин,
 (3aS,8aS)-(-)-(2,2-диметил-4,4,8,8-тетрафенил-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-
 e)[1,3,2]диоксафосфепин-6-ил)диметиламин,
 5-[(3aR,8aR)-тетрагидро-2,2-диметил-4,4,8,8-тетрафенил-1,3-диоксоло[4,5-
 e)[1,3,2]диоксафосфепин-6-ил]-5Н-дibenzo[b,f]азепин,
 5-[(3aS,8aS)-тетрагидро-2,2-диметил-4,4,8,8-тетрафенил-1,3-диоксоло[4,5-
 e)[1,3,2]диоксафосфепин-6-ил]-5Н-дibenzo[b,f]азепин,
 N-[(2S,5S)-4,4-дифенил-3-окса-1-аза-2-фосфабицикло[3,3,0]октан-2-
 ил]дibenzo[b,f]азепин
 и тому подобное.

Два фосфиновых лиганда (два монофосфиновых лиганда, где каждый монофосфиновый лиганд является таким же или отличается от другого), представленные символ L, предпочтительно представляют собой оптически активную форму.

Специфические примеры PN лиганда, представленного символом L, включают
 2-[(6-(дифенилфосфино)спиро[4.4]нона-1,6-диен-1-ил]-4,5-дигидро-4-бензилоксазол
 (Bn-SpinPHOX),

2-(2-(дифенилфосфино)фенил)-4-изопропил-4,5-дигидрооксазол (iPr-Phox)
 и тому подобное.

PN лиганд, представленный символ L, предпочтительно представляют собой оптически активную форму.

«Лиганд», используемый для «комплекса переходного металла», предпочтительно представляют собой оптически активную форму.

«Комплекс переходного металла» можно получить из «лиганда» и другого комплекса в качестве источника переходного металла с помощью средства, известного per se (получения комплексов родия; Journal of the American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), vol. 94, page 6429, 1972, Organic Synthesis (Org. Synth.), vol. 67, page 33, 1989: получение комплексов рутения; Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 57, page 4053, 1992, Tetrahedron Asymmetry (Tetrahedron Asym.), vol. 2, page 43, 1991, Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 59, page 3064, 1994, Angewandte Chemie International Edition (Angew. Chem, Int. Ed.), vol. 31, page 1703, 1998: получение комплексов иридия; Journal of Organometallic Chemistry (J. Organomet. Chem.), vol. 428, page 213, 1992: получение комплексов палладия; Organometallics, vol. 12, page 4188, 1993, Journal of the American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), vol. 121, page 5450, 1999: получение комплексов никеля: "5th Ed., Jikken Kagaku Koza" edited by Japan Chemical Society (Maruzen), vol. 21, organic transition metal compound, Supramolecular Complex, pages 293-294 (2004): получение комплексов меди; "5th Ed., Jikken Kagaku Koza" edited by Japan Chemical

Society (Maruzen), vol. 21, organic transition metal compound, Supramolecular Complex, page 357 (2004), Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 63, page 6090, 1998), и можно выделить и очистить с помощью средства, известного *per se* (например, концентрирования, экстракции растворителем, фракционной перегонкой, кристаллизацией, перекристаллизацией, хроматографией).

Среди «дифосфинового лиганда», представленного символом L, производное SKEWPHOS, имеющее от 1 до 5 заместителей, таких как C₁₋₆ алкильная группа и тому подобное, в бензольном кольце, связанном с атомом фосфора в SKEWPHOS, можно синтезировать согласно способу, описанному в патентном документе WO 2013/146987.

Два фосфиновых лиганда (два монофосфиновых лиганда, где каждый монофосфиновый лиганд является таким же или отличается от другого), представленных символом L, можно получить с помощью средства, известного *per se* (Wiley, Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis, vol. 1, pages 5-69, (2008)), и можно выделить или очистить с помощью средства, известного *per se* (например, концентрирования, экстракции растворителем, фракционной перегонки, кристаллизации, перекристаллизации, хроматографией).

«Комплекс переходного металла» можно также получить путем добавления «лиганда» и другого комплекса в качестве источника переходного металла в реакционную систему. «Комплекс переходного металла» может быть напрямую добавлен в реакционный сосуд, или может быть получен путем добавления «источника переходного металла», упомянутого выше, и «лиганда» в реакционный сосуд. Когда «комплекс переходного металла» получают путем добавления «источника переходного металла» и «лиганда» в сосуд, «лиганд» используют в от 1- до 100-кратном молярном количестве, предпочтительно от 1 до 5-кратном молярном количестве, еще более предпочтительно от 1,01 до 2,02-кратном молярном количестве, относительно теоретического количества моль, необходимого для получения «комплекса переходного металла».

Хотя количество используемого «комплекса переходного металла» меняется в зависимости от реакционного сосуда, типа реакции и тому подобного, оно составляет, например, от примерно 1,0 – до примерно 0,00001 моль на 1 моль субстратного соединения (I) или его соли.

В «реакции гидрирования» на стадии A-3 в качестве донора водорода можно использовать газообразный водород, гидрид металла, изопропиловый спирт, муравьиную кислоту, бензотиазолин, сложный эфир Ганча (Hantzsch) и тому подобное. Из них предпочтительно используют газообразный водород.

Когда используют газообразный водород, реакцию гидрирования можно проводить

периодическим способом или непрерывным способом. Когда реакцию гидрирования проводят в присутствии газообразного водорода, давление водорода составляет, например, от 0,1 кПа до 20,26 МПа (0,001 до 200 атм), предпочтительно от 10 кПа до 1,5 МПа (0,1 до 15 атм).

В «реакции гидрирования» на стадии А-3, при необходимости, может быть добавлена добавка, такая как основание, кислота, соль и тому подобное. Добавку можно использовать в смеси из двух или более ее типов. Добавка может быть добавлена в реакционный сосуд до или во время «реакции гидрирования».

Примеры основания, которое может быть добавлено в систему «реакции гидрирования» на стадии А-3, включают неорганические основания и органические основания.

Примеры неорганического основания включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид цезия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метоксид лития, метоксид натрия, метоксид калия, этоксид лития, этоксид натрия, этоксид калия, пропоксид лития, пропоксид натрия, пропоксид калия, изопропоксид лития, изопропоксид натрия, изопропоксид калия, трет-бутоксид калия и тому подобное; тиоалкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как тиометоксид натрия и тому подобное; карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное; гидрокарбонаты, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и тому подобное; ацетаты, такие как ацетат натрия, ацетат калия и тому подобное; фосфаты, такие как фосфат трикалия, фосфат натрия и тому подобное; и моногидрофосфаты, такие как моногидрофосфат калия, моногидрофосфат натрия и тому подобное.

Примеры органического основания включают алифатический амин, например, такие как триметиламин, триэтиламин, N-метилморфолин, N,N-диизопропилэтиламин, диэтиламин, диизопропиламин, циклогексиламин, этилендиамин и тому подобное; ароматические амины, такие как пиридин, пиколлин, N,N-диметиланилин и тому подобное; и основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, орнитин и тому подобное.

Хотя количество используемого основания меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно 0,01 моль или более на 1 моль субстратного соединения (I) или его соли. Основание также может быть использовано в качестве растворителя.

Примеры кислоты, которая может быть добавлена в систему «реакции гидрирования» на стадии А-3, включают минеральные кислоты (в частности фтороводородную кислоту,

хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, сернистую кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, углекислоту, двухосновную карбоновую кислоту и тому подобное); карбоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более карбоксигрупп; в частности муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, бензойную кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту и тому подобное); кислые аминокислоты (в частности аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту и тому подобное); и сульфоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более сульфогрупп; в частности, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту и тому подобное). Если необходимо, кислоту можно использовать в смеси их двух или более ее видов.

Хотя количество используемой кислоты меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от примерно 0,01 моль или более на 1 моль субстратного соединения (I) или его соли. Кислоту можно также использовать в качестве растворителя.

Примеры соли, которая может быть добавлена в систему «реакции гидрирования» на стадии А-3, включают соли, которые содержат указанную выше «кислоту» в качестве кислотного компонента, дополнительно к солям, приведенным в качестве примера указанного выше «неорганического основания».

Хотя количество используемой соли меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно от 0,01 до 100 моль на 1 моль субстратного соединения (I) или его соли.

«Реакцию гидрирования» на стадии А-3 обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходное соединение, металлоорганический комплекс и добавку, и примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропиловый спирт, н-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксипропанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому

подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; воду и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратного соединения (I) или его соли, и тому подобного. Реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратного соединения (I) или его соли, предпочтительно в растворителе в количестве от примерно 2 – до примерно 100 мас. частей на 1 мас. часть субстратного соединения (I) или его соли.

Температура в «реакции гидрирования» на стадии А-3 обычно составляет от -30 до 160°C, предпочтительно от 0 до 120°C, более предпочтительно от 10 до 80°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 120 ч, предпочтительно от 1 до 72 ч.

Соединение (II) или его соль, полученные в «реакции гидрирования», может быть очищено с помощью средства, известного *per se* (например, с помощью фракционной перекристаллизации, хиральной колонки, диастереомерной соли).

Альтернативно, соединение (II) или его соль, полученные в «реакции гидрирования», могут, при необходимости, быть обработаны с помощью средства, известного *per se* (например, концентрирования, экстракции растворителем, хроматографии), и затем полученный раствор может быть напрямую использован в следующей стадии А-4, без выделения.

Стадия А-4

Стадия А-4 представляет собой стадию получения соединения (III) или его соли путем введения соединения (II) или его соли в реакцию депротонирования.

Когда PG представляет собой группу, представленную формулой (VI-1), реакцию депротонирования можно проводить согласно способу, известному *per se* (например, способом, описанным в *Synthetic Communications*, vol 10, page 253, 1980; *Tetrahedron*, vol. 50, page 4399, 1994).

Когда PG представляет собой группу, представленную формулой (VI), реакцию депротонирования можно проводить согласно способу, известному *per se* (например, способом, описанным в *Protective Group in Organic Synthesis*, the 3rd edition, pages 579-583, 1999).

В случае предпочтительного воплощения, в котором соединение (I) или его соль представляет собой соединение (VII) или его соль, а соединение (II) или его соль представляет собой соединение (VIII) или его соль, стадия A-3 и стадия A-4 в способе получения соединения (III) или его соли подробно описаны ниже.

«Комплекс переходного металла», используемый в «реакции гидрирования» на стадии A-3, в предпочтительном воплощении особенно предпочтительно представляет собой комплекс иридия.

Лиганд для «комплекса иридия» предпочтительно представляет собой монофосфиновый лиганд, более предпочтительно соединение, представленное формулой (XI), или соединение, представленное формулой (XII), еще более предпочтительно соединение, представленное формулой (XII), особенно предпочтительно соединение, имеющее циклический структурный фрагмент, представленный формулой (XI-b). Специфические примеры лиганда включают

(3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диметиламин (MonoPhos);
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)бензил(метил)амин;
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)-(1-фенилэтил)амин;
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)бис(1-фенилэтил)амин;
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)-2,5-дифенилпирролидин;
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)морфолин (Morphos) и
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)пиперидин (PipPhos).

Предпочтительными являются

(3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диметиламин (MonoPhos);
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)морфолин (Morphos); и
 (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)пиперидин (PipPhos),
 при этом особенно предпочтительным является (3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диметиламин (MonoPhos).

«Комплекс иридия» предпочтительно получают путем добавления в реакционную систему «лиганда» и другого комплекса иридия в качестве источника металла иридия.

«Другой комплекс иридия в качестве источника металла иридия» особенно предпочтительно представляет собой тетракис(3,5-бис(трифторметил)фенил)борат бис(циклооктадиен)иридия (I).

Предпочтительные примеры растворителя, используемого в «реакции гидрирования», включают толуол и дихлорметан, и особенно предпочтительным является дихлорметан.

«Реакцию депротонирования» на стадии А-4 в предпочтительном воплощении можно проводить согласно способу, известному *per se* (то есть способом, описанным в *Synthesis*, vol. 4, page 570, 2003; *Organic Letters*, vol. 1, page 1395, 1999; *Tetrahedron*, vol. 52, page 10685, 1996; *Tetrahedron Letters*, vol. 32, page 5865, 1991).

«Реакцию депротонирования» предпочтительно проводят взаимодействия соединения (VIII) или его соли с триэтилсиланом в присутствии кислоты.

Примеры «кислоты» включают минеральные кислоты (в частности, фтороводородную кислоту, хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, сернистую кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, угольную кислоту, двухосновную карбоновую кислоту и тому подобное); карбоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более карбоксигрупп; в частности, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, бензойную кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту и тому подобное); кислые аминокислоты (в частности, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту и тому подобное); сульфоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более сульфогрупп; в частности, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту и тому подобное); и кислоты Льюиса (в частности, хлорид алюминия, хлорид олова, хлорид цинка, бромид цинка, тетрахлорид титана, комплекс трифторид бора-этиловый эфир и тому подобное). Если необходимо, кислоту можно использовать в смеси двух или более ее видов. Предпочтительными являются трифторуксусная кислота и кислоты Льюиса, более предпочтительными являются кислоты Льюиса, и особенно предпочтительным является хлорид алюминия.

Хотя количество используемого триэтилсилана в «способе взаимодействия с триэтилсиланом» меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,1 до 30 моль, предпочтительно от 1,5 до 10 моль, на 1 моль субстратного соединения (VIII) или его соли.

Хотя количество используемой кислоты в «способе взаимодействия с триэтилсиланом» меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции,

оно обычно составляет от 0,1 до 30 моль, предпочтительно от 1,5 до 10 моль, на 1 моль субстратного соединения (VIII) или его соли.

Хотя «способ взаимодействия с триэтилсиланом» можно проводить без растворителя, его обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединения и добавку, и примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, 2-пропанол, н-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; воду и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении. В качестве растворителя, используемого в указанном выше «способе взаимодействия с триэтилсиланом», предпочтительными являются галогенированные углеводороды и ароматические углеводороды, более предпочтительными являются толуол, дихлорметан и 1,2-дихлорэтан, при этом 1,2-дихлорэтан является особенно предпочтительным.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратного соединения (VIII) или его соли, и тому подобного. Например, когда галогенированный углеводород (предпочтительно 1,2-дихлорэтан) используют в качестве растворителя, реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратного соединения (VIII) или его соли, предпочтительно в растворителе в количестве от 1 до 30 мас. частей на 1 мас. часть субстратного соединения (VIII) или его соли.

Температура в указанном выше «способе взаимодействия с триэтилсиланом» обычно составляет от 10 до 180°C, предпочтительно от 30 до 120°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 96 ч, предпочтительно от 0,5 до 48 ч.

Соединение (III), в котором R^2 представляет собой атом хлора и R^3 представляет собой трифторметил, или его соль, которое получают в указанном выше «способе взаимодействия с триэтилсиланом», может быть очищено с помощью средства, известного *per se* (например, с помощью фракционной перекристаллизации, на хиральной колонке, диастереомерной соли).

Чтобы получить указанное выше соединение (III) или его соль высокой оптической чистоты, его предпочтительно очищают с помощью фракционной перекристаллизации или с помощью диастереомерной соли, предпочтительно кристаллизацией диастереомерной соли с оптически активной ди-п-толуилвинной кислотой (предпочтительно ди-п-толуил-(D)-винной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (R)-форму) или оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (S)-миндальной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (R)-форму), особенно предпочтительно кристаллизацией диастереомерной соли с оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (S)-миндальной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (R)-форму).

«Реакцию депротонирования» также предпочтительно проводят путем взаимодействия соединения (VIII) или его соли с окислителем.

Предпочтительные примеры «окислителя» включают N-бромсукцинимид и N-хлорсукцинимид, и особенно предпочтительным является N-бромсукцинимид.

Хотя количество используемого «окислителя» меняется в зависимости от типов окислителя и растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,8 до 30 моль, предпочтительно от 0,9 до 2 моль на 1 моль субстратного соединения (VIII) или его соли.

Добавку предпочтительно используют в реакции в соответствии со «способом взаимодействия с окислителем». В качестве «добавки» предпочтительными являются вода и кислота.

Примеры «кислоты» включают минеральные кислоты (в частности фтороводородную кислоту, хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, сернистую кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, уголекислоту, двухосновную карбоновую кислоту и тому подобное); карбоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более карбоксигрупп; в частности муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, бензойную кислоту,

фталевою кислоту, фумаровую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту и тому подобное); кислые аминокислоты (в частности аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту и тому подобное); и сульфоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более сульфогрупп; в частности метансульфовую кислоту, трифторметансульфовую кислоту, бензолсульфовую кислоту, *p*-толуолсульфовую кислоту, камфорсульфовую кислоту и тому подобное). Если необходимо, кислоты можно использовать в смеси из двух или более ее видов.

В качестве добавки, используемой в реакции по «способу взаимодействия с окислителем», предпочтительными являются вода, уксусная кислота, лимонная кислота и хлороводородная кислота, причем вода является особенно предпочтительной.

Хотя количество используемой «добавки» меняется в зависимости от типов добавки и растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,8 до 100 моль, предпочтительно от 5 до 50 моль, на 1 моль субстратного соединения (VIII) или его соли.

Хотя реакцию «способа взаимодействия с окислителем» можно проводить без растворителя, ее обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединения и добавку, и примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол, 2-пропанол, *n*-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксипропанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; амиды, такие как *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамид, *N*-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, *n*-пропилацетат, *n*-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; воду и тому

подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении. В качестве растворителя, используемого в реакции «способа взаимодействия с окислителем», ацетонитрил является предпочтительным.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратного соединения (VIII) или его соли, и тому подобного. Например, когда воду используют в качестве добавки и ацетонитрил используют в качестве растворителя, реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратного соединения (VIII) или его соли, предпочтительно в растворителе в количестве от 1 до 20 мас. частей на 1 мас. часть субстратного соединения (VIII) или его соли.

Температура в реакции «способом взаимодействия с окислителем» обычно составляет от -10 до 120°C , предпочтительно от 0 до 60°C . Время реакции обычно составляет от 0,1 до 96 ч, предпочтительно от 0,5 до 48 ч.

Соединение (III), в котором R^2 представляет собой атом хлора и R^3 представляет собой трифторметил, или его соль, которое получают указанным выше «способом взаимодействия с окислителем», может быть очищено с помощью средства, известного *per se* (например, с помощью фракционной перекристаллизации, на хиральной колонке, диастереомерной соли).

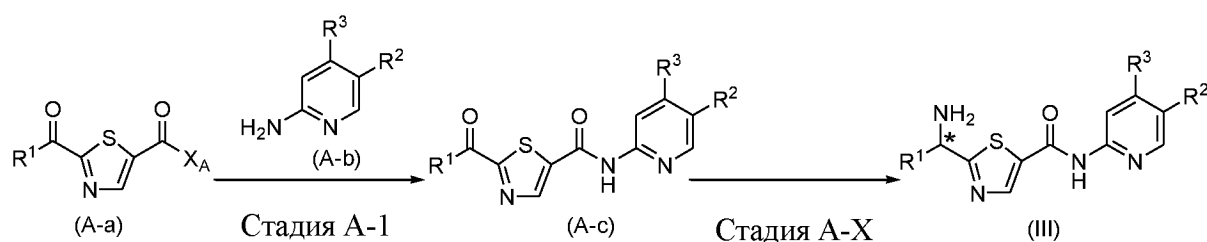
Чтобы получить соединение (III) или его соль высокой оптической чистоты, его предпочтительно очищают способом фракционной перекристаллизации или способом диастереомерной соли.

Хотя нежелательный энантиомер можно удалить в виде кристаллического вещества с помощью фракционной перекристаллизации, соединение (III) или его соль предпочтительно очищают путем кристаллизации диастереомерной соли с оптически активной ди-*p*-толуоил-винной кислотой (предпочтительно ди-*p*-толуоил-(D)-винной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (R)-форму) или оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (S)-миндальной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (R)-форму), особенно предпочтительно кристаллизацией диастереомерной соли с оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (S)-миндальной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (R)-форму).

Способ получения (AX)

Соединение (III) или его соль можно также напрямую синтезировать путем введения соединения (A-с) или его соли в реакцию асимметричного восстановительного аминирования согласно способу получения (AX), показанному на следующей схеме:

Способ получения (АХ)



где каждый символ является таким, как указано выше.

Реагент и условия, используемые на стадии А-Х, подробно объясняются.

Стадия (А-Х)

Стадия А-Х представляет собой стадию получения соединения (III) или его соли путем введения соединения (А-с) или его соли в реакцию асимметричного восстановительного аминирования.

«Реакцию асимметричного восстановительного аминирования» предпочтительно проводят путем взаимодействия соединения (А-с) или его соли с источником амина и восстановителем в присутствии металлоорганического комплекса.

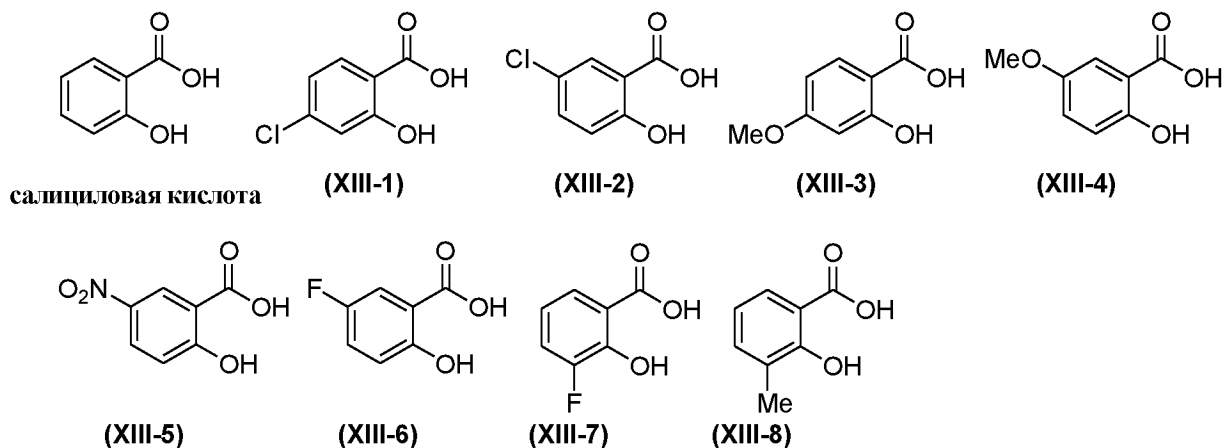
В качестве «восстановителя» используют донор водорода. В качестве донора водорода можно использовать газообразный водород, гидрид металла, изопропиловый спирт, муравьиную кислоту, бензтиазолин, сложный эфир Ганча (Hantzsch) и тому подобное. Из них предпочтительно используют газообразный водород.

Когда используют газообразный водород, реакцию можно проводить периодическим способом или непрерывным способом. Когда «реакцию асимметричного восстановительного аминирования» проводят в присутствии газообразного водорода, давление водорода составляет, например, от 0,1 кПа до 20,26 МПа (от 0,001 до 200 атм), предпочтительно от 10 кПа до 8 МПа (от 0,1 до 80 атм).

«Источник амина» предпочтительно представляет собой соли аммония. Предпочтительные примеры кислоты, используемой для образования соли аммония, включают необязательно замещенную салициловую кислоту, необязательно замещенную никотиновую кислоту, карбоновую кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и бензойную кислоту.

Примеры заместителя необязательно замещенной салициловой кислоты включают указанные выше «заместители». Число заместителей составляет, например, от 1 до 4, предпочтительно 1, в доступном для замещения положении(ях).

Предпочтительные примеры необязательно замещенной салициловой кислоты включают соединения, представленные ниже.



Примеры заместителя необязательно замещенной никотиновой кислоты включают указанные выше «заместители». Число заместителей составляет, например, от 1 до 4, предпочтительно 1, в доступном для замещения положении(ях).

Примеры «металлоорганического комплекса» включают такие же, как указано для «металлоорганического комплекса», используемого на указанной выше «стадии (А-3)».

«Металлоорганический комплекс» предпочтительно представляет собой «комплекс переходного металла (металлоорганический комплекс переходного металла)».

Примеры «комплекса переходного металла» включают соединения, полученные путем координирования «лиганда» (предпочтительно оптически активного «лиганда») «переходным металлом», который обладает способностью катализировать реакцию асимметричного гидрирования. Примеры «лиганда» включают монофосфиновые лиганды, дифосфиновые лиганды, аминные лиганды, диаминные лиганды, фосфинаминные лиганды и тому подобное, и включают специфические примеры, описанные в данной заявке, и их оптические изомеры. Валентность «переходного металла» составляет, например, от 0 до 6, предпочтительно от 0 до 4, особенно предпочтительно от 0 до 3.

Предпочтительные примеры «комплекса переходного металла» включают комплексы родия, комплексы рутения, комплексы иридия, комплексы палладия, комплексы никеля, комплексы меди, комплексы осмия, комплексы платины, комплексы железа, комплексы золота, комплексы серебра, комплексы цинка, комплексы титана, комплексы кобальта, комплексы циркония, комплексы самария и тому подобное; более предпочтительными являются комплексы родия, комплексы рутения, комплексы иридия, комплексы палладия, комплексы никеля и комплексы меди; еще более предпочтительными являются комплексы родия, комплексы рутения, комплексы палладия и комплексы иридия; еще более предпочтительными являются комплексы родия и комплексы иридия; и особенно предпочтительными являются комплексы иридия.

Среди «комплексов переходных металлов» специфические примеры комплексов

родия, комплексов рутения, комплексов иридия, комплексов палладия, комплексов никеля и комплексов меди включают аналогичные специфическим примерам «металлоорганического комплекса», используемым на указанной выше «стадии (А-3)».

«Комплекс переходного металла» можно также получить путем добавления в реакцию систему «лиганда» и другого комплекса в качестве источника переходного металла. «Комплекс переходного металла» может быть напрямую добавлен в реакционный сосуд или может быть получен путем добавления в реакционный сосуд «источника переходного металла», упомянутого выше, и «лиганда». Когда «комплекс переходного металла» получают путем добавления в реакционный сосуд «источника переходного металла» и «лиганда», «лиганд» используют в от 1- до 100-кратном молярном количестве, предпочтительно от 1 до 5- кратном молярном количестве, еще более предпочтительно от 1,01 до 2,02-кратном молярном количестве, относительно теоретического количества моль, необходимого для получения «комплекса переходного металла».

Хотя количество используемого «комплекса переходного металла» меняется в зависимости от реакционного сосуда, типа реакции и тому подобного, оно составляет, например, от примерно 1,0 – до примерно 0,00001 моль на 1 моль субстратного соединения (I) или его соли.

В «реакции асимметричного восстановительного аминирования» на стадии А-Х, при необходимости, может быть добавлена добавка, такая как основание, кислота, соль и тому подобное. Добавку можно использовать в смеси из двух или более ее видов. Добавка может быть добавлена в реакционный сосуд до или во время «реакции асимметричного восстановительного аминирования».

Примеры основания, которое может быть добавлено в систему «реакции асимметричного восстановительного аминирования» на стадии А-Х включают неорганические основания и органические основания.

Примеры неорганического основания включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид цезия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метоксид лития, метоксид натрия, метоксид калия, этоксид лития, этоксид натрия, этоксид калия, пропоксид лития, пропоксид натрия, пропоксид калия, изопропоксид лития, изопропоксид натрия, изопропоксид калия, трет-бутоксид калия и тому подобное; тиоалкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как тиометоксид натрия и тому подобное; карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное; гидрокарбонаты, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и тому подобное; ацетаты, такие как ацетат натрия, ацетат калия и тому

подобное; фосфаты, такие как фосфат трикалия, фосфат натрия и тому подобное; и моногидрофосфаты, такие как моногидрофосфат калия, моногидрофосфат натрия и тому подобное.

Примеры органического основания включают алифатический амин, например такой как триметиламин, триэтиламин, N-метилморфолин, N,N-диизопропилэтиламин, диэтиламин, диизопропиламин, циклогексиламин, этилендиамин и тому подобное; ароматические амины, такие как пиридин, пиколин, N,N-диметиланилин и тому подобное; и основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, орнитин и тому подобное.

Хотя количество используемого основания меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно 0,01 моль или более на 1 моль субстратного соединения (А-с) или его соли. Основание также можно использовать в качестве растворителя.

Примеры кислоты, которая может быть добавлена в систему «реакции асимметричного восстановительного аминирования» на стадии А-Х, включают минеральные кислоты (в частности фтороводородную кислоту, хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, сернистую кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, угольную кислоту, двухосновную карбоновую кислоту и тому подобное); карбоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более карбоксигрупп; в частности муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту и тому подобное); кислые аминокислоты (в частности аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту и тому подобное); и сульфоновые кислоты (то есть соединения, имеющие одну или более сульфогрупп; в частности метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту и тому подобное). Если необходимо, кислоту можно использовать в смеси из двух или более ее видов.

Хотя количество используемой кислоты меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно 0,01 моль или более на 1 моль субстратного соединения (А-с) или его соли. Кислоту также можно использовать в качестве растворителя.

Примеры соли, которая может быть добавлена в систему «реакции асимметричного восстановительного аминирования» на стадии А-Х, помимо солей, приведенных в качестве примера в виде указанного выше «неорганического основания», включают соли, которые содержат в качестве кислотного компонента указанную выше «кислоту».

Хотя количество используемой соли меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет примерно от 0,01 до 100 моль на 1 моль субстратного соединения (I) или его соли.

«Реакцию асимметричного восстановительного аминирования» на стадии А-Х обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходное соединение, металлоорганический комплекс и добавку, и примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропиловый спирт, н-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксипропанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; воду и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратного соединения (А-с) или его соли, и тому подобного. Реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратного соединения (А-с) или его соли, предпочтительно в растворителе в количестве от примерно 2 – до примерно 100 мас. частей на 1 мас. часть субстратного соединения (А-с) или его соли.

Температура в «реакции асимметричного восстановительного аминирования» на стадии А-Х обычно составляет от -30 до 160°C, предпочтительно от 0 до 120°C, более предпочтительно от 10 до 80°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 120 ч, предпочтительно от 1 до 72 ч.

Соединение (III) или его соль, полученное в «реакции асимметричного восстановительного аминирования», может быть очищено с помощью средства, известного per se (например, с помощью фракционной перекристаллизации, на хиральной колонке, диастереомерной соли).

В наиболее предпочтительном воплощении, соединение, представленное формулой (A-c), представляет собой 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид; и

оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), представляет собой 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид.

Стадия A-X в способе получения (AX) в наиболее предпочтительном воплощении подробно объясняется ниже.

«Комплекс переходного металла», используемый в качестве катализатора в «реакции асимметричного восстановительного аминирования» на стадии A-X, в наиболее предпочтительном воплощении особенно предпочтительно представляет собой комплекс иридия.

Лиганд для «комплекса иридия» предпочтительно представляет собой дифосфиновый лиганд; более предпочтительными являются 2,4-бис(дифенилфосфино)пентан (SKEWPHOS), производное SKEWPHOS, имеющее от 1 до 5 заместителей, таких как C₁₋₆ алкильная группа и тому подобное, в бензольном кольце(ах), связанном с атомом фосфора в SKEWPHOS, 4,12-бис(дифенилфосфино)-[2,2]-парациклофан (PhanePHOS), замещенный 1,1'-бисфосфораноферроцен (Ferrocene) и 1-[2-(дизамещенный-фосфино)ферроценил]этил-дизамещенный фосфин (Josiphos);

еще более предпочтительными являются 2,4-бис(дифенилфосфино)пентан (SKEWPHOS) и производное SKEWPHOS, имеющее от 1 до 5 заместителей, таких как C₁₋₆ алкильная группа и тому подобное, в бензольном кольце(ах), связанном с атомом фосфора в SKEWPHOS; и

особенно предпочтительным является пентан-2,4-диилбис(бис(4-(трет-бутил)фенил)фосфин), и применение его оптически активной формы, то есть (R,R)-пентан-2,4-диилбис(бис(4-(трет-бутил)фенил)фосфин) приводит к получению оптически активной формы в наиболее предпочтительном воплощении (соединение (III) представляет (R)-форму).

«Комплекс иридия» предпочтительно получают непосредственно перед применением путем смешивания «лиганда» и другого комплекса иридия в качестве источника металла иридия в растворителе, перед добавлением газообразного водорода. Во время получения непосредственно перед применением комплекс иридия предпочтительно находится

совместно с субстратным соединением (А-с) или его солью и солью аммония в качестве источника амина. Растворитель, используемый при получении непосредственно перед применением предпочтительно представляет собой тот же растворитель, который используют в последующей «реакции асимметричного восстановительного аминирования». Температура получения «комплекса иридия» непосредственно перед применением обычно составляет от 10 до 80°C; более предпочтительно от 30 до 60°C, особенно предпочтительно от 35 до 55°C. Время получения «комплекса иридия» непосредственно перед применением обычно составляет от 30 до 360 мин; более предпочтительно от 60 до 120 мин. Процедуру получения «комплекса иридия» непосредственно перед применением предпочтительно проводят под атмосферой инертного газа, такого как аргон или азот.

Предпочтительные примеры «другого комплекса иридия в качестве источника металла иридия» включают тетрафторборат бис(1,5-циклооктадиен)иридия (I), хлор(1,5-циклооктадиен)иридия (I) (димер), тетраakis(3,5-бис(трифторметил)фенил)борат бис(1,5-циклооктадиен)иридия (I), йодо(1,5-циклооктадиен)иридия (I) (димер), (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (димер) и (ацетилацетонато)(1,5-циклооктадиен)иридия (I), и особенно предпочтительным является хлор(1,5-циклооктадиен)иридия (I) (димер).

Кислота, используемая для образования соли аммония, используемой в «реакции асимметричного восстановительного аминирования», предпочтительно представляет собой необязательно замещенную салициловую кислоту. Наиболее предпочтительная соль аммония представляет собой салицилат аммония. Количество салицилата аммония, добавляемого в «реакцию асимметричного восстановительного аминирования», предпочтительно составляет от 1,1 до 5 эквивалентов, более предпочтительно от 2 до 4 эквивалентов относительно субстратного соединения (А-с) или его соли.

Предпочтительные примеры растворителя в «реакции асимметричного восстановительного аминирования» включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, изопропиловый спирт, 2-метил-2-бутанол и толуол, и особенно предпочтительным является тетрагидрофуран.

В «реакции асимметричного восстановительного аминирования» может быть добавлена добавка. Предпочтительные примеры добавки включают воду, хлорид цинка, хлорид лития и терпиридин, и особенно предпочтительной является вода.

Когда воду добавляют в систему «реакции асимметричного восстановительного аминирования», количество ограничивают небольшим количеством, так что концентрация воды в реакционном растворе составляет 4000 ppm (млн долей) или менее, предпочтительно от 1000 до 3000 ppm; наиболее предпочтительно от 1500 до 2500 ppm.

В «реакции асимметричного восстановительного аминирования» давление водорода

предпочтительно составляет от 810 кПа до 8 МПа (от 8 до 80 атм), более предпочтительно от 405 кПа до 8 МПа (от 4 до 80 атм).

В «реакции асимметричного восстановительного аминирования» температура реакции предпочтительно составляет от 30 до 60°C, более предпочтительно от 35 до 55°C.

В «реакции асимметричного восстановительного аминирования» время реакции предпочтительно составляет от 12 до 50 ч; более предпочтительно от 20 до 30 ч.

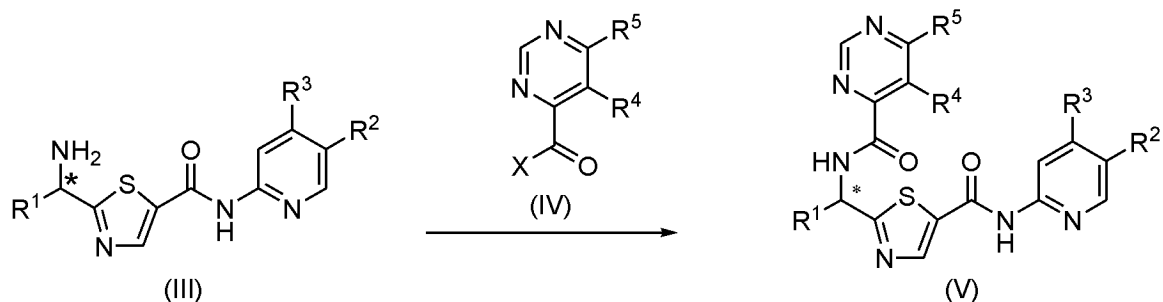
Соединение (III) или его соль в наиболее предпочтительном воплощении может быть очищено с помощью средства, известного *per se* (например, с помощью фракционной перекристаллизации, на хиральной колонке, диастереомерной соли).

Чтобы получить указанное выше соединение (III) или его соль высокой оптической чистоты, его предпочтительно очищают способом фракционной перекристаллизации или способом диастереомерной соли. В частности, соединение (III) или его соль предпочтительно очищают путем кристаллизации диастереомерной соли с оптически активной ди-*p*-толуоил-винной кислотой (предпочтительно ди-*p*-толуоил-(*D*)-винной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (*R*)-форму) или оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (*S*)-миндальной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (*R*)-форму), особенно предпочтительно кристаллизацией диастереомерной соли с оптически активной миндальной кислотой (предпочтительно (*S*)-миндальной кислотой, когда указанное выше соединение (III) представляет собой (*R*)-форму).

Способ получения (B)

Соединение (V) или его соль можно получить путем взаимодействия соединения (III) или его соли, полученного в способе получения (A), с соединением (IV) или его солью для образования амидной связи согласно способу получения (B), показанному на следующей схеме:

Способ получения B



где каждый символ является таким, как указано выше.

Соединение (IV) или его соль могут быть получены, например, согласно способу,

описанному в WO 2009-006389.

Хотя количество соединения (IV) или его соли, используемое в способе «образования амидной связи» в способе получения (B) меняется в зависимости от условий реакции, оно обычно составляет от 0,5 до 30 моль, предпочтительно от 0,9 до 2 моль, на 1 моль соединения (III) или его соли.

В указанном выше способе получения (B), хотя соль соединения (III), полученная в способе получения (A), может быть использована напрямую в реакции конденсации, ее предпочтительно превращают в свободную форму путем взаимодействия с основанием. Примеры основания включают неорганические основания и органические основания.

Примеры неорганического основания включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид цезия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метоксид лития, метоксид натрия, метоксид калия, этоксид лития, этоксид натрия, этоксид калия, пропоксид лития, пропоксид натрия, пропоксид калия, изопропоксид лития, изопропоксид натрия, изопропоксид калия, трет-бутоксид калия и тому подобное; тиоалкоксиды щелочных металлов, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как тиометоксид натрия и тому подобное; карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное; гидрокарбонаты, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и тому подобное; ацетаты, такие как ацетат натрия, ацетат калия и тому подобное; фосфаты, такие как фосфат трикалия, фосфат натрия и тому подобное; и моногидрофосфаты, такие как моногидрофосфат калия, моногидрофосфат натрия и тому подобное.

Примеры органического основания включают алифатические амины, такие как триметиламин, триэтиламин, N-метилморфолин, N,N-диизопропилэтиламин, диэтиламин, диизопропиламин, циклогексиламин, этилендиамин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен и тому подобное; ароматические амины, такие как пиридин, пиколин, N,N-диметиланилин и тому подобное; и основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, орнитин и тому подобное. Эти основания можно использовать в смеси в подходящем соотношении.

В качестве основания, используемого в реакции для превращения соли соединения (III) в свободную форму, гидрокарбонат натрия является особенно предпочтительным.

Хотя количество используемого основания меняется в зависимости от типа растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,5 до 100 моль, предпочтительно от 1,0 до 10 моль, особенно предпочтительно от 1,5 до 4 моль, на 1 моль субстратной соли соединения (III). Когда основание представляет собой жидкость, оно может также использоваться в качестве растворителя.

Хотя реакцию превращения соли соединения (III) в свободную форму можно проводить без растворителя, ее обычно проводят в растворителе. Растворитель особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединения и добавку, и примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, 2-пропанол, н-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; воду и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении. В качестве растворителя, используемого в реакции для превращения соли соединения (III) в свободную форму предпочтительными являются простые эфиры, спирты и нитрилы, причем ацетонитрил является особенно предпочтительным.

Растворитель предпочтительно используют в виде смеси растворителей. Когда в качестве растворителя используют нитрил (предпочтительно ацетонитрил), он особенно предпочтительно представляет собой смесь с водой.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости субстратной соли соединения (III) и тому подобного. Например, когда соль соединения (III) представляет собой соль с миндальной кислотой, и нитрил (предпочтительно ацетонитрил) используют в качестве растворителя, реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть субстратной соли соединения (III), предпочтительно в растворителе в количестве от 5 до 30 мас. частей на 1 мас. часть субстратной соли соединения (III).

Температура в реакции превращения в свободную форму обычно составляет от -10 до 80°C, предпочтительно от 0 до 40°C. Время реакции обычно составляет от 0,01 до 2 ч, предпочтительно от 0,1 до 1 ч.

Соединение (III), полученное в реакции превращения в свободную форму, можно выделять и очищать с помощью средства, известного *per se* (концентрирования, концентрирования при пониженном давлении, экстракции растворителем, кристаллизации, перекристаллизации, фазового переноса, хроматографии и тому подобного). Альтернативно, реакционный раствор можно использовать напрямую в реакции конденсации с соединением (IV) или его солью.

Способ «образования амидной связи» в способе получения (B) можно проводить согласно способу, известному *per se*, такому как способ, описанный в *Tetrahedron*, vol 61, page 10827, 2005.

Способ «образования амидной связи» предпочтительно проводят способом с использованием соединения (IV), в котором X представляет собой гидроксигруппу, и конденсирующего агента.

Примеры «конденсирующего агента» включают:

карбодииимидные конденсирующие агенты (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодииимид;

гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодииимида,

N,N'-дициклогексилкарбодииимид;

N,N'-диизопропилкарбодииимид);

имидазольные конденсирующие агенты (N,N'-карбонилдиимидазол;

1,1'-карбонилди(1,2,4-триазол);

триазиновые конденсирующие агенты (хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина n гидрат;

(трифторметансульфонат 4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-(2-октокси-2-оксоэтил)диметиламмония);

фосфониевые конденсирующие агенты (гексафторфосфат 1H-бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония;

гексафторфосфат 1H-бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония;

гексафторфосфат (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония;

гексафторфосфат хлортрипирролидинофосфония;

гексафторфосфат бромтрис(диметиламино)фосфония;

3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он);

урониевые конденсирующие агенты (гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-

N,N,N',N'-тетраметилурония;

гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;

тетрафторборат O-(N-сукцинимидил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;

гексафторфосфат O-(N-сукцинимидил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;

тетрафторборат O-(3,4-дигидро-4-охо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;

тетрафторборат S-(1-оксид-2-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;

тетрафторборат O-[2-оксо-1(2H)-пиридил]-N,N,N',N'-тетраметилурония;

гексафторфосфат $\{ \{ [(1\text{-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]окси} \} \text{-4-морфолинометилен} \} \text{диметиламмония} \}$; и

галогенуруниевые конденсирующие агенты (гексафторфосфат 2-хлор-1,3-диметилимидазолия;

гексафторфосфат 1-(хлор-1-пирролидинил метилен)пирролидиния;

гексафторфосфат 2-фтор-1,3-диметилимидазолия;

гексафторфосфат фтор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния).

В качестве «конденсирующего агента» предпочтительными являются карбодиимидные конденсирующие агенты, причем гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и N,N'-дициклогексилкарбодиимид являются более предпочтительными, а N,N'-дициклогексилкарбодиимид является особенно предпочтительным.

Хотя количество используемого «конденсирующего агента» меняется в зависимости от типов конденсирующего агента и растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,8 до 10 моль, предпочтительно от 0,9 до 2 моль, на 1 моль соединения (IV) или его соли.

В реакции способом «образования амидной связи» в способе получения (B) предпочтительно используют добавку.

Примеры «добавки» включают 1-гидроксibenзотриазол, 1-гидрокси-7-азабензотриазол, N-гидроксисукцинимид и N,N'-дисукцинимидил карбоновой кислоты. Предпочтительным является 1-гидроксibenзотриазол.

Хотя количество используемой «добавки» меняется в зависимости от типов добавки, конденсирующего агента и растворителя и других условий реакции, оно обычно составляет от 0,01 до 1,0 моль, предпочтительно от 0,05 до 0,5 моль, на 1 моль соединения (IV) или его соли.

Хотя реакцию способом «образования амидной связи» в способе получения (B) можно проводить практически без растворителя, ее обычно проводят в растворителе. Растворитель

особенно не ограничивают, если он не замедляет реакцию и может растворять исходные соединения и добавку, и примеры растворителя включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилвый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилтетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,1-диэтоксипропан, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан, анизол и тому подобное; спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, 2-пропанол, н-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, бензиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, кумол, хлорбензол и тому подобное; насыщенные углеводороды, такие как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, изооктан, петролейный эфир и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, формамид, гексаметилфосфорамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан и тому подобное; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное; сульфоны, такие как диметилсульфон, сульфолан и тому подобное; кетоны, такие как ацетон, этилметилкетон, метилизопропилкетон, метилбутилкетон и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, метилацетат, этилформиат и тому подобное; нитрометан; воду и тому подобное. Эти растворители можно использовать в смеси в подходящем соотношении. В качестве растворителя, используемого в реакции способом «образования амидной связи» в способе получения (B), амиды являются предпочтительными, и N,N-диметилацетамид является более предпочтительным.

Количество используемого растворителя соответственно определяют в зависимости от растворимости соединения (III) или его соли, и соединения (IV) или его соли, и тому подобное. Например, когда N,N-диметилацетамид используют в качестве растворителя, реакцию можно проводить практически без растворителя или в растворителе в количестве от 100 мас. частей или менее на 1 мас. часть соединения (III) или его соли, предпочтительно в растворителе в количестве от 1 до 20 мас. частей на 1 мас. часть субстратного соединения (III) или его соли.

Температура в реакции способом «образования амидной связи» обычно составляет от -10 до 120°C, предпочтительно от 0 до 60°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 48 ч, предпочтительно от 0,5 до 16 ч.

Соединение (V) или его соль, полученное в реакции способом «образования амидной связи» в способе получения (B), можно выделять и очищать с помощью средства, известного

per se (концентрирования, концентрирования при пониженном давлении, экстракции растворителем, кристаллизации, перекристаллизации, фазового переноса, хроматографии и тому подобного).

«Выделение и очистка» предпочтительно означает кристаллизацию, особенно предпочтительно кристаллизацию из смеси растворителей н-бутанола и воды.

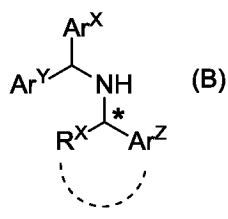
Выделенное и очищенное соединение (V) или его соль предпочтительно далее очищают путем перекристаллизации с получением соединения высокой чистоты. Растворитель для “перекристаллизации” особенно предпочтительно представляет собой диметилсульфоксид, 2-пропанол или смешанный растворитель из растворителя и воды.

Способ получения (C)

Реакцию асимметричного гидрирования в присутствии комплекса переходного металла в настоящем изобретении можно применять для получения оптически активного аминного соединения, дополнительно к получению соединения (II) или его соли.

Предпочтительные примеры получения оптически активного аминного соединения приведены ниже.

Соединение, представленное формулой (B):



в которой

Ar^X и Ar^Y независимо представляют собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу;

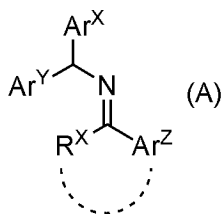
Ar^Z представляют собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

R^X представляют собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу;

R^X и Ar^Z в сочетании необязательно образуют необязательно замещенный 8-14-членный конденсированный полицикл совместно с соседним атомом; и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода,

или его соль, может быть получено путем введения соединения, представленного формулой (A):



где каждый символ является таким, как указано выше,

или его соли в реакцию асимметричного гидрирования в присутствии комплекса переходного металла, имеющего трехвалентный фосфиновый лиганд.

Примеры

Настоящее изобретение подробно описано далее со ссылкой на Сравнительные Примеры и Примеры, которые приведены только для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения, и изобретение можно изменять в пределах объема настоящего изобретения.

В следующих Сравнительных Примерах и Примерах выражение «комнатная температура» обычно означает от примерно 10°C до примерно 35°C.

На схемах реакций с/к означает отношение субстрат-катализатор (субстрат (моль)/катализатор (моль)), и с/р означает отношение субстрат-растворитель (растворитель (мл)/субстрат (г)).

Выход химической реакции представляет собой выход изолированного вещества (моль/моль%) или выход, измеренный по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии. Оптическую чистоту (асимметричный выход) оптически активной формы оценивали с помощью энантиомерного избытка (% е.е.). Энантиомерный избыток вычисляли в соответствии со следующей формулой:

Энантиомерный избыток (% е.е.) = $100 \times [(R)-(S)]/[(R)+(S)]$ или $100 \times [(S)-(R)]/[(R)+(S)]$, в которой каждая (R) и (S) представляют собой площадь каждого энантиомера, определенную методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Кроме того, количество растворителя, используемого для хроматографии, показано в % об., а количество других вещества показано в % масс..

Что касается энантиомера, соединение, в котором определена абсолютная конфигурация, обозначено как R или S. Для соединения, в котором абсолютная конфигурация не определена, энантиомерный избыток вычисляли по результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота).

Энантиомерный избыток (% е.е.) = $100 \times [(\text{передний пик})-(\text{задний пик})]/[(\text{передний пик})+(\text{задний пик})]$

В протонном спектре ЯМР широкие и неидентифицируемые протоны, такие как OH и NH протоны и тому подобное, не описаны в данных.

Сокращения, используемые в описании, означают следующие технические термины или структуру.

s: синглет

d: дублет

t: триплет

q: квартет

m: мультиплет

ш: широкий

J: константа расщепления

Гц: Герц

CDCl₃: дейтерохлороформ

DMSO-d₆: дейтеродиметилсульфоксид

CD₃OD: дейтерометанол

¹H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

¹³C ЯМР: ¹³C ядерный магнитный резонанс

¹⁹F ЯМР: ¹⁹F ядерный магнитный резонанс

³¹P ЯМР: ³¹P ядерный магнитный резонанс

[RhCl(cod)]₂: димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I)

[Rh(cod)₂]OTf: трифторметансульфонат бис(1,5-циклооктадиен)родия (I)

[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf: трифторметансульфонат (1,5-циклооктадиен){(R)-(-)-1-[(S)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилдициклогексилфосфин}родия (I)

[Rh(nbd)(R)-(S)-josiphos]BF₄: тетрафторборат {(R)-(-)-1-[(S)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилдициклогексилфосфин}(норборнадиен)родия (I)

[Rh(cod)(S,S)-skewphos]OTf: трифторметансульфонат {(2S,4S)-(-)-2,4-бис(дифенилфосфино)пентан}(1,5-циклооктадиен)родия (I)

[Rh(nbd)(S,S)-бисP*]BF₄: тетрафторборат {(S,S)-1,2-бис-(t-бутил(метил)фосфино)этан}(норборнадиен)родия (I)

[Rh(cod)(R,R)-dipamp]BF₄: тетрафторборат (R,R)-1,2-бис[(2-метоксифенил)фенилфосфино]этан(1,5-циклооктадиен)родия (I)

[Rh(cod)(S)-xyl-binar]OTf: трифторметансульфонат {(S)-(-)-2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтил}(1,5-циклооктадиен)родия (I)

RuCl₂{(R)-binap}: дихлор[(R)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]рутения (II)

RuCl₂{(R)-binap}{R,R-dpen}: дихлор[(R)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-

бинафтил]{(1R,2R)-(+)-1,2-дифенилметандиамин}рутения (II)

$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{\text{R,R-dach}\}$: дихлор[(R)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]{(1R,2R)-(+)-1,2-диаминоциклогексан}рутения (II)

$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{\text{R-daipen}\}$: дихлор{(R)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил][(2R)-(-)-1,1-бис(4-метоксифенил)-3-метил-1,2-бутандиамин]рутения (II)

$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{\text{R,R-dpen}\}$: дихлор{(R)-(+)-2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтил]{(1R,2R)-(+)-1,2-дифенилметандиамин}рутения (II)

$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{\text{R,R-dach}\}$: дихлор{(R)-(+)-2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтил]{(1R,2R)-(+)-1,2-диаминоциклогексан}рутения (II)

$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{\text{R-daipen}\}$: дихлор{(R)-(+)-2,2'-бис[ди(3,5-ксилил)фосфино]-1,1'-бинафтил][(2R)-(-)-1,1-бис(4-метоксифенил)-3-метил-1,2-бутандиамин]рутения (II)

$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$: тетракис[3,5-бис(трифторметил)фенил]борат бис(1,5-циклооктадиен)иридия (I)

$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$: тетрафторборат бис(1,5-циклооктадиен)иридия (I)

$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$: димер хлор(1,5-циклооктадиен)иридия (I)

$[\text{IrOMe}(\text{cod})]_2$: димер (1,5-циклооктандиен)метоксиридия (I)

$\text{Ir}(\text{acac})(\text{cod})$: (ацетилацетонато)(1,5-циклооктандиен)иридия (I)

$\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$: трифторацетат палладия (II)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: ацетат палладия (II)

(R)-(S)-Josiphos (SL-J001-1): (R)-(-)-1-[(S)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилдициклогексилфосфин

SL-M001-1: (α R, α R)-2,2'-бис(α -N,N-диметиламинофенилметил)-(S,S)-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

SL-W001-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-дифенилфосфинофенил)ферроценил]этилди(бис-3,5-трифторметилфенил)фосфин

SL-W002-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-дифенилфосфинофенил)ферроценил]этилдифенилфосфин

SL-W003-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-дифенилфосфинофенил)ферроценил]этилдициклогексилфосфин

SL-T001-1: (S)-1-дифенилфосфино-2-[(R)- α -(N,N-диметиламино)-о-дифенилфосфинофенил-метил]ферроцен

SL-T002-1: (S)-1-дициклогексилфосфино-2-[(R)- α -(N,N-диметиламино)-о-дициклогексилфосфинофенил-метил]ферроцен

SL-J004-1: (R)-1-[(1S)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этилдифенилфосфин

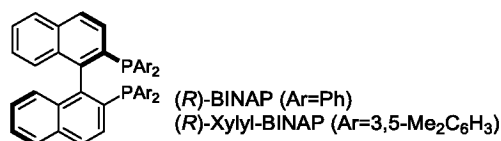
(S)(R)-SL-J002-02: (S)-1-[(R)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин

- (R)(S)-SL-J502-1: (R)-1-[(S)-2-(ди-трет-бутилфосфино)ферроценил]этилдифенилфосфин
- (R)(S)-SL-J009-1: (R)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J005-1: (R)-1-[(S)-2-(дифенилфосфино)ферроценил]этилди-3,5-ксилилфосфин
- (R)(S)-SL-J011-1: (R)-1-[(S)-2-[ди-(4-трифторметилфенил)фосфино]ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J013-1: (R)-1-[(S)-2-[ди-(3,5-диметил-4-метоксифенил)фосфино]ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J014-1: (R)-1-[(S)-2-[ди-(4-фторфенил)фосфино]ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J212-1: (R)-1-[(S)-2-(ди-2-фурилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J216-1: (R)-1-[(S)-2-(ди-1-нафтилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J202-1: (R)-1-[(S)-2-[ди-(4-метоксифенил)фосфино]ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J203-1: (R)-1-[(S)-2-[ди-(3,5-ди-трет-бутил-4-метоксифенил)фосфино]ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R)(S)-SL-J210-1: (R)-1-[(S)-2-[ди-(3,5-ди-трифторметилфенил)фосфино]ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (S)(R)-SL-J210-2: (S)-1-[(R)-2-[ди-(3,5-ди-трифторметилфенил)фосфино]ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин
- (R,R)-Skewphos: (2R,4R)-(+)-2,4-бис(дифенилфосфино)пентан
- (R)-BINAP: (R)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
- (R)-xylyl-BINAP: (R)-(+)-2,2'-бис[ди(3,5-xylyl)фосфино]-1,1'-бинафтил
- (S)-H8-BINAP: (S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-5,5',6,6',7,7',8,8'-октагидро-1,1'-бинафтил
- (R,R)-Me-Duphos: (-)-1,2-бис[(2R,5R)-2,5-диметилфосфорано]бензол
- (R,R)-Et-Duphos: (-)-1,2-бис[(2R,5R)-2,5-диэтилфосфорано]бензол
- (R,R)-iPr-Duphos: (-)-1,2-бис[(2R,5R)-2,5-диизопропилфосфорано]бензол
- (R,R)-Ph-BPE: (-)-1,2-бис((2R,5R)-2,5-дифенилфосфорано)этан
- (R)-Phanephos: (R)-(-)-4,12-бис(дифенилфосфино)-[2.2]-парациклофан
- (S)-xyl-Phanephos: (S)-(+)-4,12-бис(ди(3,5-ксилил)фосфино)-[2.2]-парациклофан

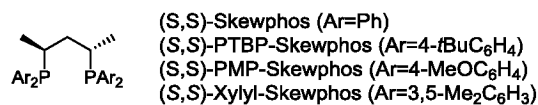
- (S,S)-Et-Ferrotane: (-)-1,1'-бис[(2S,4S)-2,4-диэтилфосфотано]ферроцен
- (R,R)-DIPAMP: (R,R)-1,2-бис[(2-метоксифенил)фенилфосфино]этан
- (R,R)-Quinox-P*: (R,R)-(-)-2,3-бис(трет-бутилметилфосфино)хиноксалин
- (S)-DTBM-Segphos: (S)-(+)-5,5'-бис[ди(3,5-ди-трет-бутил-4-метоксифенил)фосфино]-4,4'-би-1,3-бензодиоксол
- (R)-C3-Tunephos: (R)-(-)-1,13-бис(дифенилфосфино)-7,8-дигидро-6Н-дибензо[f,h][1,5]диоксонин
- (S)-MeO-BIPHEP: (S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-6,6'-диметокси-1,1'-бифенил
- (S)-ShiP: фенил-[(S)-1,1-спиробииндан-7,7-диил]фосфит
- (S)-MOP: (S)-(-)-2-дифенилфосфино-2'-метокси-1,1'-бинафтил
- (R)-QuINAP: (R)-1-[2-(дифенилфосфино)-1-нафтил]изохинолин
- (S)-Monophos: (S)-(+)-(3,5-диокса-4-фосфа-циклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диметиламин
- (S)-Me-Monophos: (S)-(+)-(2,6-диметил-3,5-диокса-4-фосфа-циклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диметиламин
- (R,R)-Taddol-тип: (3aR,8aR)-(-)-(2,2-диметил-4,4,8,8-тетрафенил-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3,2]диоксафосфепин-6-ил)диметиламин
- (S)-Впме: (S)-(+)-(3,5-диокса-4-фосфа-циклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)бензил(метил)амин
- (S,R,R)-альфа-фенетил: (S)-(+)-(3,5-диокса-4-фосфа-циклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)бис[(1R)-1-фенилэтил]амин
- (S)-Et-Monophos: (S)-(+)-(2,6-диметил-3,5-диокса-4-фосфа-циклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диэтиламин
- (S)-Morphos: (S)-(+)-(3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)морфолин
- (S)-альфа-фенетилН: (S)-(+)-(3,5-диокса-4-фосфа-циклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)[(1R)-1-фенилэтил]амин
- (S)-Pipphos: (S)-(+)-(3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)пиперидин
- (S)-H8-Monophos: (S)-(+)-(8,9,10,11,12,13,14,15-октагидро-3,5-диокса-4-фосфациклогепта[2,1-а;3,4-а']динафталин-4-ил)диметиламин
- (R,R)-cataciumM(R): (-)-2,3-бис[(2R,5R)-2,5-диметилфосфорано]малеиновый ангидрид
- cataASium T3: (+)-{4-[(1R,4S)-3-(дифенилфосфино)-1,7,7-триметилбицикло[2,2,1]гептенгепт-2-ен-2-ил]-2,5-диметил-3-тиенил}бис(3,5-диметилфенил)фосфин

(R,R)-Norphos: (2R,3R)-(-)-2,3-бис(дифенилфосфино)бицикло[2,2,1]гепт-5-ен
(R)-iPr-PHOX: (R)-(+)-2-[2-(дифенилфосфино)фенил]-4-изопропил-2-оксазолин
DMF: N,N-диметилформамид
CPME: циклопентилметилловый эфир
DME: диметилловый эфир
MeCN: ацетонитрил
AcOH: уксусная кислота
EtOH: этанол
NBS: N-бромсукцинимид
Et₃N: триэтиламин
EDC: 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид
HOBT: 1-гидроксibenзотриазол
DMAc: N,N-диметилацетамид
1-BuOH: н-бутанол
ИПС: 2-пропанол
DMSO: диметилсульфоксид
ТГФ: тетрагидрофуран
DCM: дихлорметан
MeOH: метанол
p-TsOH: п-толуолсульфоновая кислота
TMSCl: хлортриметилсилан
DCE: 1,2-дихлорэтан
Et₃SiH: триэтилсилан
(S)-MA: (S)-миндальная кислота
MS4A: молекулярное сито 4A
TMEDA: тетраметилэтилендиамин
AHN: 2-гидроксиникотинат аммония
APC: пиколинат аммоний
ATFA: трифторацетат аммония
(-)-CSA: (-)-10-камфорсульфоновая кислота

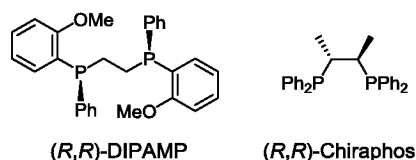
Лиганды BINAP-типа



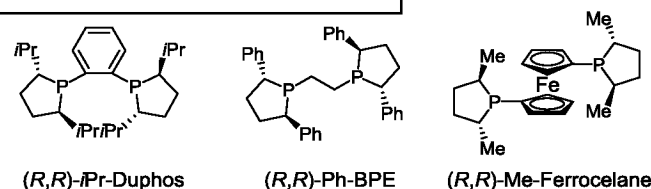
Лиганды Skewphos-типа (dpprr-типа)



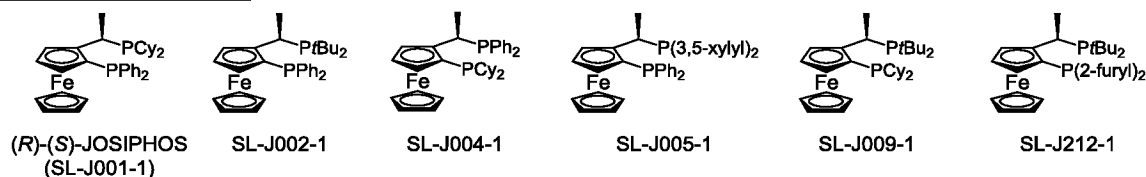
Лиганды dppe-типа



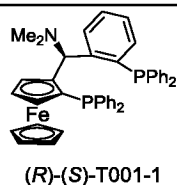
Лиганды Phosphorane-типа



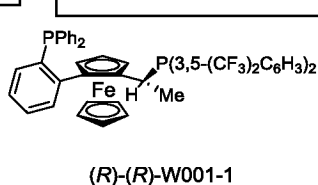
Josiphos лиганды



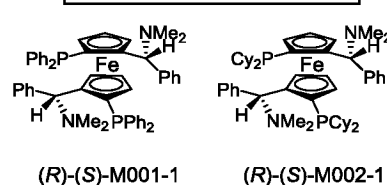
Taniaphos лиганды



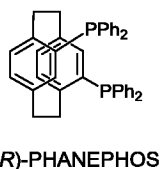
Walphos лиганды



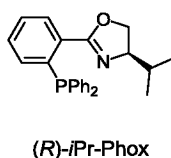
Mandiphos лиганды



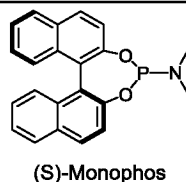
другой бифосфин



P,N-лиганд



фосфорамидит



В следующих Сравнительных Примерах и Примерах спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) измеряли при следующих условиях:

спектр ¹H ядерного магнитного резонанса (¹H-ЯМР): BRUKER AVANCE 500 (500МГц) производства Bruker Corporation, материал внутреннего стандарта: тетраметилсилан

спектр ¹³C ядерного магнитного резонанса (¹³C-ЯМР): BRUKER AVANCE 500

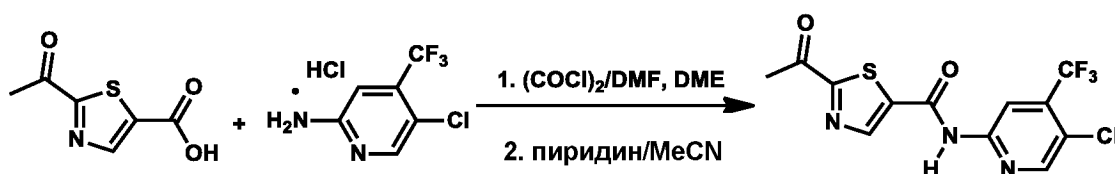
(125МГц) производства Bruker Corporation, материал внутреннего стандарта: CDCl_3

спектр ^{19}F ядерного магнитного резонанса (^{19}F -ЯМР): BRUKER AVANCE 500 (202МГц) производства Bruker Corporation, материал внешнего стандарта: трифторуксусная кислота

спектр ^{31}P ядерного магнитного резонанса (^{31}P -ЯМР): BRUKER AVANCE 500 (471МГц) производства Bruker Corporation, материал внешнего стандарта: 85%- водный раствор H_3PO_4

Сравнительный Пример 1

Синтез 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



2-Ацетил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (24,7 г), 1,2-диметоксиэтан (43 мл), N,N-диметилформамид (0,047 г) и оксалилхлорид (17,8 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (100 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч (реакционный раствор 1). Отдельно, гидрохлорид 5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (30,0 г), ацетонитрил (96 мл) и пиридин (30,8 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (500 мл) и эту смесь охлаждали до примерно 5°C (реакционный раствор 2). Реакционный раствор 1 добавляли в реакционный раствор 2 при 35°C или ниже и туда добавляли 1,2-диметоксиэтан (15 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, нагревали до примерно 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Воду (210 мл) туда добавляли при примерно 50°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации, промывали смесью растворителей ацетонитрила (22,5 мл) и воды (67,5 мл), промывали водой (180 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения: бледно-коричневый порошок, 43,4 г, выход 96%, чистота 99,0% (ВЭЖХ).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: Inertsil ODS-3 5мкм, 4,6 мм вн. д. $\times$ 150 мм

длина волны УФ-детектирования: 254 нм

температура колонки: 25°C

подвижная фаза:

Таблица 1

	ацетонитрил/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия(6:4)	ацетонитрил/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия(8:2)
0,00 мин	100%	0%
5,00 мин	100%	0%
10,00 мин	0%	100%
50,00 мин	0%	100%

скорость потока: 1,0 мл/мин

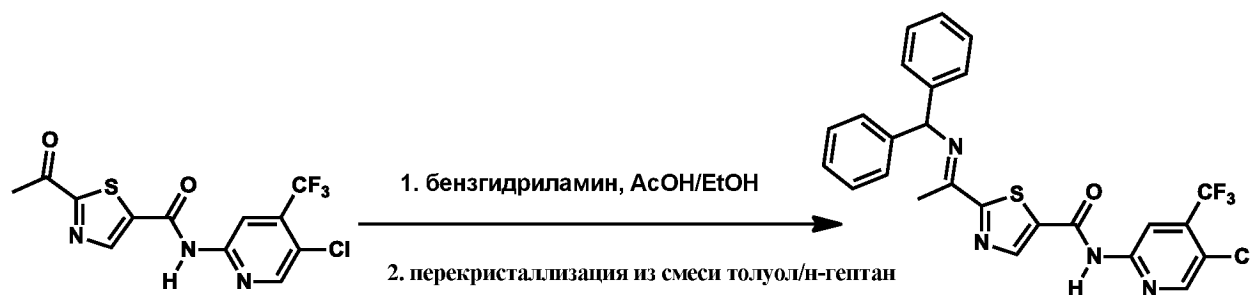
время удерживания: 8,9 мин (заявленное соединение)

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,67(s, 3H), 8,58(s, 1H), 8,80(s, 1H), 9,00(s, 1H), 12,00(s, 1H).

HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения) (ESI) вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 349,9972, найдено 349,9977. Ткип. 165°C.

Сравнительный Пример 2

Синтез (Е)-2-(1-(бензгидрилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (40,0 г), этанол (200 мл), бензгидриламин (23,1 г) и уксусную кислоту (1,96 мл) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (300 мл), снабженную ловушкой Дина-Старка и эту смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6,5 ч. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации, промывали этанолом (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением кристаллов. Все полученные кристаллы (59,4 г) и толуол (300 мл) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (2 л) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником, пока не выпарили 60 мл растворителя. В остаток добавляли толуол (60 мл) и смесь нагревали при

кипении с обратным холодильником до выпаривания 60 мл растворителя. Процедуру в целом повторяли трижды. н-Гептан (900 мл) туда добавляли при примерно 80°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации, промывали смесью растворителей толуол (40 мл) и н-гептан (200 мл) и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением заявленного соединения: белый порошок, 51,4 г, выход 87%, чистота 99,7% (ВЭЖХ).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: Inertsil C8-4, НР 3мкм, 4,6 мм вн. д.×150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

температура колонки: 25°C

подвижная фаза:

Таблица 2

	0,005 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия/ 0,005 моль/л водный раствор гидрофосфата дикалия (1:1)	ацетонитрил
0,00 мин	45%	55%
2,00 мин	45%	55%
25,00 мин	20%	80%
30,00 мин	20%	80%

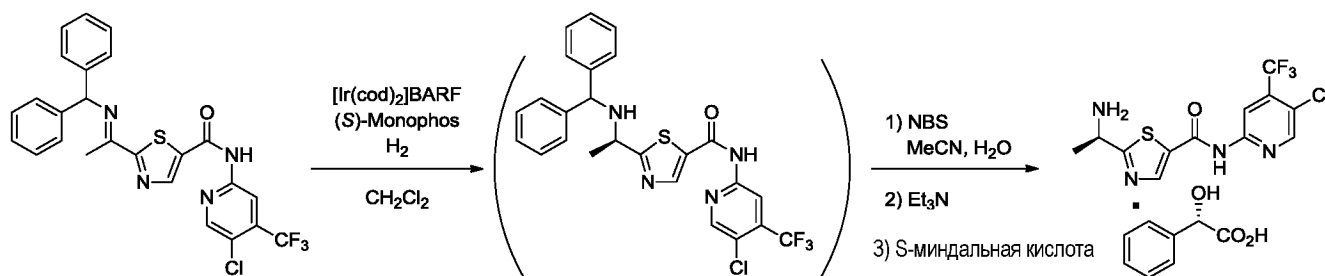
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 20,8 мин (заявленное соединение)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,46(s, 3H), 5,90(s, 1H), 7,24(m, 2H), 7,33(m, 4H), 7,45(m, 4H), 8,36(s, 1H), 8,43(шир. s, 1H), 8,44(s, 1H), 8,69(s, 1H). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₁₉ClF₃N₄OS [(M+H)⁺] 515,0915, найдено 515,0914. Ткип. 175°C.

Пример 1

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата



(Е)-2-(1-(Бензгидрилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (45,0 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,167 г) и (S)-Monophos (0,104 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу выпускали из автоклава и заменяли аргоном и добавляли туда безводный дихлорметан (500 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин и подавали в автоклав водород до 0,65 МПа. Смесь нагревали до примерно 50°C, подавали в автоклав водород до 0,80 МПа и перемешивали смесь в течение 24 ч. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры, выпускали водород и атмосферу заменяли аргоном. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли туда ацетонитрил (135 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Туда добавляли ацетонитрил (135 мл) и воду (22,5 мл) и туда при комнатной температуре добавляли затем N-бромсукцинимид (17,1 г) и перемешивали смесь в течение 18 ч. В нее при комнатной температуре добавляли триэтиламин (9,73 г) и ацетонитрил (900 мл) и затем туда по каплям при комнатной температуре добавляли (S)-миндальную кислоту (16,0 г), растворенную в ацетонитриле (270 мл). Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации, промывали ацетонитрилом (180 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения: белый порошок, 32,9 г, выход 75%, чистота 99,9% (ВЭЖХ), оптическая чистота 98,6% de (хиральная ВЭЖХ).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: L-column2 ODS, S-5мкм, 4,6 мм вн. д.×250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 220 нм

температура колонки: 25°C

подвижная фаза:

Таблица 3

	0,1% (об./об.) водный раствор фосфорной кислоты	ацетонитрил
0,00 мин	90%	10%
2,00 мин	90%	10%
30,00 мин	10%	90%
40,00 мин	10%	90%

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 14,9 мин (заявленное соединение)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: CROWNPAK CR-I(+), S-5 мкм, 3,0 мм вн. д.×150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 305 нм

температура колонки: 25°C

подвижная фаза:

Таблица 4

	0,5% водный раствор перхлорной кислоты	ацетонитрил
0,00 мин	60%	40%
2,00 мин	60%	40%
15,00 мин	40%	60%
16,00 мин	10%	90%
20,00 мин	10%	90%

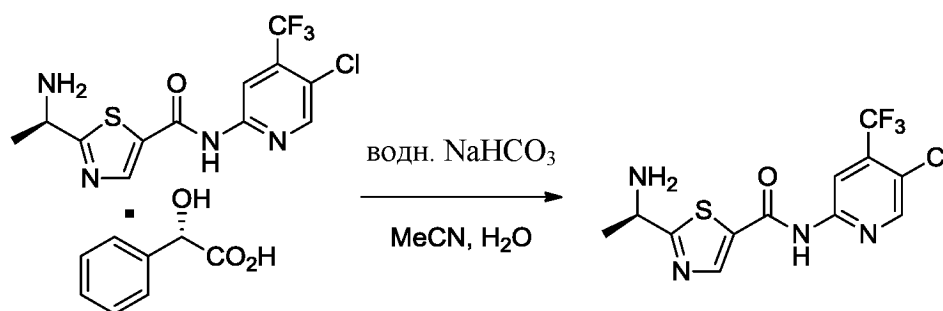
скорость потока: 0,5 мл/мин

время удерживания: 5,2 мин (R), 8,1 мин (S)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,43(d, J = 6,5 Гц, 3H), 4,33(m, 1H), 4,91(s, 1H), 7,25(m, 1H), 7,32(m, 1H), 7,40(m, 1H), 8,59(s, 1H), 8,73(s, 1H), 8,77(s, 1H), 11,66(шир. s, 1H). Ткип.152°C.

Пример 2

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Воду (145 мл), гидрокарбонат натрия (8,35 г), ацетонитрил (145 мл) и (S)-манделат 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (25,0 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (500 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Туда добавляли активированный уголь SHIRASAGI A (2,5 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Активированный уголь удаляли путем фильтрации и промывали смесью растворителей ацетонитрила (12,5 мл) и воды (12,5 мл). В фильтрат и смывы при комнатной температуре добавляли воду (250 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем

фильтрации, промывали водой (300 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения: белый порошок, 15,1 г, выход 87%, чистота 99,9% (ВЭЖХ). Оптическая чистота 98,6% ee (хиральная ВЭЖХ).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: L-column2 ODS, S-5мкм, 4,6 мм вн. д.×250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 220 нм

температура колонки: 25°C

подвижная фаза:

Таблица 5

	0,1% (об./об.) водный раствор фосфорной кислоты	ацетонитрил
0,00 мин	90%	10%
2,00 мин	90%	10%
30,00 мин	10%	90%
40,00 мин	10%	90%

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 14,9 мин (заявленное соединение)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: CROWNPAK CR-I(+), S-5 мкм, 3,0 мм вн. д.×150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 305 нм

температура колонки: 25°C

подвижная фаза:

Таблица 6

	0,5% водный раствор перхлорной кислоты	ацетонитрил
0,00 мин	60%	40%
2,00 мин	60%	40%
15,00 мин	40%	60%
16,00 мин	10%	90%
20,00 мин	10%	90%

скорость потока: 0,5 мл/мин

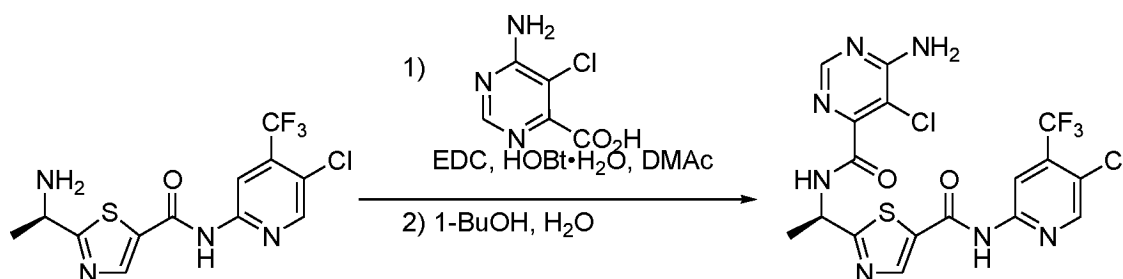
время удерживания: 5,2 мин (R), 8,1 мин (S)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,39(d, J = 7,0 Гц, 3H), 4,21(q, J = 7,0 Гц, 1H), 8,59(s, 1H), 8,70(s,

1H), 8,76(s, 1H), 11,59(шир. s, 1H). HRMS (ESI) вычислено для $C_{12}H_{11}ClF_3N_4OS$ $[(M+H)^+]$ 351,0289, найдено 351,0290. Ткип. 154°C.

Пример 3

Синтез 6-амино-5-хлор-N-((1R)-1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамида



Моногидрат 1-гидроксibenзотриазола (1,31 г), 6-амино-5-хлорпиримидин-4-карбоновую кислоту (8,16 г) и 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (15,0 г) и N,N-диметилацетамид (75 мл) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (500 мл), туда добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (8,61 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Туда при комнатной температуре добавляли н-бутанол (75 мл) и смесь нагревали до примерно 55°C. Затем добавляли воду (180 мл) и смесь перемешивали в течение 40 мин. Затем добавляли воду (45 мл) при примерно 55°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (150 мл) и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением заявленного соединения: белый порошок, 19,1 г, выход 88%, чистота 99,9% (ВЭЖХ), оптическая чистота 96,1% ee (хиральная ВЭЖХ).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: Waters XTerra RP18, 5 мкм, 3,9×150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

температура колонки: 30°C

подвижная фаза:

Таблица 7

	0,1% (об./об.) водный раствор муравьиной кислоты	ацетонитрил, содержащий 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты
0,00 мин	80%	20%
1,00 мин	80%	20%
26,00 мин	15%	85%
31,00 мин	15%	85%

скорость потока: 0,6 мл/мин

время удерживания: 16,0 мин (заявленное соединение)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: CHIRALPAK IC-3, 3 мкм, 4,6×150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 277 нм

температура колонки: 40°C

подвижная фаза: водный раствор муравьиной кислоты (pH 2,0)/ацетонитрил =6/4

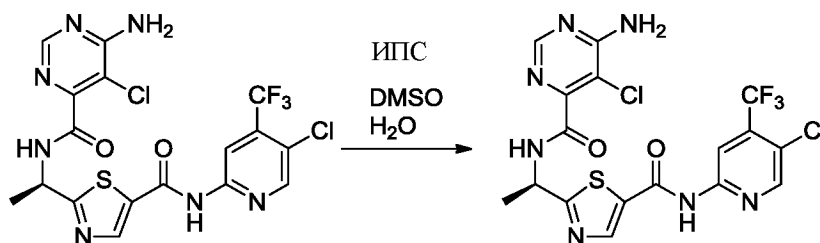
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 14,1 мин (R), 16,7 мин (S)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,59(d, J = 7,0 Гц, 3H), 5,35(m, 1H), 7,41(шир. s, 1H), 7,81(шир. s, 1H), 8,37(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,76(s, 1H), 8,78(s, 1H), 9,51(d, J = 8,0 Гц, 3H), 11,76(s, 1H). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₃Cl₂F₃N₇O₂S [(M+H)⁺] 506,0175, найдено 506,0175. Ткип. 206°C.

Пример 4

Очистка 6-амино-5-хлор-N-((1R)-1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксиамида



6-Амино-5-хлор-N-((1R)-1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксиамид (15,0 г), диметилсульфоксид (25,5 мл) и 2-пропанол (102 мл) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (200 мл) и смесь нагревали до примерно 75°C. Нерастворимое вещество удаляли путем фильтрации и промывали смесью растворителей диметилсульфоксида (4,5 мл) и 2-пропанола (18 мл). В

фильтрат и смывы добавляли воду (45 мл) при примерно 75°C и добавляли туда кристаллы затравки 6-амино-5-хлор-N-((1R)-1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамида (15,0 мг) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Эту смесь охлаждали до примерно 45°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь нагревали до примерно 75°C и добавляли в нее воду (90 мл). Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации, промывали 2-пропанолом (150 мл) и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением заявленного соединения: белый порошок, 13,8 г, выход 91%, чистота 99,9% (ВЭЖХ), оптическая чистота 97,5% ee (хиральная ВЭЖХ).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колодка: Waters XTerra RP18, 5 мкм, 3,9×150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

температура колонки: 30°C

подвижная фаза:

Таблица 8

	0,1% (об./об.) водный раствор муравьиной кислоты	ацетонитрил, содержащий 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты
0,00 мин	80%	20%
1,00 мин	80%	20%
26,00 мин	15%	85%
31,00 мин	15%	85%

скорость потока: 0,6 мл/мин

время удерживания: 16,0 мин (заявленное соединение)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колодка: CHIRALPAK IC-3, 3 мкм, 4,6×150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 277 нм

температура колонки: 40°C

подвижная фаза: водный раствор муравьиной кислоты (pH 2,0)/ацетонитрил =6/4

скорость потока: 1,0 мл/мин

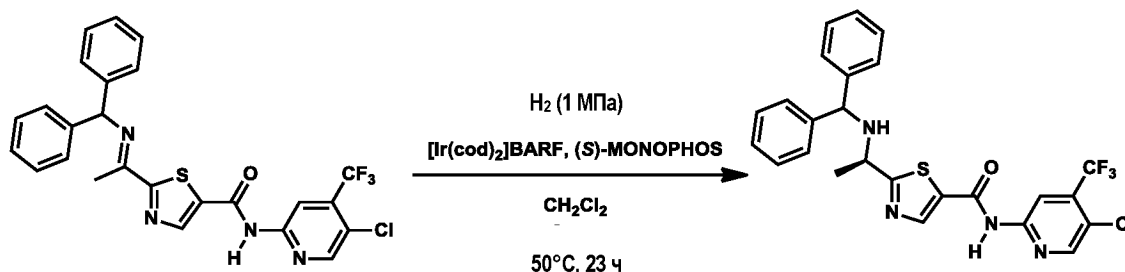
время удерживания: 14,1 мин (R), 16,7 мин (S)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,59(d, J = 7,0 Гц, 3H), 5,35(m, 1H), 7,41(шир. s, 1H), 7,81(шир. s, 1H), 8,37(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,76(s, 1H), 8,78(s, 1H), 9,51(d, J = 8,0 Гц, 3H), 11,76(s, 1H). HRMS

(ESI) вычислено для $C_{17}H_{13}Cl_2F_3N_7O_2S$ $[(M+H)^+]$ 506,0175, найдено 506,0175. Ткип. 206°C.

Пример 5

Синтез 2-((1R)-1-(бензгидриламино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



(E)-2-(1-(Бензгидрилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (290,66 г), $[Ir(cod)_2]BARF$ (1,44 г) и (S)-MONOPHOS (0,89 г) помещали в автоклав (10 л). Атмосферу выпускали из автоклава до снижения давления на -0,90 МПа или ниже и восстанавливали давление до примерно 0,1 МПа с помощью аргона. Процедуру в целом осуществляли 7 раз. Давление автоклава восстанавливали до нормального давления и подавали в него с помощью давления аргона безводный дихлорметан (3 л) для органического синтеза. Смесь перемешивали в течение 10 мин. После остановки перемешивания подавали в автоклав водород до увеличения давления на 0,1 МПа и восстанавливали давление до нормального давления. Процедуры в целом повторяли 10 раз. В автоклав подавали водород до 0,90 МПа и перемешивали смесь при внутренней температуре 50°C в течение 23 ч. Эту смесь охлаждали до внутренней температуры примерно 20°C и выпускали водород. Атмосферу заменяли аргоном и реакционный раствор отбирали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением заявленного соединения: коричневое масло, 304,77 г, выход 104,5%, ВЭЖХ нормализация по площади 99,3%, оптическая чистота 89,9% ee.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 6,9 мин (заявленное соединение), 9,3 мин (субстрат)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

(оптическая чистота)

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

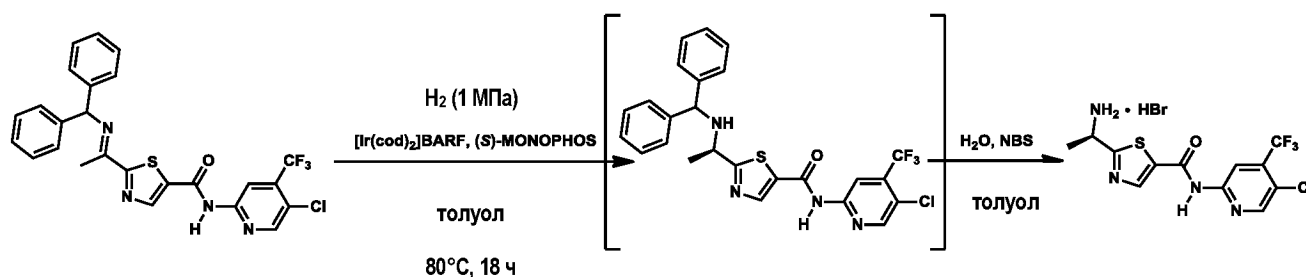
подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 8,8 мин (S), 14,3 мин (R)

Пример 6

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида гидробромида



(E)-2-(1-(Бензгидрилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (5,00 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0247 г) и (S)-MONOPHOS (0,0154 г) помещали в автоклав (120 мл). Атмосферу выпускали из автоклава и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Давление автоклава восстанавливали до нормального давления и подавали в него с помощью давления аргона безводный толуол (50 мл) для органического синтеза. Подавали в автоклав водород до увеличения давления на 0,1 МПа и восстанавливали давление до нормального давления. Процедуры в целом повторяли 10 раз. Подавали в автоклав водород до 1,20 МПа и перемешивали смесь при внутренней температуре 80°C в течение 18 ч. Эту смесь охлаждали до внутренней температуры примерно 20°C , выпускали водород и атмосферу заменяли аргоном. Реакционный раствор перемешивали при практически комнатной температуре в течение 2 ч и нерастворимое вещество удаляли путем фильтрации и промывали толуолом (10 мл). В фильтрат и смыв добавляли воду (0,874 мл) и N-бромсукцинимид (1,73 г) при практически комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 19 ч. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации, промывали толуолом (30 мл) и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением заявленного соединения: желтый порошок, 3,86 г, выход 92,1%, чистота 74,4%, оптическая чистота 98,5% ee.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

(чистота)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 2,6 мин (заявленное соединение), 9,3 мин (исходный материал)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

(оптическая чистота)

колонка: CHIRALPAK IA (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/метанол для высокоэффективной жидкостной хроматографии/дистиллированная вода для высокоэффективной жидкостной хроматографии=80/15/5

скорость потока: 2,0 мл/мин

AlCl_3 (2 экв)

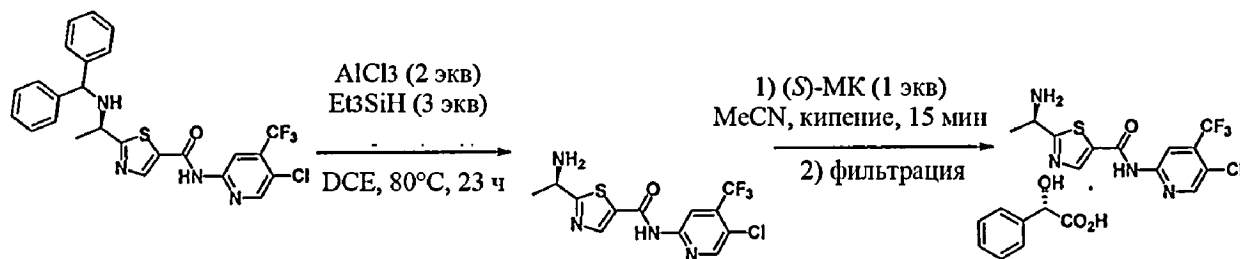
время удерживания: 10,2 мин (R), 14,4 мин (S)

Et_3SiH (3 экв)

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,67 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 5,01 (шир. s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,75 (шир. s, 3H), 8,80 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

Пример 7

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата



2-((1R)-1-((Бензгидриламино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (1,00 г) и алюминия трихлорид (0,516 г) помещали в колбу Шленка (50 мл). Атмосферу из колбы Шленка отсасывали и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли трижды. Туда под атмосферой аргона добавляли дихлорметан (20 мл) и триэтилсилан (0,924 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 23 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию с помощью

30% (масс.) водного раствора гидроксида натрия (20 мл). Смесь трижды экстрагировали с помощью ТГФ. Полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Это твердое вещество суспендировали в ацетонитриле (13,5 мл) и суспензию нагревали до 50°C. Туда добавляли (S)-миндальную кислоту (0,294 г) при 50°C и эту смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 15 мин. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч. Осадок собирали путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра и полученное белое твердое вещество промывали ацетонитрилом (3,5 мл) и сушили при 50°C в течение 2 ч при пониженном давлении с получением заявленного соединения (0,655 г). Выход 68%. ВЭЖХ нормализация по площади 100%. 99,3% de.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонок: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,4 мл/мин

время удерживания: 1,6 мин (заявленное соединение); 5,5 мин (исходный материал)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонок: IA (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/метанол/вода=80/15/5

скорость потока: 2,0 мл/мин

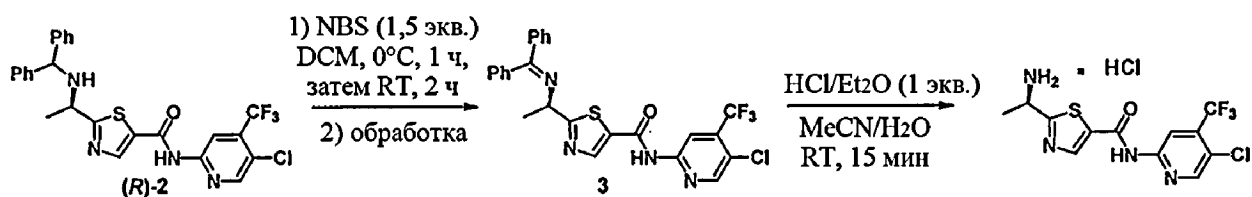
температура колонки: 40°C

время удерживания: 11,4 мин (R-форма); 16,4 мин (S-форма)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,40 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 4,26 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

Пример 8

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксиамида гидрохлорида



2-((1R)-1-((Бензгидриламино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,80 г) помещали в колбу Шленка (50 мл). Атмосферу из колбы Шленка отсасывали и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли трижды. Туда добавляли под атмосферой аргона дихлорметан (16 мл). Этот раствор охлаждали в ледяной бане и добавляли туда N-бромсукцинимид (0,414 г). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили реакцию с помощью 15% (масс.) водного раствора гидроксида натрия (40 мл). Смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Это твердое вещество добавляли в ацетонитрил (6 мл) и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 мин и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением соответствующего имина (0,524 г, выход 66%). Этот имин суспендировали в смеси ацетонитрил/вода=20/1 (3,78 мл) и добавляли туда при комнатной температуре 1 моль/л раствора соляная кислота-эфир (1,02 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 ч и отфильтровывали с помощью воронки Хирша с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество промывали ацетонитрилом (2 мл) и сушили при 50°C в течение 8 ч при пониженном давлении с получением заявленного соединения (выход после двух стадий 63%). Оставшийся бензофенон (2%) в соединении подтверждали методом ЯМР ^1H .

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,4 мл/мин

время удерживания: 1,6 мин (заявленное соединение); 2,3 мин (бензофенон); 5,5 мин (исходный материал)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: IA (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/метанол/вода=80/15/5

скорость потока: 2,0 мл/мин

температура колонки: 40°C

время удерживания: 11,4 мин (R-форма); 16,4 мин (S-форма)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,65 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 4,92 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,91 (ш, 3H), 11,89 (s, 1H).

Примеры 9-54

Синтез 2-((1R)-1-((бензгидриламино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



(Е)-2-(1-(Бензгидрилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,0386 г), катализатор (в соответствии с с/к=20) и лиганд (1,1 или 2,2 эквивалента относительно иридиевого катализатора) помещали в тестовую пробирку. Тестовую пробирку устанавливали в автоклав. Атмосферу выпускали из автоклава и давление восстанавливали с помощью азота. Процедуры в целом повторяли трижды. Давление автоклава восстанавливали до нормального давления и добавляли туда растворитель (0,75 мл). Подавали в автоклав водород до увеличения давления на 0,1 МПа и восстанавливали давление до нормального давления. Процедуры в целом повторяли 10 раз. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при внутренней температуре 50°C в течение 2 ч. Эту смесь охлаждали до внутренней температуры примерно 20°C и выпускали водород. Степень конверсии и энантиомерный избыток определяли методом ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 9.

Степень конверсии вычисляли по следующей формуле:

$$\text{Степень конверсии} = 100 \times \frac{\text{целевое соединение}}{(\text{целевое соединение} + \text{соединение, представляющее собой исходный материал})},$$

в которой целевому соединению и исходному материалу соответствует область в высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колодка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,4 мл/мин

время удерживания: 5,5 мин (заявленное соединение), 7,2 мин (исходный материал).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колодка: OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,2 мл/мин

время удерживания: 8,3 мин (S-форма), 13,6 мин (R-форма).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 2,19 (s, 1H), 4,05 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,33-7,44 (m, 6H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Таблица 9-1

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee	стереохимия
9	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	ТГФ	4,9	21,8	R
10	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	DCM	3,8	23,1	SR
11	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	11,6	26,1	S
12	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	DCM	59,7	28,9	S
13	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-BINAP	толуол	27,939,1	39,1	S
14	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R,R)-iPr-Duphos	толуол	97,1	10,5	R
15	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	толуол	69,4	38,8	S
16	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-Phanephos	толуол	79,3	52,5	R
17	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-xylyl-BINAP	толуол	47,2	62,9	S
18	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R,R)-DIPAMP	толуол	9,8	26,6	S
19	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R,R)-Quinox-P*	толуол	76,4	51,7	S
20	Pd(OCOCF ₃) ₂	(R)-BINAP	MeOH	10,0	11,7	S
21	Pd(OCOCF ₃) ₂	(R)-BINAP	DCM	2,1	33,7	S
22	Pd(OCOCF ₃) ₂	(R)-BINAP	толуол	1,6	28,1	S
23	RuCl ₂ {(R)-binap}	--	толуол	6,0	21,0	R
24	RuCl ₂ {(R)-binap}{R,R-dpen}	--	толуол	17,2	100,0	S
25	(R,R)-Me-Duphos	(R,R)-Me-Duphos	толуол	7,2	43,9	S
26	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R,R)-Ph-BPE	толуол	7,2	48,1	R
27	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(S,S)-Et-Ferrotne	толуол	4,0	33,4	R
28	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(S)-H8-BINAP	толуол	62,8	18,0	R
29	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(S)-DTBM-Segphos	толуол	8,5	23,0	R
30	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-C3-Tunephos	толуол	15,4	26,2	S

Таблица 9-2

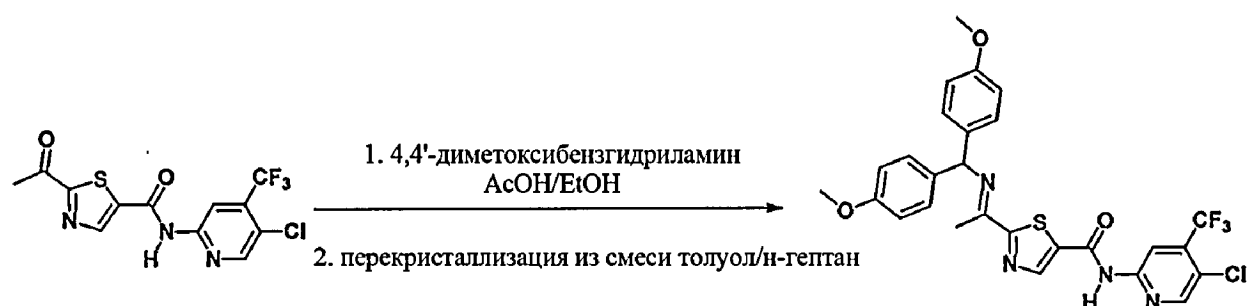
Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee	стереохимия
31	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-MeO-BIPHEP	толуол	16,1	19,5	S
32	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	SL-W001-1	толуол	12,1	40,1	R
33	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	SL-J004-1	толуол	43,3	11,1	S
34	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-ShiP	толуол	57,2	8,0	R
35	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-MOP	толуол	28,8	51,9	S
36	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(R)-QuINAP	толуол	0,8	46,0	R
37	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(R)-iPr-PHOX	толуол	6,3	0,9	R
38	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Monophos	толуол	97,3	86,4	R
39	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Me-Monophos	толуол	7,4	33,3	R
40	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	типа (R,R)-Taddol	толуол	30,3	16,2	R
41	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-BnMe	толуол	22,6	57,5	R
42	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S,R,R)-альфа-фенетил	толуол	2,9	37,1	R
43	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Et-Monophos	толуол	4,1	56,2	R
44	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Morphos	толуол	52,6	92,9	R
45	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)- альфа-фенетилН	толуол	1,7	27,1	R
46	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Pipphos	толуол	98,1	62,5	R
47	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-H8-Monophos	толуол	20,2	12,4	R
48	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BF}_4)$	(S)-Monophos	DCM	15,6	70,9	R
49	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BF}_4)$	(S)-Morphos	DCM	3,3	43,5	R
50	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BF}_4)$	(S)-Pipphos	DCM	5,8	62,0	R
51	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BF}_4)$	(R)-Phanephos	DCM	82,7	47,1	R

Таблица 9-3

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee	стереохимия
52	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Monophos	DCM	98,7	89,4	R
53	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Morphos	DCM	89,6	92,6	R
54	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Pipphos	DCM	72,2	83,4	R

Сравнительный Пример 3

Синтез (E)-2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



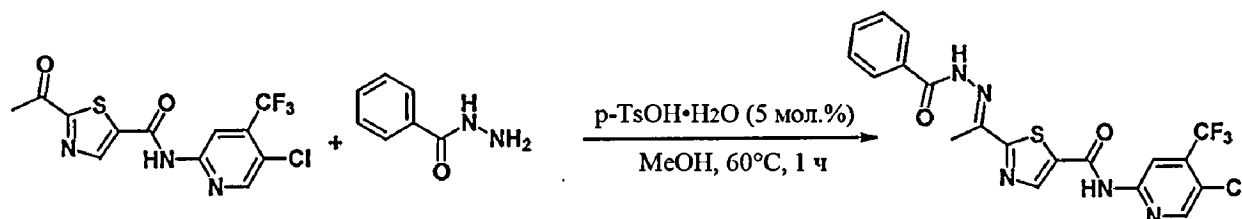
2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (13,00 г), 4,4'-диметоксибензгидриамин (10,00 г), этанол (65 мл) и уксусную кислоту (0,642 мл) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (200мл) и смесь перемешивали в течение 8 ч, нагревая при кипении с обратным холодильником под атмосферой азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, туда добавляли этанол (10 мл) и смесь отфильтровывали. Оставшееся белое твердое вещество промывали этанолом (30 мл) и фильтрат и смыв объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. В это твердое вещество добавляли толуол (80 мл) и смесь нагревали до 99°C. В нее по каплям добавляли гексан (190 мл) при от 73 до 99°C и перемешивали смесь при 73°C (температура кипения с обратным холодильником) в течение 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы выдерживали при комнатной температуре. Кристаллы собирали путем фильтрации, промывали смесью растворителей (60 мл) гексана и толуола (1:3) и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением заявленного соединения (16,57 г, выход 77%) в качестве бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,45 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 5,82 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 4H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Гц, 4H), 8,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,57 (bs, 1H), 8,69 (s, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 14,62, 55,26, 67,42, 111. 89 (q, $J = 5,4$ Гц), 114,01, 121,45 (q, $J = 275,2$ Гц), 124,06, 128,30, 135,16,

135,91, 137,81 (q, J = 32,7 Гц), 145,41, 149,48, 149,92, 158,68, 158,81, 159,67, 176,60.

Сравнительный Пример 4

Синтез (Е)-2-(1-(2-бензоилгидразино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (1,00 г), бензоилгидразин (0,408 г) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,0272 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (50 мл). Туда под атмосферой азота добавляли метанол (15 мл) и перемешивали смесь при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали в водяной бане и осадок собирали путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра. Полученное белое твердое вещество промывали метанолом (5 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения (1,21 г): выход 91%, ВЭЖХ нормализация по площади 99,3%. Отношение E/Z изомеров 11/1.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

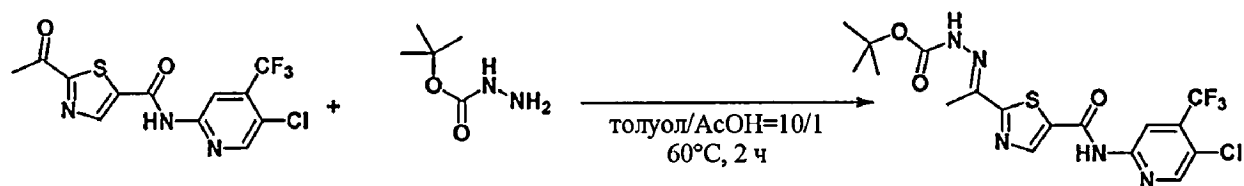
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 1,47 мин (бензоилгидразин), 4,36 мин (заявленное соединение), 4,48 мин (исходный материал)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,48 (s, 3H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,81-7,94 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 11,22 (bs, 1H), 11,81 (шир. s, 1H).

Сравнительный Пример 5

Синтез (Е)-(S)-трет-бутил-2-(1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этилиден)гидразинкарбоксилата



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (6,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл). Атмосферу из сосуда выкачивали и давление восстанавливали с помощью азота. Процедуры в целом повторяли трижды. Тoluол (18 мл), уксусную кислоту (3,6 мл) и трет-бутоксикарбонилгидразин (0,408 г) добавляли туда под атмосферой азота и перемешивали смесь при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали в водяной бане и при этом осаждался целевой продукт. Смесь выстаивали при комнатной температуре и затем в течение 1 ч и собирали осадок путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра. Полученное белое твердое вещество промывали смесью толуол/гексан=1/1 (50 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения (7,18 г). Выход 89%, ВЭЖХ нормализация по площади 93,9%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

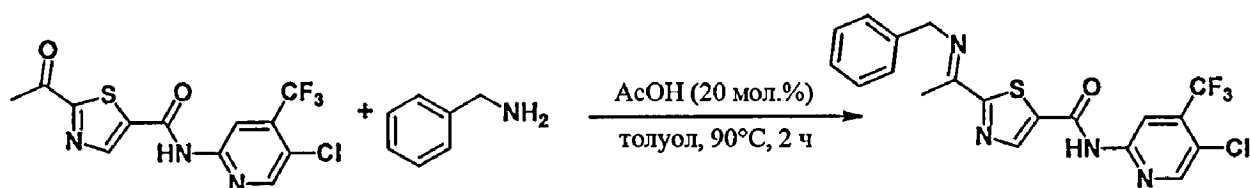
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 4,48 мин (исходный материал); 5,66 мин (заявленное соединение)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 8,58 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,59, 27,95, 80,33, 111,81 (q, J = 5,4 Гц), 121,58 (q, J = 274,3 Гц), 121,62, 134,85, 135,32 (q, J = 31,8 Гц), 145,51, 149,70, 151,33, 152,23, 159,69, 172,44; ¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆) δ -63,81.

Сравнительный Пример 6

Синтез (Е)-2-(1-(бензилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (6,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл). Тoluол (30 мл), бензиловый спирт (1,97 мл) и уксусную кислоту (0,196 мл) добавляли туда под атмосферой азота и перемешивали смесь при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный целевой продукт суспендировали в смеси гексан/этилацетат =9/1 (60 мл) и суспензию растворяли при нагревании при 90°C и раствор охлаждали до 0°C для осаждения кристаллов. Смесь выстаивали при 0°C в течение 30 мин и собирали осадок путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра. Полученное бледно-оранжевое твердое вещество промывали смесью гексан/этилацетат =9/1 (30 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения (6,83 г). Выход 91%, ВЭЖХ нормализация по площади 84,7%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

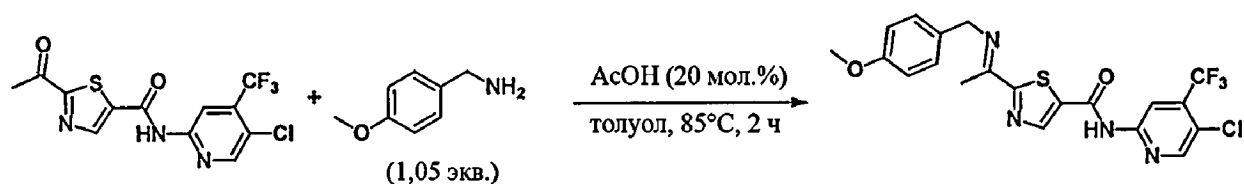
подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 4,48 мин (исходный материал), 16,4 мин(заявленное соединение)

Сравнительный Пример 7

Синтез (E)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-((4-метоксибензил)имино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (6,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл). Тoluол (30 мл), 4-

метоксибензиламин (2,35 мл) и уксусную кислоту (0,196 мл) добавляли туда под атмосферой азота и перемешивали смесь при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный целевой продукт суспендировали в этаноле (48 мл) и суспензию растворяли при нагревании при 70°C и раствор охлаждали до комнатной температуры для осаждения кристаллов. Осадок собирали путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра, промывали этанолом (20 мл) и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением заявленного соединения (5,64 г) в качестве единственного изомера: бледно-оранжевое твердое вещество, выход 70%, ВЭЖХ нормализация по площади 99,4%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

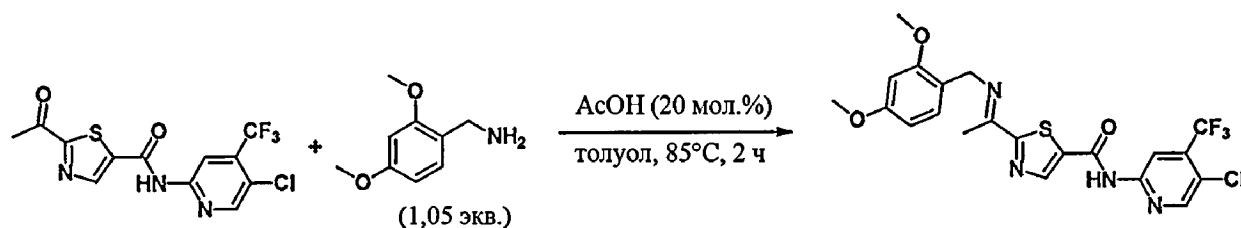
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 4,7 мин (исходный материал); 11,2 мин (заявленное соединение).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,47 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

Сравнительный Пример 8

Синтез (Е)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-((2,4-диметоксибензил)имино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Заявленное соединение (6,81 г) получали в качестве единственного изомера тем же способом, как в Сравнительном Примере 7: желтое твердое вещество, выход 75%, ВЭЖХ нормализация по площади 96,2%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

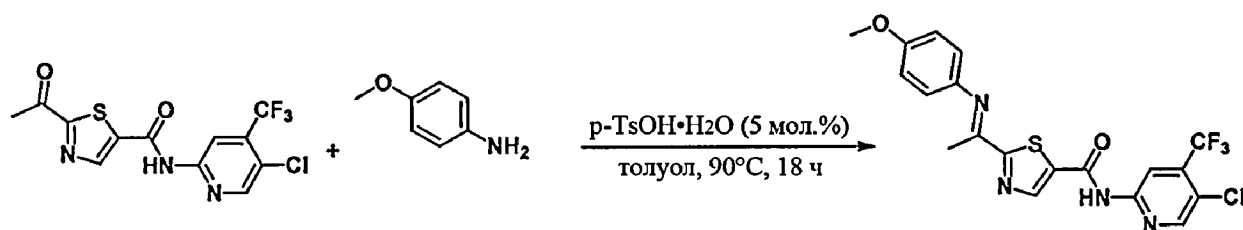
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 4,7 мин (исходный материал); 12,1 мин (заявленное соединение).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,47 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,49 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Сравнительный Пример 9

Синтез (E)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-((4-метоксифенил)имино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (1,00 г), п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,0272 г) и п-анизидин (0,369 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (50 мл). Тoluол (6 мл) добавляли туда под атмосферой азота и перемешивали смесь при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный целевой продукт суспендировали в этаноле (10 мл) и суспензию растворяли при нагревании при 65°C. В нее по каплям при той же температуре добавляли воду (10 мл) и эту смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную красно-коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и осадок собирали путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра, промывали смесью этанол/вода=1/1 (10 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения (1,08 г) в качестве единственного изомера: коричневое твердое вещество, выход 83%, ВЭЖХ нормализация по площади 91,7%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

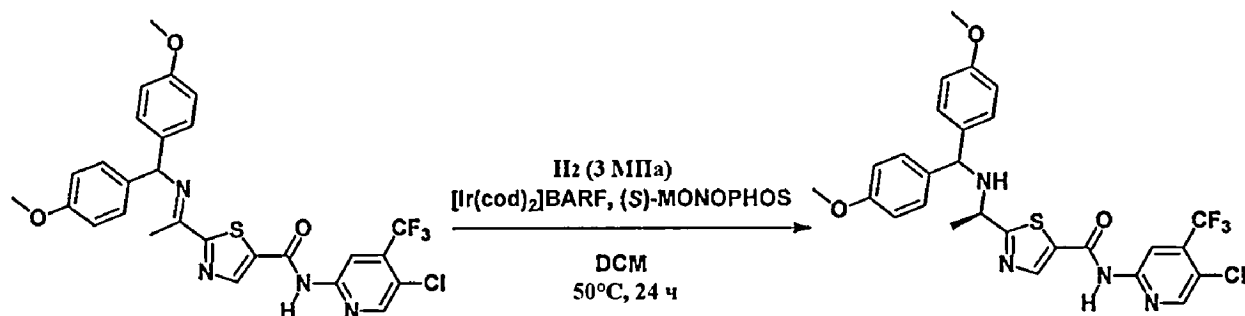
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 4,7 мин (исходный материал); 28,0 мин (заявленное соединение).

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,37 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,86-7,05 (m, 4H), 8,59 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,85 (s, 1H); ^{13}C ЯМР δ 16,18, 55,22, 111,89, 114,19, 122,08 (q, $J = 274,28$ Гц), 121,79, 122,00, 135,36 (q, $J = 32,7$ Гц), 136,93, 141,46, 146,01, 149,74, 151,27, 156,78, 159,61, 160,61, 174,22; ^{19}F ЯМР δ -63,81.

Пример 55

Синтез 2-((1R)-1-((Бис(4-метоксифенил)метил)амино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



(E)-2-(1-((бис(4-метоксифенил)метил)имино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (3,00 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0664 г) и (S)-MONOPHOS (0,0412 г) помещали в автоклав (120 мл). Атмосферу выпускали из автоклава и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли пять раз. Давление автоклава восстанавливали до нормального давления и безводный дихлорметан (30 мл) для органического синтеза подавали в него с помощью давления аргона. Подавали в автоклав водород до увеличения давления на 0,1 МПа и давление восстанавливали до нормального давления. Процедуры в целом повторяли 10 раз. Подавали в автоклав водород до 1,0 МПа и перемешивали смесь при внутренней температуре 50°C в течение 24 ч. Эту смесь охлаждали до внутренней температуры примерно 20°C , выпускали водород и атмосферу заменяли аргоном (степень конверсии 73,7%, оптическая чистота 93,7% ee). Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением заявленного соединения: бледно-коричневое твердое вещество, 1,54 г, выход 50%, ВЭЖХ нормализация по площади 96,2%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

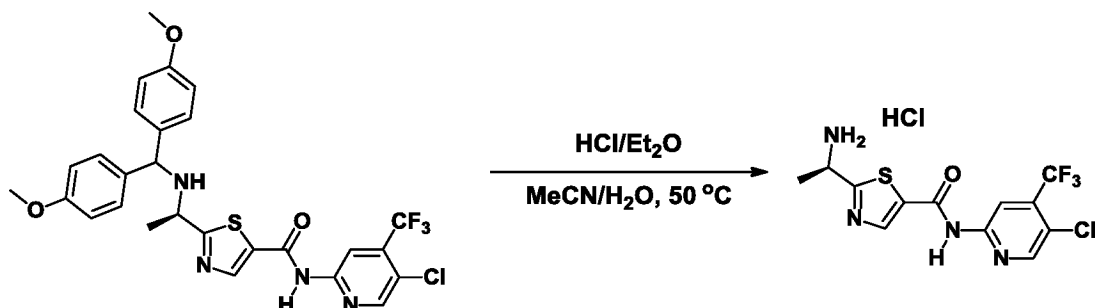
время удерживания: 2,4 мин (заявленное соединение)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,54 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 4,42 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 24,66, 49,65, 118,36, 142,38, 178,38.

Пример 56

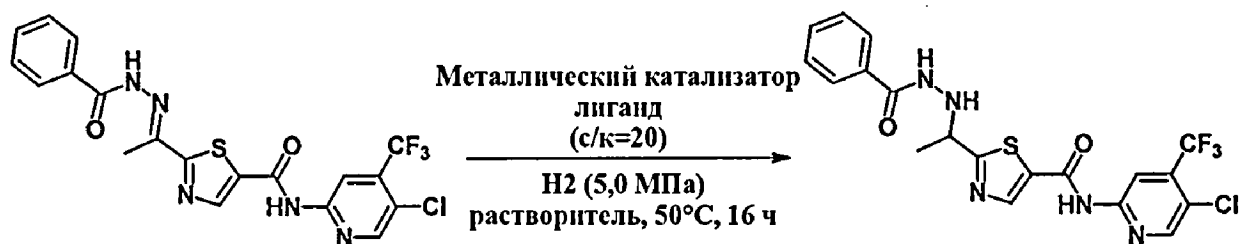
Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида гидрохлорида



2-((1R)-1-((Бис(4-метоксифенил)метил)амино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,150 г) растворяли в смешанном растворителе из ацетонитрила и воды (9:1, 3,0 мл) и в этот раствор по каплям добавляли 1 моль/л раствора соляная кислота-диэтиловый эфир (0,312 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали смесь в течение ночи при той же температуре. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и полученные кристаллы собирали путем фильтрации с получением заявленного соединения: бесцветное твердое вещество, 0,0776 г, выход 77%.

Примеры 57-101

Синтез 2-((1R)-1-(2-бензоилгидразинил)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



(E)-2-(1-(2-Бензоилгидразино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-

тиазол-5-карбоксамид (0,0702 г), катализатор (в соответствии с $c/k=20$), лиганд (1,1 или 2 эквивалента относительно катализатора) и добавку (калия буюксид использовали в количестве от 1 эквивалента относительно субстрата в Примерах 57-62 и не использовали добавку в Примерах 63-101) помещали в тестовую пробирку. Туда добавляли под атмосферой азота растворитель (1 мл), тестовую пробирку устанавливали в автоклав и реакционную систему продували водородом. Подавали в автоклав водород до 5,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 16 ч. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 10.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонок: OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=1/1

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 5,4 мин (S-форма); 6,1 мин (R-форма); 7,6 мин (исходный материал)

Таблица 10-1

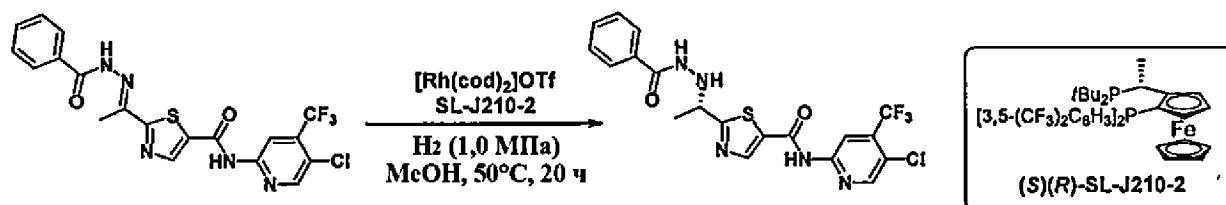
Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ее	стереохимия
57	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dpen}\}$	-	ИПС	25,9	75,1	S
58	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dach}\}$	-	ИПС	51,4	71,2	S
59	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-daipen}\}$	-	ИПС	41,5	85,3	S
60	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dpen}\}$	-	ИПС	30,5	40,5	S
61	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dach}\}$	-	ИПС	28,9	38,3	R
62	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-daipen}\}$	-	ИПС	28,0	62,6	S
63	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-iPr-Duphos	DCM	9,8	7,2	R
64	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-iPr-Duphos	MeOH	77,0	69,1	R
65	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	98,5	17,1	S
66	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-Phanephos	MeOH	99,3	43,9	R
67	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-Quinox-P*	MeOH	24,5	13,9	R
68	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-BINAP	MeOH	19,8	31,1	S
69	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R,R)-iPr-Duphos	MeOH	89,9	70,2	R
70	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-Phanephos	MeOH	98,8	45,4	R
71	$[\text{Rh}\{\text{cod}\}(\text{S})\text{-skewphos}]\text{OTf}$	-	MeOH	57,1	68,1	S
72	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{R})\text{-(S)-josiphos}]\text{BF}_4$	-	MeOH	58,9	16,4	S
73	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{S},\text{S})\text{-bisP}^*]\text{BF}_4$	-	MeOH	45,0	61,4	S
74	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R,R)-iPr-Duphos	MeOH	14,6	68,2	S
75	$[\text{Rh}(\text{cod})\{(\text{R},\text{R})\text{-Et-duphos}\}]\text{OTf}$	-	MeOH	31,4	79,8	S
76	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	((R,R)-Ph-BPE	MeOH	23,0	50,3	R
77	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R,R)-cataciumM(R)	MeOH	27,3	54,8	S
78	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(S,S)-Et-Ferrotne	MeOH	99,4	26,4	S

Таблица 10-2

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee	стереохимия
79	[Rh(cod){(S,S)-ptbp-skewphos}]OTf	-	MeOH	48,4	70,5	S
80	[Rh(cod) ₂ OTf	(R,R)-Norphos	MeOH	29,3	72,4	S
81	[Rh(cod) ₂ OTf	(S)-xyl-Phanephos	MeOH	98,5	50,9	S
82	[Rh(cod) ₂ OTf	cataASium T3	MeOH	25,1	47,0	R
83	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-J004-1	MeOH	57,6	25,1	R
84	[Rh(cod) ₂ OTf	(S)(R)-SL-J002-02	MeOH	99,2	81,9	S
85	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J502-1	MeOH	98,7,	58,5	R
86	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J009-1	MeOH	99,6	16,0	R
87	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J005-1	MeOH	38,6	8,6	R
88	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J011-1	MeOH	99,2	90,7	R
89	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J013-1	MeOH	98,7	86,0	R
90	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J212-1	MeOH	99,2	67,1	R
91	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J216-1	MeOH	24,5	49,5	R
92	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J014-1	MeOH	98,8	87,8	R
93	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J202-1	MeOH	99,2	82,7	R
94	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J203-2	MeOH	99,6	67,6	S
95	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J210-1	MeOH	98,9	91,8	R
96	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-M001-1	MeOH	65,4	6,0	R
97	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-W001-1	MeOH	98,5	37,0	R
98	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-W002-1	MeOH	81,9	47,0	R
99	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-W003-1	MeOH	99,4	22,6	R
100	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-T001-1	MeOH	97,0	72,2	S
101	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-T002-1	MeOH	23,2	62,9	S

Пример 102

Синтез 2-((1S)-1-(2-бензоилгидразинил)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



[Rh(cod)₂]OTf (0,0020 г) и (S)(R)-SL-J210-2 (0,0037 г) помещали в колбу Шленка (20 мл). Атмосферу из сосуда выкачивали и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли пять раз. Давление сосуда восстанавливали до нормального давления, туда добавляли безводный метанол (20 мл) для органического синтеза и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Отдельно (E)-2-(1-(2-бензоилгидразино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (2,00 г) помещали в автоклав. Атмосферу из сосуда выкачивали и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Давление сосуда восстанавливали до нормального давления и метанольный раствор катализатора родия, который получили выше, подавали в него с помощью давления аргона. Колбу Шленка промывали метанолом (20 мл) и смыв добавляли под давлением аргона. Водород подавали в сосуд до 1,0 МПа и перемешивали смесь при внутренней температуре 50°C в течение 20 ч. Эту смесь охлаждали до внутренней температуры примерно 20°C и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом ВЭЖХ (степень конверсии 99% или более, 90 % ее). Реакционную смесь концентрировали с получением желтого твердого вещества. Это твердое вещество суспендировали в смеси ацетонитрил (4 мл)/диизопропиловый эфир (16 мл) и суспензию перемешивали при 60°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок собирали путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра и промывали смесью ацетонитрил (2 мл)/диизопропиловый эфир (8 мл). Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении при 60°C с получением заявленного соединения (выход 86%, 91% ее). ВЭЖХ нормализация по площади 98,3%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=1/1

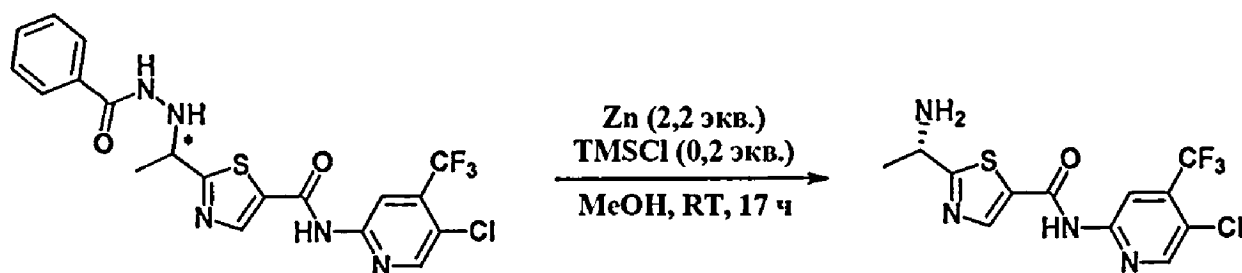
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 5,4 мин (S-форма); 6,1 мин (R-форма); 7,6 мин (исходный материал)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,62 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 4,64 (qd, $J = 6,5, 2,0$ Гц, 1H), 5,31 (dd, 1H), 7,43 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,53 (tt, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,67 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -64,77; ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 20,43, 59,12, 111,96 (q, $J = 5,4$ Гц), 121,4 (q, $J = 275,2$ Гц), 123,97, 126,96, 128,78, 132,16, 132,37, 133,55, 137,79 (q, $J = 33,6$ Гц), 144,67, 149,42, 150,04, 158,94, 168,02, 180,68.

Пример 103

Синтез 2-((1S)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида гидрохлорида



2-((1S)-1-(2-Бензоилгидразинил)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,0500 г) и порошок цинка (0,0152 г) помещали в колбу Шленка (10 мл). Атмосферу из сосуда выкачивали и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли трижды. Туда при комнатной температуре добавляли метанол (2,0 мл) и хлортриметилсилан (0,002 мл). После подтверждения того, что реакционный раствор стал серым, туда добавляли бензойную кислоту (0,029 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Получение заявленного соединения подтверждали методом ВЭЖХ (55,8% ee)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: OJ-H (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 270 нм

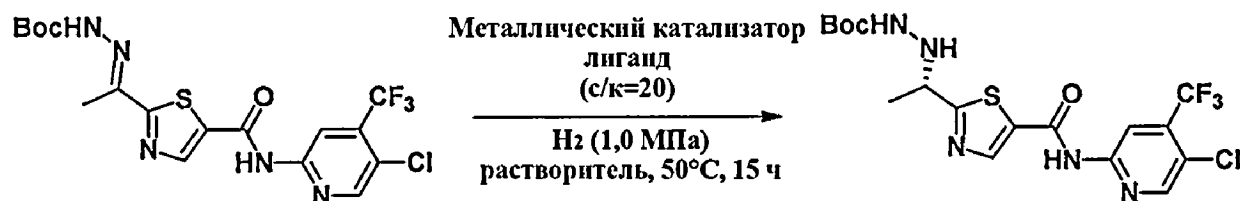
подвижная фаза: гексан для высокоэффективной жидкостной хроматографии/изопропил спирт/метанол/диэтиламин=80/15/5/0,1

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 5,7 мин(S-форма); 8,6 мин (R-форма)

Примеры 104-111

Синтез трет-бутил-2-((1S)-1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этил)гидразинкарбоксилата



трет-Бутил-2-(1-(5-((5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-1,3-тиазол-2-ил)этилиден)гидразинкарбоксилат (0,0696 г), катализатор (в соответствии с с/к=20) и лиганд (1,1 эквивалент относительно катализатора) помещали в тестовую пробирку. Туда добавляли под атмосферой азота растворитель (1,5 мл), тестовую пробирку устанавливали в автоклав и реакционную систему продували водородом. Подавали в автоклав водород до 1,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 15 ч. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 11.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=1/1

скорость потока: 0,5 мл/мин

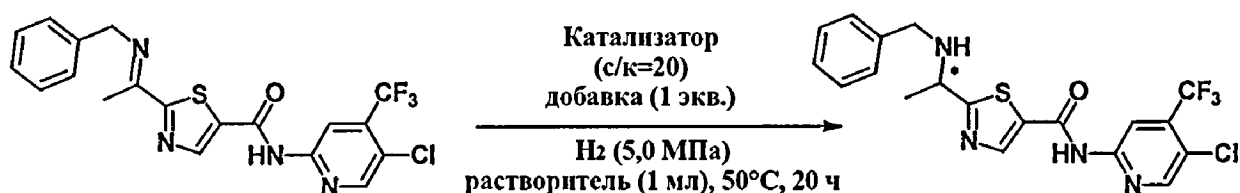
время удерживания: 12,8 мин (энантиомер-A); 14,6 мин (исходный материал); 16,1 мин (энантиомер-B)

Таблица 11

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee
104	[Rh(cod) ₂ OTf	(S,S)-Et-Ferrotne	ИПС	77,2	61,0
105	[Rh(cod) ₂ OTf	(R,R)-iPr-Duphos	ИПС	20,7	-66,3
106	[Rh(cod) ₂ OTf	(S)-xyl-Phanephos	ИПС	78,5	94,9
107	[Rh(cod) ₂ OTf	SL-T001-1	ИПС	27,2	46,7
108	[Rh(cod) ₂ OTf	(S)(R)-SL-J002-02	ИПС	98,9	11,0
109	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J011-1	ИПС	97,5	37,2
110	[Rh(cod) ₂ OTf	(R)(S)-SL-J014-1	DCM	98,9	3,3
111	[RhCl(cod)] ₂	(R)(S)-SL-J210-2	MeOH	85,5	-24,6

Примеры 112-149

Синтез 2-(1-(бензиламино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



(Е)-2-(1-(Бензилимино)этил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,0658 г), катализатор (в соответствии с с/к=20), лиганд (1,1 или 2 эквивалент относительно катализатора) и добавку (калия буюксид использовали в количестве от 1 эквивалент относительно субстрата в Примерах 113-118 и не использовали добавку в Примерах 119-149) помещали в тестовую пробирку. Туда добавляли под атмосферой азота растворитель (1 мл), тестовую пробирку устанавливали в автоклав и реакционную систему продували водородом. Подавали в автоклав водород до 5,0 МПа и перемешивали смесь при 50°С в течение 20 ч. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 12.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонок: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

скорость потока: 1,4 мл/мин

время удерживания: 7,2 мин (заявленное соединение); 12,0 мин (исходный материал).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонок: OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 4,8 мин (заявленное соединение); 7,2 мин (исходный материал); 11,9 мин (заявленное соединение)

Таблица 12-1

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee
112	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}$	—		47,9	6,2
113	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dpen}\}$	—	ИПС	20,7	8,8
114	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dach}\}$	—	ИПС	22,7	2,9
115	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-daipen}\}$	—	ИПС	35,9	8,1
116	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dpen}\}$	—	ИПС	23,1	-9,0
117	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-dach}\}$	—	ИПС	8,8	17,6
118	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-daipen}\}$	—	ИПС	19,7	14,9
119	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-BINAP	толуол	55,7	4,0
120	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-iPr-Duphos	толуол	57,5	1,4
121	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-Skewphos	толуол	28,7	3,6
122	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	толуол	59,7	6,8
123	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-Phanephos	толуол	65,0	4,0
124	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-iPr-PHOX	толуол	61,5	2,2
125	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(R)-(S)-Josiphos	толуол	42,8	22,2
126	$\text{Ir}(\text{cod})_2 (\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(R)-Phanephos	толуол	23,5	6,6
127	$\text{Ir}(\text{cod})\{(\text{S},\text{S})\text{-Ph}_2\text{PThrePHOX}\}(\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	—	толуол	5,0	33,1
128	$\text{Ir}(\text{cod})\{(\text{S},\text{S})\text{-Cy}_2\text{PThrePHOX}\}(\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	—	толуол	26,7	2,0
129	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-BINAP	MeOH	21,9	10,1
130	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-iPr-Duphos	MeOH	39,5	7,3

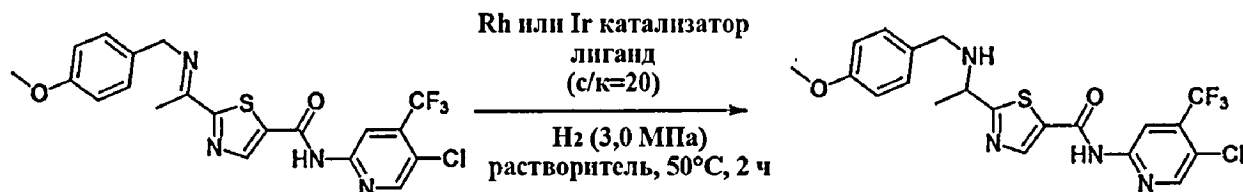
Таблица 12-2

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee
131	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-Skewphos	MeOH	78,8	3,5
132	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	75,8	-0,1
133	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-Phanephos	MeOH	62,1	-9,0
134	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R,R)-DIPAMP	MeOH	66,9	5,4
135	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R,R) -Quinox-P*	MeOH	89,9	12,1
136	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-BINAP	MeOH	36,0	7,3
137	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R,R)-iPr-Duphos	MeOH	71,4	2,6
138	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-Phanephos	MeOH	60,0	-10,2
139	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S})\text{-skewphos}]\text{OTf}$	—	MeOH	87,8	3,3
140	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{R})\text{-(S)-josiphos}]\text{BF}_4$	—	MeOH	93,9	2,4
141	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{S,S})\text{-bisP}^*]\text{BF}_4$	—	MeOH	92,1	2,1
142	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{R,R})\text{-dipamp}]\text{BF}_4$	—	MeOH	68,0	3,3
143	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S})\text{-xyl-binap}]\text{OTf}$	—	MeOH	77,1	2,9
144	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	DCM	99,4	3,7
145	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-iPr-PHOX	DCM	98,9	3,2
146	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(R)-(S)-Josiphos	DCM	34,9	9,5
147	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(R)-iPr-PHOX	MeOH	30,7	-5,6
148	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(R)-iPr-PHOX	DCM	51,2	2,6
149	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAr}^{\text{F}}_4)$	(S)-Monophos	толуол	51,6	-78,8

Примеры 150-156

Синтез

N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-((4-метоксибензил)амино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



N-(5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-((4-метоксибензил)имино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,0351 г), катализатор (в соответствии с $c/k=20$) и лиганд (1,1 или 2 эквивалент относительно катализатора) помещали в тестовую пробирку. Туда добавляли под атмосферой азота растворитель (0,75 мл), тестовую пробирку устанавливали в автоклав и реакционную систему продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 13.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 6,9 мин (заявленное соединение); 11,2 мин (исходный материал).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

скорость потока: 1,0 мл/мин

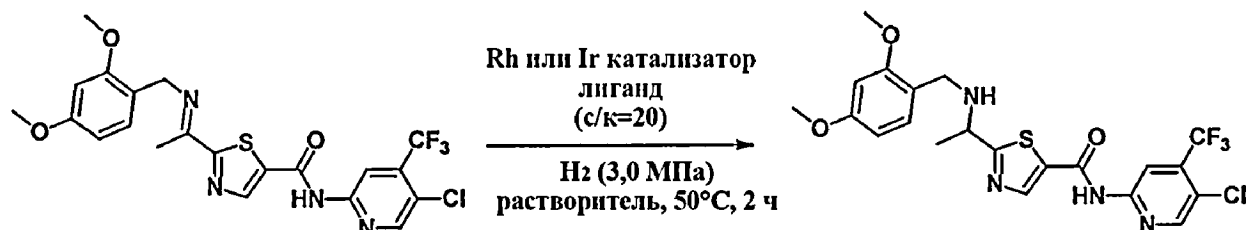
время удерживания: 5,0 мин (заявленное соединение); 6,0 мин (заявленное соединение); 7,4 мин (исходный материал)

Таблица 13

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee
150	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	MeOH	14,0	-9,7
151	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	ТГФ	5,4	-22,1
152	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	31,4	17,2
153	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	ТГФ	26,8	24,4
154	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	DCM	99,4	17,1
155	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	толуол	65,2	21,6
156	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(S)-Monophos	толуол	74,6	-74,0

Примеры 157-162

Синтез N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



N-(5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-((2,4-диметоксибензил)имино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,0351 г), катализатор (в соответствии с $c/k=20$) и лиганд (1,1 или 2 эквивалент относительно катализатора) помещали в тестовую пробирку. Туда добавляли под атмосферой азота растворитель (0,75 мл), тестовую пробирку устанавливали в автоклав и реакционную систему продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 15.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 6,3 мин (заявленное соединение); 12,1 мин (исходный материал).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

Таблица 14

подвижная фаза:

	ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии	0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия
0,0-10,0 мин	40%	60%
10,1-20,0 мин	80%	20%

ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=4/6, 10 мин

скорость потока: 1,2 мл/мин

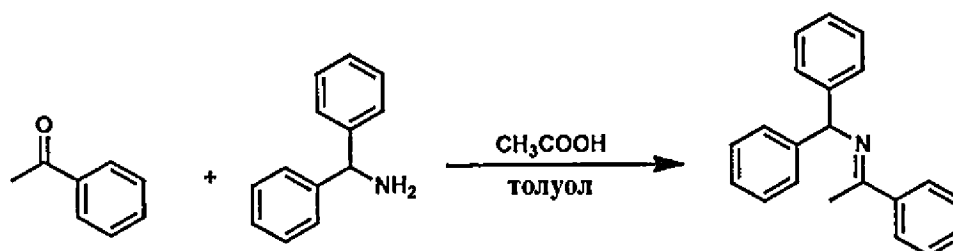
время удерживания: 6,0 мин (заявленное соединение); 6,5 мин (заявленное соединение); 10,8 мин (исходный материал)

Таблица 15

Пример	Катализатор или источник металла	Лиганд	Растворитель	Степень конверсии (%)	% ee
157	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	ТГФ	1,3	10,5
158	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	DCM	4,4	-
159	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	ТГФ	24,1	17,5
160	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	DCM	68,6	11,5
161	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	толуол	93,1	18,5
162	Ir(cod) ₂ (BAr ^F ₄)	(S)-Monophos	толуол	45,6	-80,0

Сравнительный Пример 10

Синтез (E)-1,1-дифенил-N-(1-фенилэтилиден)метанамина

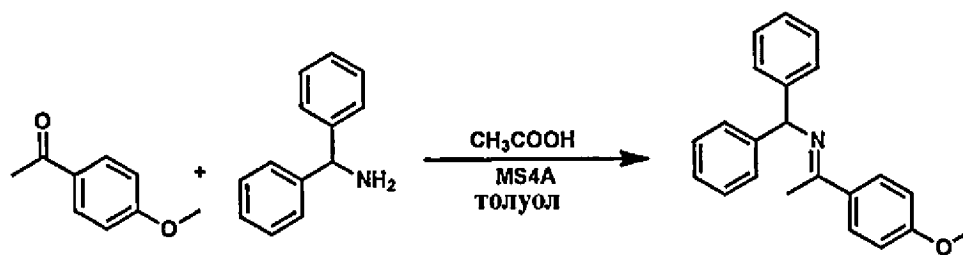


Ацетофенон (4,92 г), толуол (50 мл), бензгидриламин (7,88 г) и уксусную кислоту (0,5 мл) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (100 мл), снабженную ловушкой Дина-Старка, и перемешивали смесь при внешней температуре 135°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением масла. В это масло добавляли нормальный гексан и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (20 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения (4,13 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,26 (s, 3H), 5,84 (s, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,88-7,96 (m, 2H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 16,03, 68,52, 126,81, 127,08, 127,70, 128,25, 128,52, 129,73, 141,33, 144,97, 164,51.

Сравнительный Пример 11

Синтез (E)-N-(1-(4-метоксифенил)этилиден)-1,1-дифенилметанамина



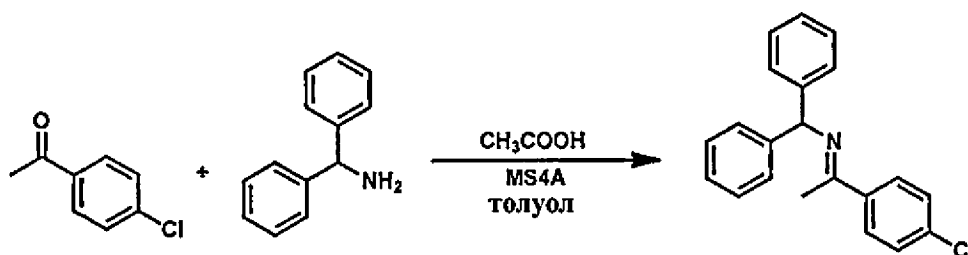
Молекулярное сито 4А (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин и реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (30 мл), 4'-метоксияцетофенон (5,00 г), бензгидриламмин (6,03 мл) и уксусную кислоту (0,38 мл) и смесь перемешивали при внутренней температуре 90°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а

фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. В масло добавляли нормальный гексан (30 мл) и растворяли масло при 90°C. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (20 мл) и сушили при пониженном давлении при 40°C. Полученное белое твердое вещество (5,55 г) снова растворяли при нагревании в нормальном гексане (20 мл) при 90°C, а раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (10 мл) и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (4,81 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,27 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,83 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,19 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,92 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 15,60, 55,31, 68,23, 113,40, 126,60, 127,56, 128,35, 128,44, 133,98, 145,08, 160,92, 163,47.

Сравнительный Пример 12

Синтез (E)-N-(1-(4-хлорфенил)этилиден)-1,1-дифенилметанамина



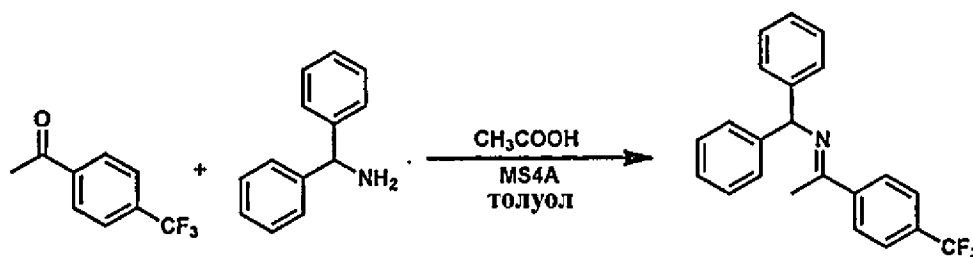
Молекулярное сито 4А (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин и реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (30 мл), 4'-хлорацетофенон (5,00 мл), бензгидриламин (7,97 мл) и уксусную кислоту (0,44 мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 100°C в течение 25 ч. Через 7 ч после начала перемешивания туда добавляли дополнительный бензгидриламин (1,3 мл). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. В это твердое вещество добавляли нормальный гексан (50 мл) и эту смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 мин, охлаждали до 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (30 мл), охлаждали до 0°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (8,25 г,

выход 67%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,29 (s, 3H), 5,85 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Гц); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 15,75, 68,50, 126,79, 127,51, 128,31, 128,45, 135,75, 139,52, 144,64, 163,16 (два пика расщеплены дублетом в одном из подчеркнутых пиков).

Сравнительный Пример 13

Синтез (E)-1,1-дифенил-N-(1-(4-трифторметилфенил)этилиден)метанамина

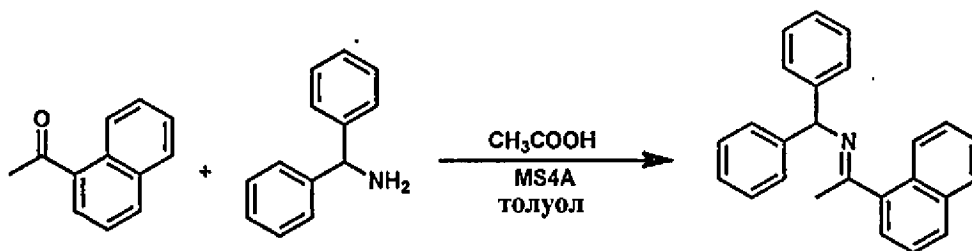


Молекулярное сито 4А (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин, а реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (30 мл), 4'-трифторметилацетофенон (5,00 г), бензгидриламин (5,72 мл) и уксусную кислоту (0,31 мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. В это твердое вещество добавляли нормальный гексан (30 мл) и перемешивали смесь при 90°C , охлаждали до 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (20 мл), охлаждали до 0°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (4,68 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества. Оставшийся фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток перекристаллизовывали из нормального гексана (15 мл) при -20°C с получением заявленного соединения (1,45 г, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -62,65; ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 15,99, 68,67, 124,13 (q, $J = 272,4$ Гц), 125,13 (q, $J = 4,5$ Гц), 126,89, 127,28, 127,49, 128,51, 131,41 (q, $J = 31,8$ Гц), 144,30, 144,43, 163,23.

Сравнительный Пример 14

Синтез (E)-N-(1-(нафтелин-1-ил)этилиден)-1,1-дифенилметанамина

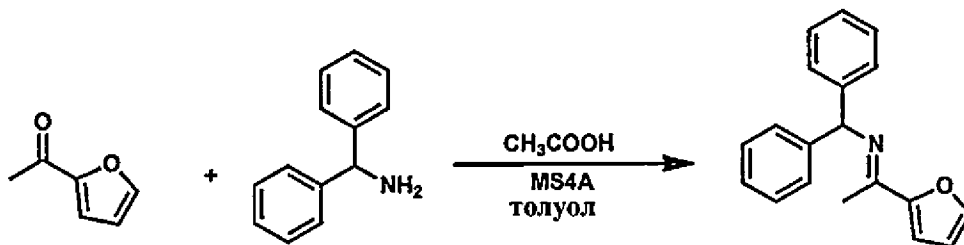


Молекулярное сито 4А (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин, а реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (25 мл), 1-ацетонафтон (5,00 мл), бензгидриламин (5,95 мл) и уксусную кислоту (0,38 мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 100°C в течение 28 ч. Реакционную смесь охлаждали до 90°C и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. В это твердое вещество добавляли нормальный гексан (60 мл) и эту смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждали до -20°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (40 мл), охлаждали до -20°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (7,82 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,50 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 6H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 29,61, 70,19, 123,13, 125,12, 125,20, 126,31, 126,47, 126,56, 126,59, 127,52, 127,74, 128,00, 128,09, 128,22, 128,45, 129,09, 133,43, 137,91, 144,04, 144,48, 168,46.

Сравнительный Пример 15

Синтез (E)-N-(1-(фуран-2-ил)этилиден)-1,1-дифенилметанамина



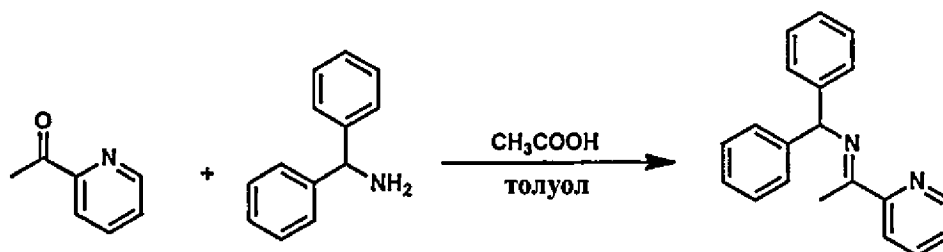
Молекулярное сито 4А (4,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин, а реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (20 мл), 2-ацетилфуран (3,44 мл), бензгидриламин (6,20 мл) и уксусную кислоту (0,39

мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 60°C и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси коричневой жидкости и белого твердого вещества. В остаток добавляли толуол (20 мл) и смесь нагревали до 90°C, охлаждали до 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали толуолом (20 мл), охлаждали до 0°C. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, добавляли в него толуол (10 мл) и смесь нагревали до 90°C, охлаждали и перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали толуолом (8 мл), охлаждали до -20°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (1,50 г, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,24 (s, 3H), 5,83 (s, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,29 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 7,41 (d, $J = 7,0$ Гц, 4H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 15,22, 67,91, 111,13, 111,45, 126,75, 127,68, 128,42, 143,90, 144,43, 156,22 (два пика расщеплены дублетом в одном из подчеркнутых пиков).

Сравнительный Пример 16

Синтез (E)-1,1-дифенил-N-(1-(пиридин-2-ил)этилиден)метанамина



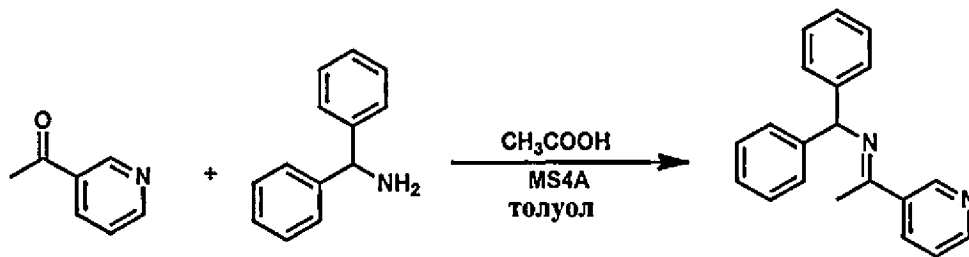
Толуол (50 мл), 2-ацетилпиридин (5,00 мл), бензгидриламин (8,07 мл) и уксусную кислоту (0,51 мл) помещали в четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (100 мл), которую продували азотом, и перемешивали смесь при внутренней температуре 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением масла. В остаток добавляли нормальный гексан (50 мл) и перемешивали смесь при 85°C в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали нормальным гексаном (20 мл). Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до уменьшения объема до примерно 40 мл и оставляли перемешиваться при -5°C в течение 1 ч в морозильнике. Полученное твердое вещество промывали нормальным гексаном (40 мл), охлаждали до -5°C, сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения (7,22 г, выход 57%) в

виде бледно-коричневых кристаллов.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,46 (s, 3H), 5,93 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,26-7,33 (m, 5H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,73 (td, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,56-8,60 (m, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 14,38, 68,72, 121,39, 124,19, 126,80, 127,57, 128,43, 136,17, 144,46, 148,14, 157,83, 166,06.

Сравнительный Пример 17

Синтез (E)-1,1-дифенил-N-(1-(пиридин-3-ил)этилиден)метанамина

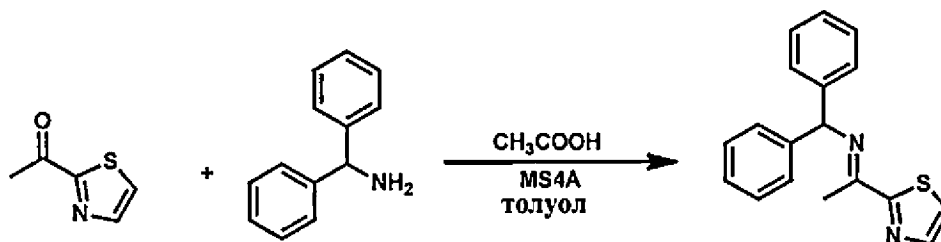


Молекулярное сито 4A (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин, а реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (25 мл), 3-ацетилпиридин (5,00 мл), бензгидриламин (8,72 мл) и уксусную кислоту (0,52 мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 80°C и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. В остаток добавляли толуол (20 мл) и перемешивали смесь при 100°C в течение 10 мин, охлаждали до -20°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали толуол (20 мл), охлаждали до -20°C . Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и проводили замену растворителя с помощью нормального гексана. Остаток растворяли в смешанном растворителе (15 мл) из нормального гексана:толуола=1:2 и раствор охлаждали до -78°C и перемешивали в течение 5 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали смешанным растворителем (15 мл) из нормального гексана:толуола=10:1, который охлаждали до -78°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (4,85 г, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 7,21 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 2H), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,46 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 4H), 8,26 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (dd, $J = 4,5, 2,0$ Гц, 1H), 9,11 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 5,72, 68,49, 123,07, 126,87, 127,46, 128,49, 134,27, 136,26, 144,39, 148,56, 150,58, 162,23.

Сравнительный Пример 18

Синтез (E)-1,1-дифенил-N-(1-(тиазол-2-ил)этилиден)метанамина

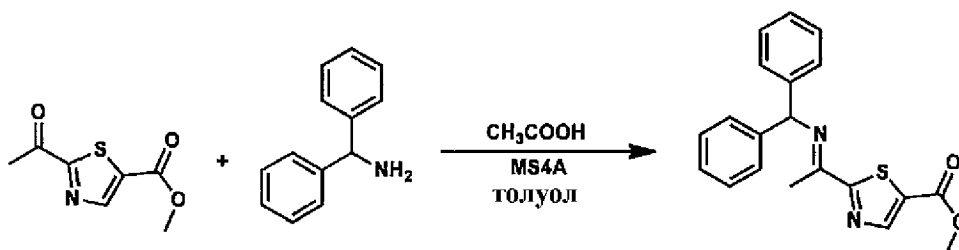


Молекулярное сито 4A (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин, а реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (25 мл), 2-ацетилтиазол (5,00 мл), бензгидриламин (8,72 мл) и уксусную кислоту (0,55 мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 70°C и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. В остаток добавляли нормальный гексан (50 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение 10 мин, охлаждали до -11°C и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (40 мл), охлаждали до -11°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (10,64 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,46 (s, 3H), 5,89 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 7,38 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 7,0$ Гц, 4H), 7,84 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 15,08, 68,29, 122,39, 126,97, 127,43, 128,52, 143,29, 143,95, 160,62, 172,10.

Сравнительный Пример 19

Синтез (E)-метил 2-((1-бензгидрилимино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата



Молекулярное сито 4A (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин, а реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (30 мл), метил 2-ацетил-5-тиазолкарбоксилат (5,00 г), бензгидриламин (4,90 мл) и уксусную кислоту (0,31 мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 100°C в

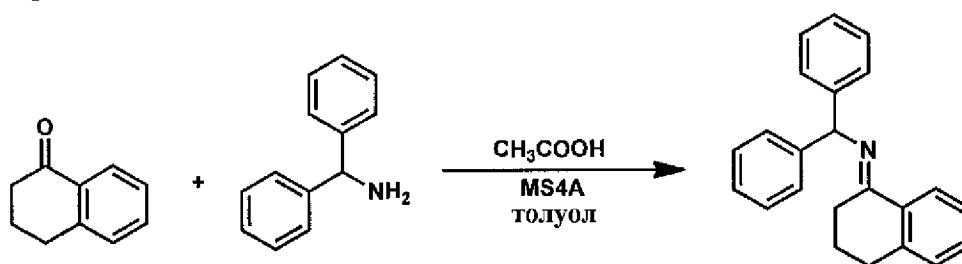
течение 22 ч. Через 4 ч после начала перемешивания туда добавляли дополнительный бензгидриламин (0,70 мл). Реакционную смесь охлаждали до 70°C и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. В остаток добавляли смешанный растворитель (30 мл) из нормального гексана:толуола=2:1, охлаждали до -78°C, нагревали до -20°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали смешанным растворителем (20 мл) из нормального гексана:толуола =2:1, который охлаждали до -20°C, и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (4,78 г, выход 51%) в качестве бледно-коричневого твердого вещества. Оставшийся фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из смешанного растворителя из нормального гексана:толуола =6:1(14 мл) при 0°C. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали смесью растворителей нормального гексана:толуола =10:1, который охлаждали до 0°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (2,51 г, выход 26%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,44 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Гц, 4H), 8,39 (s, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 14,73, 52,49, 68,59, 127,14, 127,35, 128,60, 131,41, 143,55, 148,62, 160,55, 161,94, 176,52.

Сравнительный Пример 20

Синтез (E)-N-(3,4-дигидронафтелин-1(2H)-илиден)-1,1-дифенилметанамина

[0001]



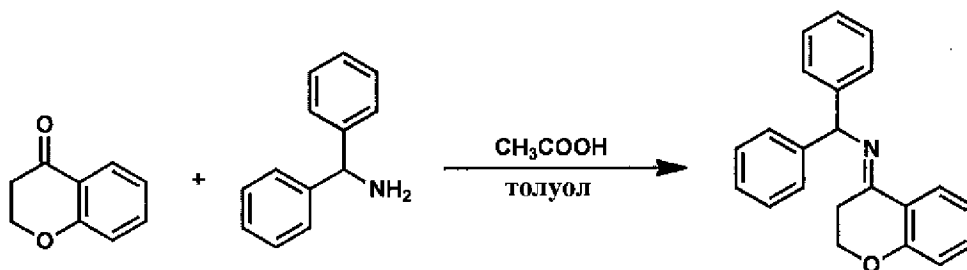
Молекулярное сито 4A (5,00 г) помещали в четырехгорлую яйцевидную колбу (100 мл) и сушили при пониженном давлении при 100°C в течение 30 мин, а реакционную систему продували азотом. Колбу охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли толуол (30 мл), α -тетралон (5,00 мл), бензгидриламин (8,10 мл) и уксусную кислоту (0,43 мл) и перемешивали смесь при внутренней температуре 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 70°C и отфильтровывали с помощью воронки Хирша, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. В остаток добавляли нормальный гексан (30 мл) и смесь нагревали при кипении с обратным

холодильником, охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали нормальным гексаном (35 мл), охлаждали до 0°C и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением заявленного соединения (5,90 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,90 (квинт, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,64 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,25-7,32 (m, 6H), 7,47 (d, $J = 7,5$ Гц, 4H), 8,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 22,65, 28,28, 29,77, 67,05, 126,27, 126,34, 126,61, 127,56, 128,27, 128,35, 129,72, 135,10, 140,59, 145,11, 163,73.

Сравнительный Пример 21

Синтез (E)-N-(хроман-4-илиден)-1,1-дифенилметанамин

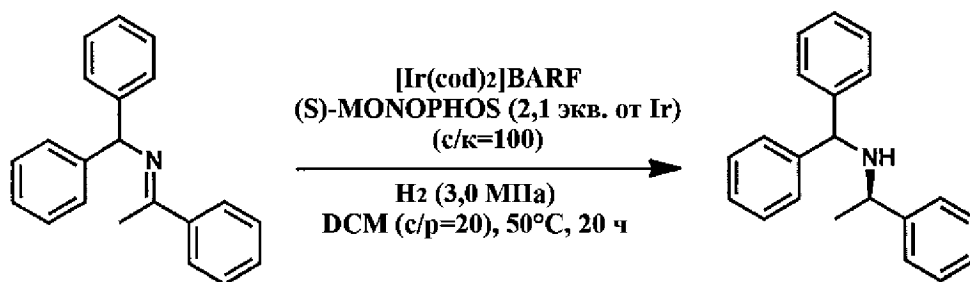


Четырехгорлую яйцевидную лабораторную колбу (100 мл), снабженную ловушкой Дина-Старка, продували азотом, в нее добавляли толуол (30 мл), 4-хроманон (5,00 г), бензгидриламмин (7,27 мл) и уксусную кислоту (0,39 мл) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником при температуре снаружи 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, и осуществляли замену растворителя на этанол с получением масла. В остаток добавляли этанол (30 мл) и перемешивали смесь при 50°C, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали этанолом (50 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения (3,71 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,79 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,26 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,42-7,48 (m, 4H), 8,34-8,79 (m, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 27,75, 65,68, 67,09, 117,27, 121,22, 122,92, 126,36, 126,78, 127,47, 128,44, 131,85, 144,66, 158,09, 158,13.

Сравнительный Пример 22

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-фенилэтанамин



(Е)-1,1-Дифенил-N-(1-фенилэтилиден)метанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0033 г) и (S)-MONOPHOS (0,0020 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс, и туда добавляли под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 79,4% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

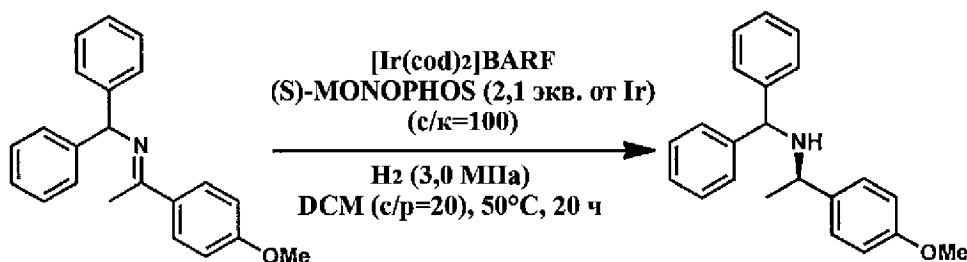
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 5,1 мин (энантиомер-А), 5,9 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 3,67 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 8H), 7,31-7,36 (m, 6H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 23

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(4-метоксифенил)этанамин



(Е)-N-(1-(4-Метоксифенил)этилиден)-1,1-дифенилметанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0030 г) и (S)-MONOPHOS (0,0018 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24

отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 87,9% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

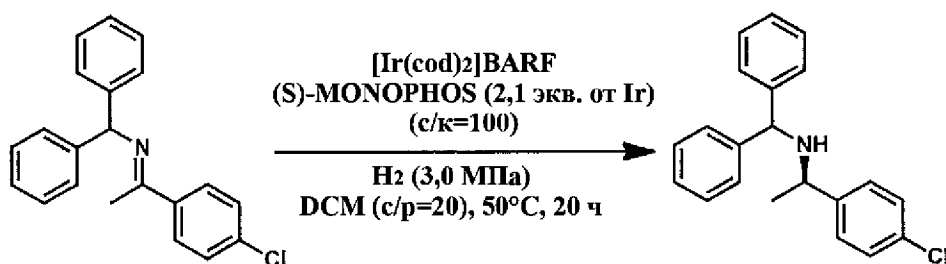
скорость потока: 1,2 мл/мин

время удерживания: 4,7 мин (энантиомер-А), 5,5 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 3,63 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,62 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,21-7,29 (m, 5H), 7,30-7,34 (m, 4H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 24

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(4-хлорфенил)этанамин



(Е)-N-(1-(4-Хлорфенил)этилиден)-1,1-дифенилметанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0030 г) и (S)-MONOPHOS (0,0018 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 96,0% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

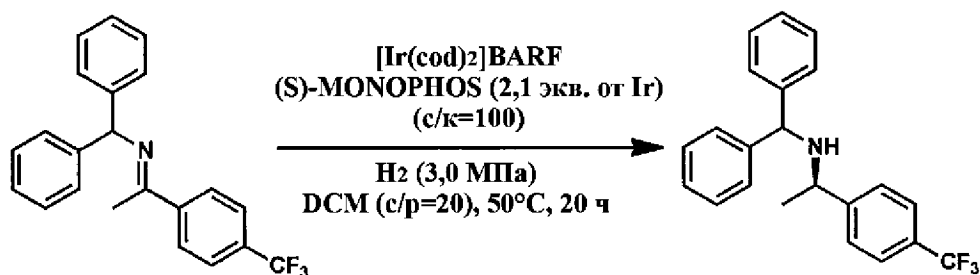
скорость потока: 1,2 мл/мин

время удерживания: 7,6 мин (энантиомер-А), 8,8 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 3,66 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,22-7,35 (m, 11H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 25

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(4-трифторметилфенил)этанамин



(E)-1,1-Дифенил-N-(1-(4-трифторметилфенил)этилиден)метанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0027 г) и (S)-MONOPHOS (0,0016 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 95,5% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

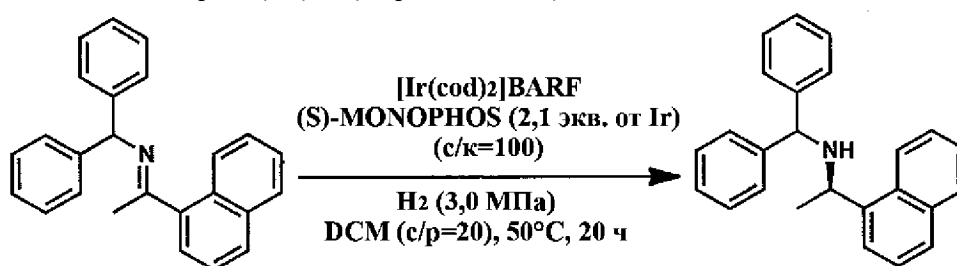
скорость потока: 1,2 мл/мин

время удерживания: 4,0 мин (энантиомер-А), 5,4 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 3,75 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 7,18 (tt, $J = 7,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,22-7,35 (m, 9H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 26

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(нафталин-1-ил)этанамин



(Е)-N-(1-(нафталин-1-ил)этилиден)-1,1-дифенилметанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0028 г) и (S)-MONOPHOS (0,0017 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 70,1% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

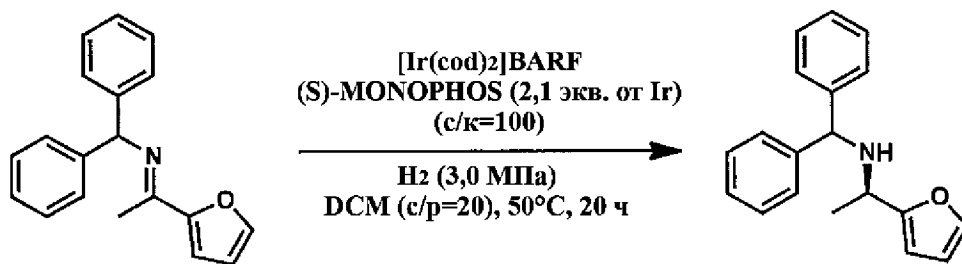
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 7,4 мин (энантиомер-А), 9,0 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,49 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 4,56 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 7,16-7,35 (m, 10H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 27

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(фуран-2-ил)этанамина



(Е)-N-(1-(Фуран-2-ил)этилиден)-1,1-дифенилметанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0035 г) и (S)-MONOPHOS (0,0021 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 70,0% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=7/3

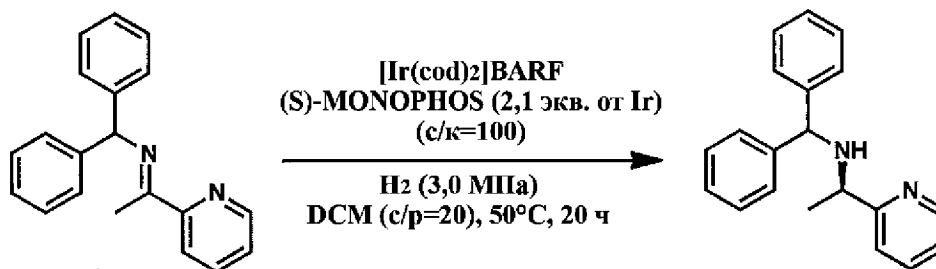
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 5,6 мин (энантиомер-А), 6,5 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,42 (d, J=7,0 Гц, 3H), 3,73 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 6,06 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=3,5, 1,5 Гц, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,36 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 28

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(пиридин-2-ил)этанамина



(Е)-1,1-Дифенил-N-(1-(пиридин-2-ил)этилиден)метанамина (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0033 г) и (S)-MONOPHOS (0,0020 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 55%, 76,7% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=1/1

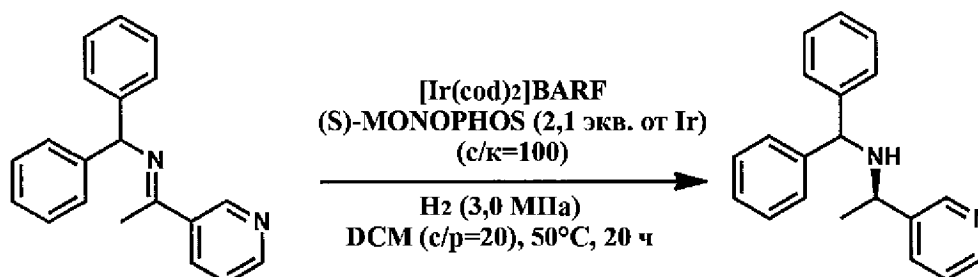
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 6,5 мин (энантиомер-А), 8,0 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,39 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 3,78 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,20-7,33 (m, 7H), 7,38 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,61 (td, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,57-8,60 (m, 1H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 29

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(пиридин-3-ил)этанамин



(Е)-1,1-Дифенил-N-(1-(пиридин-3-ил)этилиден)метанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0033 г) и (S)-MONOPHOS (0,0020 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР было подтверждено, что степень конверсии составляет 0%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OD-RH(производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

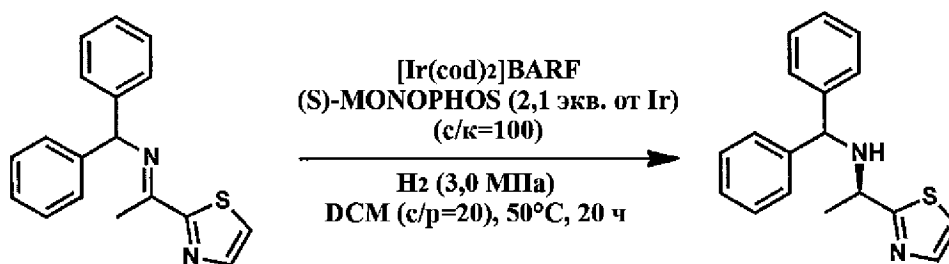
подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=3/7, 35 мин; ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2, 10 мин

скорость потока: 1,2 мл/мин

время удерживания: 25,1 мин (энантиомер-А), 27,6 мин (энантиомер-В)

Сравнительный Пример 30

Синтез N-бензгидрил-(1R)-1-(тиазол-2-ил)этанамин



(Е)-1,1-Дифенил-N-(1-(тиазол-2-ил)этилиден)метанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0033 г) и (S)-MONOPHOS (0,0019 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии

100%, 82,8% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OD-RH(производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=4/6, 35 мин; ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2, 10 мин

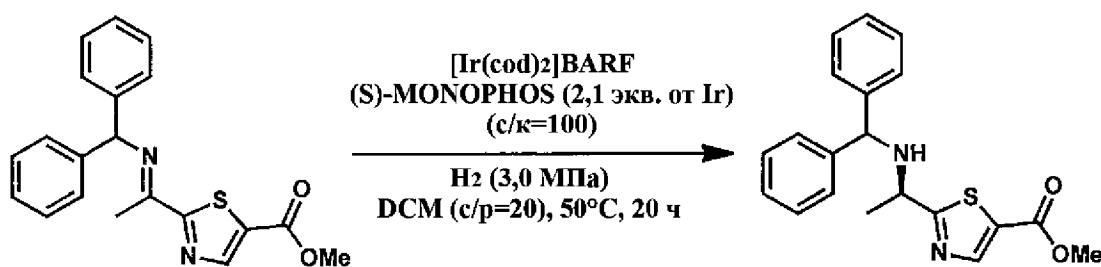
скорость потока: 1,2 мл/мин

время удерживания: 31,3 мин (энантиомер-A), 33,2 мин (энантиомер-B)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,53 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 4,07 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 4H), 7,33 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,36-7,40 (m, 4H), 7,73 (d, J = 2,5 Гц, 1H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 31

Синтез метил 2-((1R)-1-(бензгидриламино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата



(E)-Метил-2-((1-Бензгидрилимино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0027 г) и (S)-MONOPHOS (0,0016 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой дихлорметан (1,5 мл) азота. Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 79,7% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

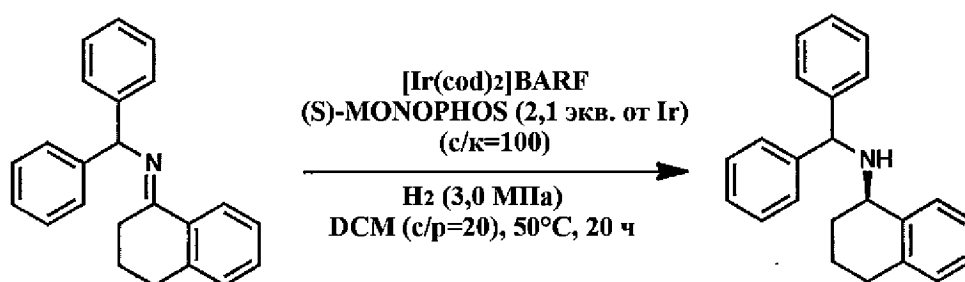
скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 4,4 мин (энантиомер-А), 5,1 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,53 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,01 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H), 8,31 (s, 1H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 32

Синтез N-бензгидрил-1,2,3,4-тетрагидронафтелине-(1R)-1-амина



(E)-N-(3,4-дигидронафтелин-1(2H)-илиден)-1,1-дифенилметанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0031 г) и (S)-MONOPHOS (0,0018 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 23,0% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,2 мл/мин

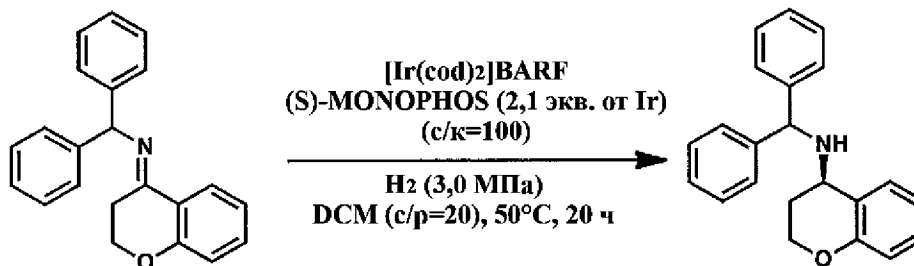
время удерживания: 5,5 мин (энантиомер-А), 8,1 мин (энантиомер-В)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,66-1,75 (m, 1H), 1,81-2,01 (m, 3H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 4H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,30-

7,36 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,49-7,53 (m, 2H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 33

Синтез N-бензгидрилхроман-(4R)-4-амина



(E)-N-(Хроман-4-илиден)-1,1-дифенилметанамин (0,075 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0031 г) и (S)-MONOPHOS (0,0018 г) помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями и пробирку устанавливали в автоклаве. Автоклав помещали в герметичный бокс и добавляли туда под атмосферой азота дихлорметан (1,5 мл). Автоклав герметизировали и вынимали из герметичного бокса, а реакционную систему 10 раз продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 20 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выпускали водород. Получение заявленного соединения подтверждали путем анализа реакционного раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и ^1H ЯМР (степень конверсии 100%, 16,1% ee).

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

колонка: CHIRALCEL OJ-RH (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

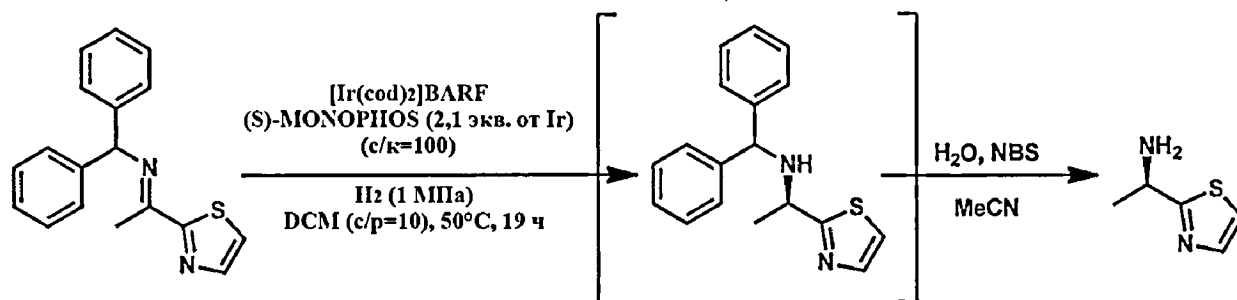
скорость потока: 1,2 мл/мин

время удерживания: 4,0 мин (энантиомер-A), 4,8 мин (энантиомер-B)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,90-1,98 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 3,76 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,36 (td, $J = 10,5, 3,0$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,87 (td, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,13 (td, $J = 7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H) (протоны, относящиеся NH, не определяли).

Сравнительный Пример 34

Синтез (1R)-1-(тиазол-2-ил)этанамин



(E)-1,1-Дифенил-N-(1-(тиазол-2-ил)этилиден)метанамин (2,00 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0870 г) и (S)-MONOPHOS (0,0540 г) помещали в автоклав (120 мл). Атмосферу выпускали из автоклава и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Давление автоклава восстанавливали до нормального давления и безводный дихлорметан (20 мл) для органического синтеза подавали в него с помощью давления аргона. Подавали в автоклав водород до увеличения давления на 0,1 МПа и давление восстанавливали до нормального давления. Процедуры в целом повторяли 10 раз. Подавали в автоклав водород до 1,10 МПа и перемешивали смесь при внутренней температуре 50°C в течение 19 ч. Эту смесь охлаждали до внутренней температуры примерно 20°C, выпускали водород и атмосферу заменяли аргоном (степень конверсии 100%, оптическая чистота 82,7% ee). Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли в него ацетонитрил (18 мл) и воду (2 мл). N-бромсукцинимид (1,83 г) добавляли туда при практически комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 7 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли на фракции с помощью 1 моль/л хлороводородной кислоты (10 мл) и этилацетата (20 мл) (органический слой (1) и водный слой (1)). Водный слой (1) доводили до pH 5 с помощью 5 моль/л водного раствора гидроксида натрия (примерно 3 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл) (органический слой (2) и водный слой (2)). Водный слой (2) разделяли на фракции с помощью 5 моль/л водного раствора гидроксида натрия (1 мл) и этилацетата (20 мл) (органический слой (3) и водный слой (3)). Органический слой (3) промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) (органический слой (4) и водный слой (4)). Органический слой (1) промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) (органический слой (5) и водный слой (5)). Водный слой (4) и водный слой (5) объединяли и экстрагировали этилацетатом (30 мл) (органический слой (6) и водный слой (6)). Органический слой (4), органический слой (5) и органический слой (6) объединяли и сушили над сульфатом магния. Сульфат магния удаляли путем фильтрации, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением заявленного соединения: коричневое масло, 0,61 г, выход 70,1%, ВЭЖХ нормализация по

площади 89,7%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

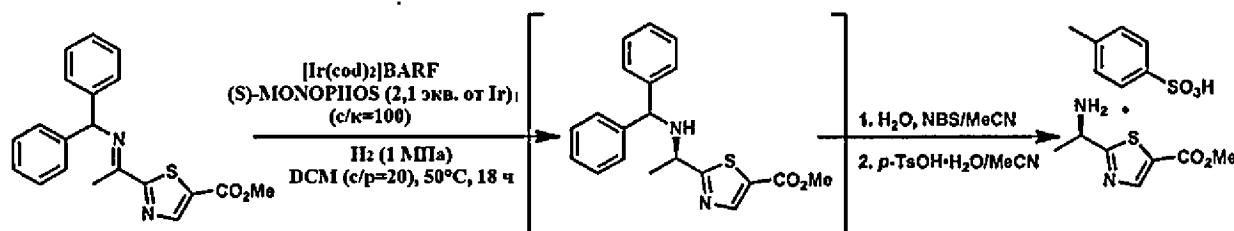
время удерживания: 2,4 мин (заявленное соединение)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,54 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 4,42 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 24,66, 49,65, 118,36, 142,38, 178,38.

Сравнительный Пример 35

Синтез (R)-метил-2-(1-аминоэтил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат p-толуолсульфоната



(E)-Метил-2-((1-бензгидрилимино)этил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (1,00 г), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0,0363 г) и (S)-MONOPHOS (0,0226 г) помещали в автоклав (120 мл). Атмосферу выпускали из автоклава и давление восстанавливали с помощью аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Давление автоклава восстанавливали до нормального давления и безводный дихлорметан (20 мл) для органического синтеза подавали в него с помощью давления аргона. Подавали в автоклав водород до увеличения давления на 0,1 МПа и давление восстанавливали до нормального давления. Процедуры в целом повторяли 10 раз. Подавали в автоклав водород до 1,0 МПа и перемешивали смесь при внутренней температуре 50°C в течение 18 ч. Эту смесь охлаждали до внутренней температуры примерно 20°C , выпускали водород и атмосферу заменяли аргоном (степень конверсии 100%, оптическая чистота 80,1% ee). Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и добавляли в него ацетонитрил (9 мл), воду (1 мл) и N-бромсукцинимид (0,61 г) при практически комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 23 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли на фракции с помощью воды (3 мл) и этилацетата (10 мл) (органический слой (1) и водный слой (1)). Водный слой (1)

разделяли на фракции с помощью 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия (3 мл) и этилацетата (15 мл) (органический слой (2) и водный слой (2)). Водный слой (2) разделяли на фракции с помощью 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия (1 мл) и этилацетата (10 мл) (органический слой (3) и водный слой (3)). Органический слой (2) и органический слой (3) объединяли и добавляли туда р-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,56 г). Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли туда ацетонитрил (10 мл) и перемешивали смесь при температуре близкой к комнатной температуре в течение 1 ч. Выкристаллизовавшееся вещество собирали путем фильтрации и промывали ацетонитрилом и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением заявленного соединения: бледный желтый порошок, 0,6412 г, выход 62,7%, ВЭЖХ нормализация по площади 100%, оптическая чистота 80,3% ee.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ нормализация по площади)

колонок: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 2,2 мин (заявленное соединение)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонок: CHIRALPAK IA (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/метанол для высокоэффективной жидкостной хроматографии/дистиллированная вода для высокоэффективной жидкостной хроматографии=80/15/5

скорость потока: 1,0 мл/мин

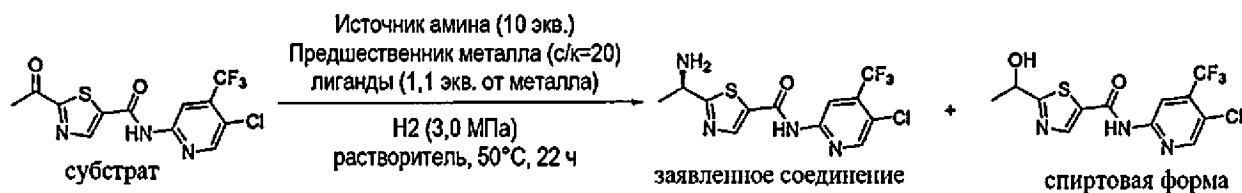
время удерживания: 4,5 мин (энантиомер-А), 5,7 мин (энантиомер-В)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,61 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,95 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,64 (шир. s, 3H).

¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 19,76, 20,74, 47,62, 52,79, 125,45, 128,04, 130,01, 137,73, 145,44, 147,56, 160,80, 172,89.

Примеры 163-368

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (субстрат, 0,0350 г), соли аммония (источник амина, 10 эквивалентов относительно субстрата), источника металла (0,05 эквивалента относительно субстрата) и лиганда (1,1 эквивалента относительно источника металла) взвешивали и помещали в пробирку для образца для автоклава с 24 отверстиями. Туда добавляли под атмосферой азота растворитель (1,5 мл) и атмосферу в автоклаве продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь при 50°C в течение 22 ч. После завершения реакции автоклав охлаждали и при этом выделялся газообразный водород. Селективность заявленного соединения (содержащего R-форму и S-форму) и энантиомерный избыток (ее) заявленного соединения (R-форма) вычисляли из данных ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблицах 16- 20. Структура лиганда, используемого выше, показана выше. В Примерах 348-355 и 359-361, (-)-CSA используют в количестве от 0,1 эквивалента относительно субстрата, как добавку.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 2,3 мин (заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)), 2,9 мин (спиртовая форма), 4,8 мин (субстрат)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: IA (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной

хроматографии/метанол/вода=80/15/5

скорость потока: 1,0 мл/мин

температура колонки: 40°C

время удерживания: 4,6 мин (субстрат), 5,8 мин (спиртовая форма), 11,6 мин (спиртовая форма), 16,2 мин (заявленное соединение (R-форма)), 24,2 мин (энантиомер (S-форма) заявленного соединения).

Таблица 16-1

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
163	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	42,1	26,1	5,4	S	92,1
164	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-Xylyl-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	49,7	20,5	4,2	S	94,5
165	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-DIPAMP	Ацетат аммония	MeOH	16,3	31,5	3,3	S	49,8
166	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Skewphos	Ацетат аммония	MeOH	63,7	25,1	1,0	S	76,1
167	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Ацетат аммония	MeOH	56,4	33,4	1,0	S	64,5
168	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)(S)-JOSIPHOS	Ацетат аммония	MeOH	70,0	17,5	1,4	S	90,8
169	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-iPr-DUPHOS	Ацетат аммония	MeOH	21,8	32,8	0,6	S	55,2
170	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ацетат аммония	MeOH	73,7	17,7	1,2	R	86,5
171	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Me-Ferrocene	Ацетат аммония	MeOH	45,4	48,0	10,4	S	49,4
172	[RhCl(cod)] ₂	(R)-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	41,7	19,7	4,2	S	94,2'
173	[RhCl(cod)] ₂	(R)-Xylyl-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	52,6	20,1	3,8	S	95,1
174	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-DIPAMP	Ацетат аммония	MeOH	23,4	30,8	4,1	S	62,6

Таблица 16-2

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
175	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Ацетат аммония	MeOH	62,3	26,5	0,6	S	74,3
176	[RhCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Ацетат аммония	MeOH	54,6	34,2	4,6	S	63,6
177	[RhCl(cod)] ₂	(R)(S)-JOSIPHOS	Ацетат аммония	MeOH	53,7	21,7	6,2	S	87,2
178	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-iPr-DUPHOS	Ацетат аммония	MeOH	14,5	23,9	3,0	R	43,3
179	[RhCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Ацетат аммония	MeOH	72,0	18,7	0,8	R	85,4
180	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-Me-Ferrocene	Ацетат аммония	MeOH	59,7	31,4	9,5	S	69,1
181	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-Xylyl-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	9,4	6,6	11,1	S	н/о
182	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-GHIRAPHOS	Салицилат аммония	MeOH	35,4	21,4	1,5	S	58,0
183	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-DIPAMP	Салицилат аммония	MeOH	24,1	26,5	8,2	S	39,3
184	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	54,4	15,1	6-3	R	76,6
185	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	MeOH	55,0	17,5	10,7	S	74,4
186	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	MeOH	41,3	8,7	9,2	S	86,4

Таблица 16-3

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
187	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-iPr-DUPHOS	Салицилат аммония	MeOH	14,9	24,4	10,3	S	28,6
188	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	MeOH	65,4	4,5	3,2	R	96,0
189	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Me-Ferrocene	Салицилат аммония	MeOH	32,8	34,8	11,5	S	41,0
190	[RhCl(cod)] ₂	(R)-Xylyl-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	11,6	6,5	25,7	S	н/о
191	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-CHIRAPHOS	Салицилат аммония	MeOH	27,3	28,7	9,3	S	40,1
192	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-DIPAMP	Салицилат аммония	MeOH	26,0	24,9	8,4	S	43,0
193	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	55,5	16,1	8,3	R	74,7
194	[RhCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	MeOH	54,1	18,7	21,6	S	71,3
195	[RhCl(cod)] ₂	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	MeOH	42,3	11,8	4,3	S	77,6
196	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-Ph-BPE	Салицилат аммония	MeOH	20,9	4,0	10,7	S	н/о
197	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-iPr-DUPHOS	Салицилат аммония	MeOH	16,9	25,5	9,7-	S	30,4
198	[RhCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	MeOH	67,0	4,6	7,5	R	95,9

Таблица 16-4

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
199	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-Me-Ferrocene	Салицилат аммония	MeOH	37,6	15,5	9,2	S	69,4
200	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ИПС	57,2	9,6	23,7	R	85,6
201	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	ИПС	45,2	4,2	8,2	S	93,9
202	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	ИПС	59,3	6,0	3,1	R	90,2
203	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Me-Ferrocene	Салицилат аммония	ИПС	21,1	9,9	10,6	S	63,5
204	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	TFE	7,0	3,5	6,9	R	78,7
205	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	TFE	6,4	20,7	4,4	S	19,1
206	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	TFE	5,2	2,8	0,4	R	60,2
207	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	72,8	2,2	8,0	S	97,4
208	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	64,1	2,3	19,0	S	98,6
209	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	75,4	1,2	13,9	S	100,0
210	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Me-Ferrocene	Салицилат аммония	ТГФ	72,3	4,1	22,6	S	97,0

Таблица 16-5

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ее	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
211	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	EtOAc	52,0	9,7	5,2	S	82,7
212	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	EtOAc	37,8	9,9	23,6	S	76,6
213	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	EtOAc	58,2	4,8	11,8	S	91,8
214	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Me- Ferrocene	Салицилат аммония	EtOAc	34,4	31,5	18,6	S	45,4
215	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	DCM	11,7	12,4	9,7	S	37,9
216	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Me- Ferrocene	Салицилат аммония	DCM	2,6	72,3	6,8	S	2,2
217	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	толуол	5,0	4,2	17,2	R	47,9
218	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	толуол	4,7	19,7	38,0	S	4,3
219	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHMfEPHOS	Салицилат аммония	толуол	5,6	5,7	30,8	R	31,9
220	[Rh(cod) ₂]OTf	(R,R)-Me- Ferrocene	Салицилат аммония	толуол	3,6	25,9	17,3	S	9,8
221	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	50,3	9,3	8,2	S	84,5
222	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-Xylyl- Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	50,2	21,5	1,1	S	70,0

Таблица 16-6

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
224	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J002-1	Салицилат аммония	MeOH	40,4	11,8	0,3	S	82,3
225	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J004-1	Салицилат аммония	MeOH	42,3	10,9	0,3	S	81,3
226	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J005-1	Салицилат аммония	MeOH	49,7	6,5	0,8	S	91,4
227	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J009-1	Салицилат аммония	MeOH	26,3	49,3	18,2	R	33,9
228	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J212-1	Салицилат аммония	MeOH	44,5	5,9	1,7	S	93,2
229	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-T001-1	Салицилат аммония	MeOH	54,1	13,9	2,5	R	81,8
230	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-W001-1	Салицилат аммония	MeOH	58,7	6,6	17,0	S	97,2
231	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M001-1	Салицилат аммония	MeOH	59,3	5,5	38,3	S	91,6
232	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M002-1	Салицилат аммония	MeOH	40,7	17,3	9,8	S	71,6
233	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	73,1	3,0	9,3	S	95,5
234	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-Xyl-yl-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	57,2	16,3	16,2	S	81,7
236	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J002-1	Салицилат аммония	ТГФ	72,1	2,8	44,5	S	92,4

Таблица 16-7

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ее	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
237	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J004-1	Салицилат аммония	ТГФ	32,1	1,9	65,6	S	100,0
238	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J005-1	Салицилат аммония	ТГФ	57,8	1,5	4,7	S	96,9
239	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J009-1	Салицилат аммония	ТГФ	53,3	19,7	47,9	S	69,6
240	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J212-1	Салицилат аммония	ТГФ	65,6	1,3	15,5	S	100,0
241	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-T001-1	Салицилат аммония	ТГФ	73,2	1,3	4,0	S	100,0
242	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-W001-1	Салицилат аммония	ТГФ	73,1	3,9	13,3	S	100,0
243	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M001-1	Салицилат аммония	ТГФ	73,9	0,7	7,7	S	100,0
244	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M002-1	Салицилат аммония	ТГФ	62,2	3,3	22,3	S	96,0

^{*}Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

^{**}Селективность (%) = 100 x заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Таблица 17-1

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
245	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	20,1	71,4	3,9	S	23,1
246	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-Xylyl-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	56,0	31,5	0,7	S	70,1
247	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-CHIRAPHOS	Ацетат аммония	MeOH	10,8	24,9	0,4	S	47,8
248	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-Skewphos	Ацетат аммония	MeOH	46,6	43,9	1,7	R	55,1
249	[Ir(cod) ₂]BARF	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Ацетат аммония	MeOH	57,8	35,5	1,0	S	68,3
250	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)(S)-JOSIPHOS	Ацетат аммония	MeOH	44,4	45,6	0,5	R	54,1
251	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-iPr-DUPHOS	Ацетат аммония	MeOH	27,0	47,1	0,7	R	43,3
252	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-PHANEPHOS	Ацетат аммония	MeOH	5,7	59,0	14,4	S	5,0
253	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-Me-Ferrocene	Ацетат аммония	MeOH	36,1	51,6	2,5	R	45,6
254	[IrCl(cod)] ₂	(R)-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	20,2	66,0	6,9	S	24,0
255	[IrCl(cod)] ₂	(R)-Xylyl-BINAP	Ацетат аммония	MeOH	29,8	44,1	4,0	S	45,2

Таблица 17-2

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
256	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-CHIRAPHOS	Ацетат аммония	MeOH	30,7	52,4	1,7	R	37,5
257	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-DIPAMP	Ацетат аммония	MeOH	52,0	35,1	1,0	R	64,0
258	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Ацетат аммония	MeOH	49,2	41,6	1,8	R	57,4
259	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Ацетат аммония	MeOH	60,2	32,2	2,6	S	71,7
260	[IrCl(cod)] ₂	(R)(S)-JOSIPHOS	Ацетат аммония	MeOH	28,8	58,6	1,3	R	34,7
261	[IrCl(cod)] ₂	(R)-iPr-PHOX	Ацетат аммония	MeOH	3,8	48,9	2,4	S	3,1
262	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-iPr-DUPHOS	Ацетат аммония	MeOH	32,8	44,5	1,4	R	51,2
263	[IrCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Ацетат аммония	MeOH	27,3	64,5	2,0	S	29,2
264	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Me-Ferrocene	Ацетат аммония	MeOH	39,1	49,3	0,2	S	46,2
265	[IrCl(cod)] ₂	(R)-MONOPHOS	Ацетат аммония	MeOH	3,5	55,5	0,9	S	2,3
266	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	25,4	35,3	0,4	S	39,5

Таблица 17-3

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
267	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-Xylyl-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	35,1	24,4	0,2	R	58,7
268	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-CHIRAPHOS	Салицилат аммония	MeOH	29,2	33,2	1,4	R	45,7
269	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-DIPAMP	Салицилат аммония	MeOH	38,5	13,1	1,1	R	75,9
270	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	36,0	15,5	0,1	S	70,2
271	[Ir(cod) ₂]BARF	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	MeOH	36,2	16,8	0,6	S	68,0
272	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	MeOH	51,9	13,8	1,1	R	81,3
273	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-iPr-PHOX	Салицилат аммония	MeOH	4,3	9,0	1,4	R	23,9
274	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-iPr-DUPHOS	Салицилат аммония	MeOH	25,1	35,2	1,0	S	41,0
275	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	MeOH	14,6	24,0	0,8	S	36,6
276	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-Me-Ferrocene	Салицилат аммония	MeOH	38,0	19,7	0,4	S	69,2
277	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-MONOPHOS	Салицилат аммония	MeOH	38,0	18,1	0,5	S	68,4

Таблица 17-4

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
278	[IrCl(cod)] ₂	(R)-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	49,7	15,5	8,2	S	78,0
279	[IrCl(cod)] ₂	(R)-Xylyl-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	20,4	40,7	0,9	S	29,8
280	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-CHIRAPHOS	Салицилат аммония	MeOH	11,8	16,8	3,0	S	41,2
281.	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-DIPAMP	Салицилат аммония	MeOH	20,0	13,4	2,4	S	60,9
282	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	64,5	9,6	22,6	R	89,1
283	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	MeOH	62,6	10,7	32,1	S	87,0
284	[IrCl(cod)] ₂	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	MeOH	36,3	28,8	2,0	S	55,2
285	[IrCl(cod)] ₂	(R)-iPr-PHOX	Салицилат аммония	MeOH	36,4	10,6	4,4	S	72,1
286	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-iPr-DUPHOS	Салицилат аммония	MeOH	21,6	27,0	9,5	S	44,6
237	[IrCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	MeOH	18,5	11,9	8,9	S	64,3
288	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Me-Ferrocene	Салицилат аммония	MeOH	39,9	12,2	2,3	S	82,4

Таблица 17-5

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
289	[IrCl(cod)] ₂	(R)-MONOPHOS	Салицилат аммония	MeOH	8,3	13,0	9,9	S	37,4
290	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	51,0	14,9	0,1	R	16,6
291	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	MeOH	63,6	10,9	16,1	S	86,5
292	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xylyl- SKEWPHOS	Салицилат аммония	MeOH	61,4	10,7	3,1	S	86,2
293	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ИПС	66,4	5,4	74,6	R	92,6
294	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	67,9	2,8	87,4	S	96,3
295	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xylyl- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	64,3	3,9	27,0	S	94,7
296	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	70,8	4,4	35,4	R	93,8
297	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	73,6	3,6	59,9	S	96,0
298	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xylyl- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	53,0	7,2	19,2	S	86,7
299	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	DCM/ MeOH =2/1	70,3	5,9	7,0	R	93,3

Таблица 17-6

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
300	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	DCM/MeOH =2/1	61,7	5,5	14,9	S	92,2
301	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xylyl-SKEWPHOS	Салицилат аммония	DCM/MeOH =2/1	46,1	7,8	1,0	S	84,7
302	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	толуол/ MeOH=2/1	33,1	3,0	23,9	R	н/о
303	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	толуол/ MeOH=2/1	35,0	1,8	43,5	S	96,0
304	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xylyl-SKEWPHOS	Салицилат аммония	толуол/ MeOH=2/1	31,3	4,0	6,2	S	88,2
305	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	TFE	11,0	26,5	6,4	S	26,6
306	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	TFE	6,5	38,1	4,5	S	11,6
307	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	70,0	2,0	75,9	S	97,8
308	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PMP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	63,9	1,9	71,6	S	96,8
309	[IrCl(cod)] ₂	((S,S)-PDA-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	43,8	5,2	35,0	R	89,1
310	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	68,1	1:9	78,3	S	98,1

Таблица 17-7

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%)*	Спиртовая форма. (%)	% ее	Стереохимия	Селективность (%)**
311	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(S,S)-PMP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	62,1	1,8	73,0	S	96,9
312	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	((S,S)-PDA-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	32,0	5,5	29,9	R	84,2
313	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J002-1	Салицилат аммония	ИПС	6,6	7,7	11,6	R	39,1
314	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J003-1	Салицилат аммония	ИПС	6,6	7,9	2,1	R	36,5
315	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J004-1	Салицилат аммония	ИПС	37,5	3,9	3,7	R	90,3
316	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J009-1	Салицилат аммония	ИПС	9,2	11,1	0,0	R	61,3
317	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J502-1	Салицилат аммония	ИПС	3,6	14,0	0,0	R	8,3
318	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J005-1	Салицилат аммония	ИПС	52,8	3,3	39,6	R	94,7
319	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J006-1	Салицилат аммония	ИПС	9,7	4,9	0,6	R	60,7
320	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J007-1	Салицилат аммония	ИПС	26,1	5,5	0,2	R	82,2
321	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	SL-J011-1	Салицилат аммония	ИПС	5,5	8,2	0,3	S	31,7

Таблица 17-8

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
322	[IrCl(cod)] ₂	SL-J212-1	Салицилат аммония	ИПС	4,6	9,0	2,0	S	26,4
323	[IrCl(cod)] ₂	SL-J202-1	Салицилат аммония	ИПС	8,7	6,1	0,8	S	69,6
324	[IrCl(cod)] ₂	SL-J013-1	Салицилат аммония	ИПС	7,9	7,9	1,8	S	47,0
325	[IrCl(cod)] ₂	SL-J216-1	Салицилат аммония	ИПС	37,4	3,9	1,4	S	90,5
326	[IrCl(cod)] ₂	SL-J210-1	Салицилат аммония	ИПС	2,2	7,8	3,9	S	21,7
327	[IrCl(cod)] ₂	SL-J203-2	Салицилат аммония	ИПС	9,0	8,1	2,2	S	37,5
328	[IrCl(cod)] ₂	R-Bophoz	Салицилат аммония	ИПС	36,1	5,1	2,7	S	89,0

^{*}Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

^{**}Селективность (%) = 100 x заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Таблица 18-1

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ее	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
329	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ИПС	42,5	11,4	2,6	R	78,2
330	[Ir(cod) ₂]BARF	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	0,3	55,0	4,3	S	83,2
331	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ИПС	0,3	63,8	67,8	R	94,7
332	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	0,3	70,8	80,1	S	97,9
333	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ИПС	0,3	8,7	5,5	S	58,1
334	[RhCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	0,5	71,0	32,1	S	83,4
335	[RhCl(cod)] ₂ OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ИПС	0,2	49,2	4,7	R	88,6
336	[RhCl(cod)] ₂ OTf	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	0,3	58,1	24,7	S	81,3
337	[Ir(cod) ₂]BARF	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	0,2	73,8	35,1	R	93,4
338	[Ir(cod) ₂]BARF	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	0,2	76,8	38,9	S	95,9
339	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	0,2	74,1	35,4	R	92,3

Таблица 18-2

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ее	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
340	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	0,2	77,0	62,1	S	95,6
341	[RhCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	0,1	72,4	7,4	S	96,1
342	[RhCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	0,2	77,0	22,0	S	96,8
343	[RhCl(cod)] ₂ OTf	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	0,2	75,4	1,6	S	96,7
344	[RhCl(cod)] ₂ OTf	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	0,2	76,7	2,4	S	96,2

^{*}Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

^{**}Селективность (%) = 100 x заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Таблица 19-1

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	добавка	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
345	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	—	52,6	2,8	4,0	R	96,5
346	Pd(OAc) ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	—	11,9	3,7	1,1	S	н/о
347	Pd(OAc) ₂	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	MeOH	—	28,5	2,6	1,2	S	97,1
348	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 0,1 экв.	50,3	2,2	10,8	S	н/о
349	Pd(OAc) ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 0,1 экв.	12,9	4,3	25,2	S	н/о
350	Pd(OAc) ₂	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 0,1 экв.	20,7	3,7	18,4	S	н/о
351	Pd(OAc) ₂	(R)- PHANEPHOS	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 0,1 экв.	8,7	3,8	10,4	R	н/о
352	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 1,0 экв.	41,5	1,8	12,5	R	н/о
353	Pd(OAc) ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 1,0 экв.	40,7	2,5	9,5	R	н/о
354	Pd(OAc) ₂	(R)(S)-JOSIPHOS	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 1,0 экв.	10,8	2,8	15,2	R	н/о
355	Pd(OAc) ₂	(R)- PHANEPHOS	Салицилат аммония	MeOH	(-)-CSA 1,0 экв.	44,3	1,8	12,7	R	н/о

Таблица 19-2

Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	добавка	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ee	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
356	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Салицилат аммония	ТГФ	—	16,0	0,4	7,1	S	н/о
357	Pd(OAc) ₂	(R,R)-Skewphos	Салицилат аммония	ТГФ	—	3,9	0,7	2,8	S	н/о
358	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	—	19,7	0,3	2,4	S	н/о
359	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Салицилат аммония	ТГФ	(-)-CSA 0,1 экв.	27,9	0,4	22,5	S	н/о
360	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	(-)-CSA 0,1 экв.	38,7	0,2	22,9	S	н/о
361	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Салицилат аммония	ТГФ	(-)-CSA 0,1 экв.	13,8	0,3	34,5	R	н/о

^{*}Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

^{**}Селективность (%) = 100 x заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Таблица 20

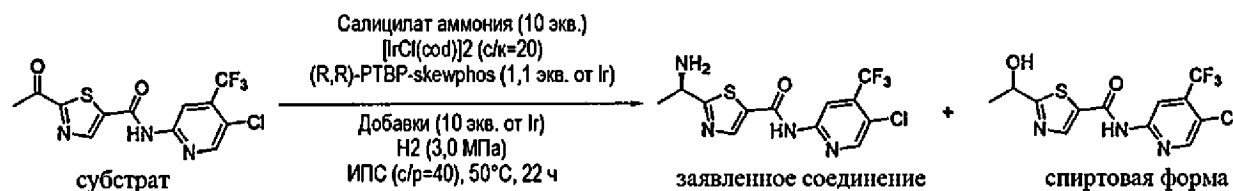
Пример	Источник металла	Лиганд	Источник амина	Растворитель	Заявленное соединение (%) [*]	Спиртовая форма. (%)	% ее	Стереохимия	Селективность (%) ^{**}
362	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-PTBP-SKEWPHOS	Салицилат аммония	ИПС	68,1	2,5	77,5	R	98,2
363	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-PTBP-SKEWPHOS	Карбонат аммония	ИПС	40,5	45,3	32,5	R	44,7
364	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-PTBP-SKEWPHOS	Формиат аммония	ИПС	27,0	71,5	6,8	R	25,9
365	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-PTBP-SKEWPHOS	Трифторацетат аммония	ИПС	20,4	45,6	26,8	R	27,8
366	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-PTBP-SKEWPHOS	Бензоат аммония	ИПС	31,0	34,7	63,3	R	41,8
367	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-PTBP-SKEWPHOS	MeO-салицилат аммония	ИПС	21,9	26, 6	43,3	R	42,0
368	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-PTBP-SKEWPHOS	Никотинат аммония	ИПС	36,0	10,4	22,2	R	76,0

^{*}Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

^{**}Селективность (%) = 100 x заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Примеры 369-380

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Реакцию проводили так же, как в Примерах 163-368, за исключением того, что салицилат аммония (0,155 г) использовали в качестве источника амина, $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,0017 г) использовали как источник металла, (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0037 г) использовали как лиганд и ИПС (1,4 мл) использовали в качестве растворителя, и добавку (10 эквивалентов относительно иридиевого катализатора) добавляли в тестовую пробирку для автоклава с 24 отверстиями. Селективность заявленного соединения (содержащего R-форму и S-форму) и энантиомерный избыток заявленного соединения (R-форма) вычисляли по данным ВЭЖХ в тех же условиях, как в Примерах 163-368. Результаты представлены в Таблице 21.

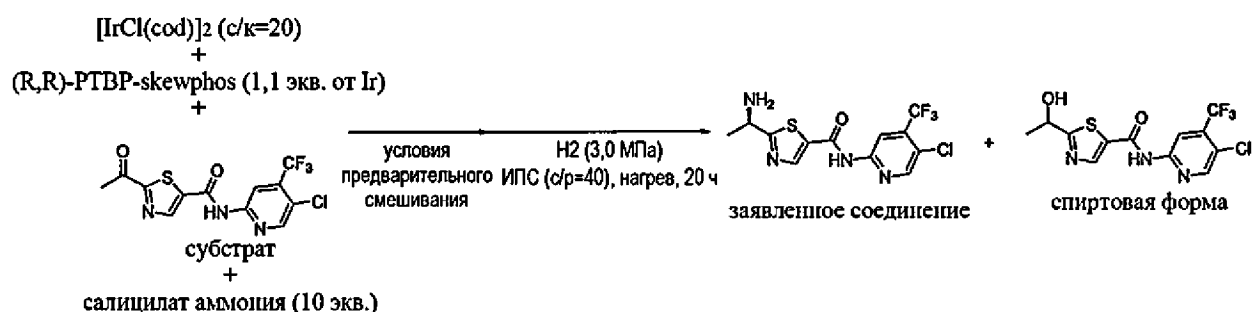
Пример	Добавка	Заявленное соединение (%)*	Спиртовая форма, (%)	% ee	Селективность (%)**
369	NH ₄ Cl	65,3	1,8	65,1	98,2
370	NH ₄ Br	67,4	1,6	64,2	37,9
371	BnEt ₃ NCl	66,6	1,6	66,2	98,4
372	Et ₄ NBr	66,9	1,8	61,0	97,7
373	Et ₄ NI	63,9	1,6	64,5	98,1
374	LiCl	66,2	1,8	62,3	98,2
375	LiBr·H ₂ O	68*6	1,9	58,0	97,5
376	LiI	66,3	1,9	65,5	97,8
377	NaBr	66,0	1,7	60,8	98,0
378	NaI	63,3	2,1	61,1	96,5
379	KCl	66,3	2,0	63,2	97,9
380	KBr	66,3	1,7	65,2	98,3

*Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

**Селективность (%) = 100 x заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Примеры 381-385

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (субстрат, 0,100 г), салицилата аммония (0,444 г), [IrCl(cod)]₂ (0,0048 г) и (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0105 г) взвешивали и помещали в автоклав (120 мл). Атмосферу

выпускали из автоклава и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли пять раз. Под атмосферой аргона туда добавляли безводный изопропиловый спирт (4,0 мл) с помощью шприца и перемешивали смесь при заданных условиях перемешивания (температура и время). После завершения перемешивания атмосферу в автоклаве продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при заданной температуре в течение 20 ч. По завершении реакции автоклав охлаждали, и при этом выделялся газообразный водород. Энантиомерный избыток заявленного соединения (R-форма) вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 22. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 163-368.

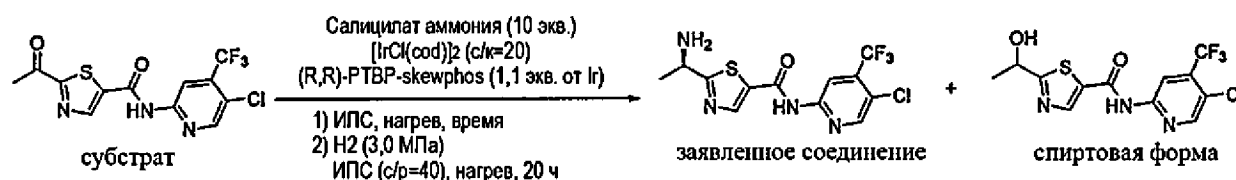
Таблица 22

Пример	Условия смешивания	Температура гидрирования	ВЭЖХ площадь (%)		% ee
			Заявленное соединение (%)*	Спиртовая форма (%)	
381	50 °C, 5 ч	50 °C	55,5	9,6	71,3
382	50 °C, 1 ч	50 °C	68,3	6,7	64,9
383	50 °C, 2 ч	50 °C	60,1	7,7	82,1
384	30 °C, 5 ч	50 °C	71,3	3,5	36,8
385	30 °C, 5 ч	30 °C	27,5	2,0	24,3

*Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

Примеры 386-400

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Количество каждого используемого реагента было следующим: 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,100 г), салицилат аммония (0,444 г), [IrCl(cod)]₂ (0,0048 г) и (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0105 г). Реагенты, отмеченные знаком ○ в Таблице 23, помещали в колбу Шленка (10 мл). Отдельно, реагенты, отмеченные знаком ● (когда используются), помещали в другую колбу Шленка (10 мл). В каждую колбу Шленка,

содержащую реагенты, добавляли изопропиловый спирт под атмосферой аргона, и каждую смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени для получения реакционных растворов. Реагенты, не помеченные знаком ○ или ● в таблице, помещали в автоклав (120 мл), атмосферу в автоклаве заменяли аргоном и подавали в него реакционные растворы, предварительно нагретые при перемешивании. Атмосферу в автоклаве продували водородом и подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при заданной температуре в течение 20 ч. После завершения реакции автоклав охлаждали, и при этом выделялся газообразный водород. Энантиомерный избыток заявленного соединения (R-форма) вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 23. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 163-368. Специальные операции описаны в примечании к Таблице 23.

Таблица 23-1

Пример	Предварительное смешивание					Температура гидрирования	ВЭЖХ площадь%		% ee
	субстрат	Салицилат аммония (AS)	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	лиганд	Темп., время		Заявленное соединение *	Спиртовая форма	
386	○	○			50°C, 5ч	50°C	60,6	4,0	22,0
387	○		○	○	50°C, 5ч	50°C	59,9	3,3	17,8
388		○	○	○	50°C, 5ч	50°C	69,0	3,6	39,4
389	○	○	○	○	50°C, 5ч	50°C	55,5	9,6	71,3
390	○	○	○	○	50°C, 1ч	50°C	68,3	6,7	64,9
391	○	○	○	○	50°C, 2ч	50°C	60,1	7,7	82,1
392	○	○	○	○	50°C, 2ч	50°C	61,3	9,5	63,7
393	○	○	○	○	50°C, 2ч	50°C	54,5	9,2	77,5
394 ¹⁾			○	○	50°C, 2ч	50°C	68,3	3,4	20,2
				(+ AS 10 экв.)					
395 ²⁾			○	(+ субстрат (2 экв.),	50°C, 2ч	50°C	60,7	3,5	23,1
				AS (10 экв.))					

Таблица 23-2

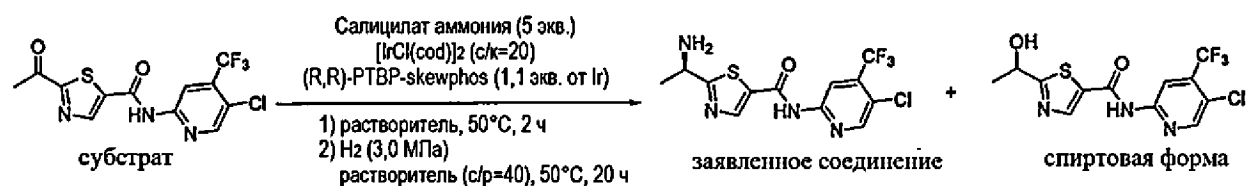
Пример	Предварительное смешивание					Температура гидрирования	ВЭЖХ площадь%		% ее
	субстрат	Салицилат аммония (AS)	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	лиганд	Темп., время		Заявленное соединение *	Спиртовая форма	
396 ³⁾	○	○	●	●(+ субстрат (2 экв.),	50°C, 2ч	50°C	55,0	2,8	47,2
				AS (10 экв.))					
397 ⁴⁾	○	○	●	● (комн. темп.)	50°C, 2ч	50°C	58,2	3,9	48,0
398	○	○	○	○	30°C, 5ч	50°C	71,3	3,5	36,8
399	○	○	○	○	50°C, 2ч	30°C	49,6	16,7	81,9
400	○	○	○	○	30°C, 5ч	30°C	27,5	2,0	24,3

*Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

- 1) Салицилат аммония (10 экв. относительно иридиевого катализатора) перемешивали вместе с $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ и (R,R)-PTBP-Skewphos (1,1 экв. относительно иридиевого катализатора)
- 2) Субстрат (2 экв. относительно иридиевого катализатора) и салицилат аммония ((10 экв. относительно иридиевого катализатора) перемешивали вместе с $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ и (R,R)-PTBP-Skewphos
- 3) Раствор субстрата и салицилата аммония в изопропиловом спирте и раствор $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$, (R,R)-PTBP-Skewphos и субстрата (2 экв. относительно иридиевого катализатора) и салицилата аммония (10 экв. относительно иридиевого катализатора) в изопропиловом спирте по отдельности помещали в колбы Шленка и каждую смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч
- 4) Раствор субстрата и салицилата аммония в изопропиловом спирте перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ и (R,R)-PTBP-Skewphos перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч

Примеры 401-412

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Реакцию проводили так же, как в Примерах 381-385, за исключением того, что салицилат аммония использовали в количестве от 5 эквивалентов (0,222 г) относительно субстрата, и растворитель, показанный в Таблице 24, использовали в виде безводного растворителя, используемого после извлечения под атмосферой аргона. Селективность заявленного соединения (содержит R-форму и S-форму) и энантиомерный избыток заявленного соединения (R-форма) вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24

Пример	Растворитель	Количественный выход (%)		Селективность**	% ee
		Заявленное соединение *	Спиртовая форма		
401	ИПС (10 экв. AS)	56	10	85,0	68,9
402	ИПС (5 экв. AS)	51	28	65,0	79,6
403	ИПС (2 экв. AS)	39	49	44,0	52,4
404	ТГФ	74	10	88,0	74,4
405	MeOH	44	23	66,0	10,7
406	EtOH	60	16	79,0	27,9
407	ИПС/толуол = 10/1	46	27	63,0	74,9
408	ИПС/толуол = 1/1	56	20	74,0	84,4
409	ТГФ/толуол = 10/1	71	9	89,0	73,3
410	ТГФ/толуол = 1/1	69	19	78,0	45,9
411	ИПС/H ₂ O = 10/1	7	31	18,0	13,1
412	ТГФ/H ₂ O = 10/1	11	32	26,0	9,7

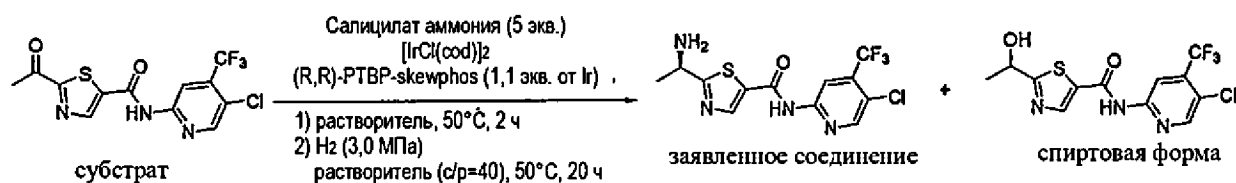
*Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

**Селективность (%) = 100 x заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

AS – силикат аммония

Примеры 413-415

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Реакцию проводили так же, как в Примерах 401-412, за исключением того, что отношение с/к $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ составляло 50 или 100. Результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25

Пример	Растворитель	$[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ с/к	Количественный выход (%)		Отношение амин**	% ee
			Заявленное соединение *	Спиртовая форма		
413	ИПС	50	64	9	0,88	37,4
414	ТГФ	50	74	9	0,89	71,2
415 ¹⁾	ТГФ	100	80	5	0,94	67,1

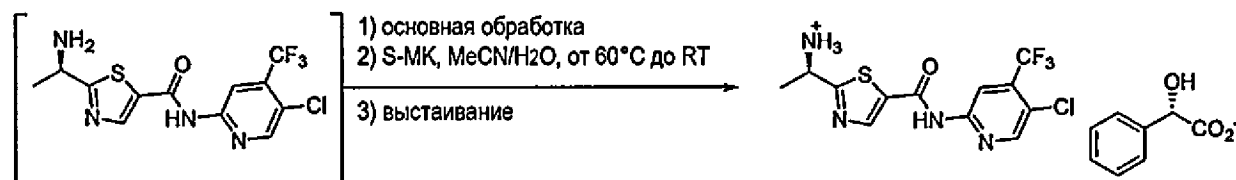
1) Использовали субстрат (0,300 г) и салицилат аммония (0,600 г)

* Заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)

** Отношение амина = заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Пример 416

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата

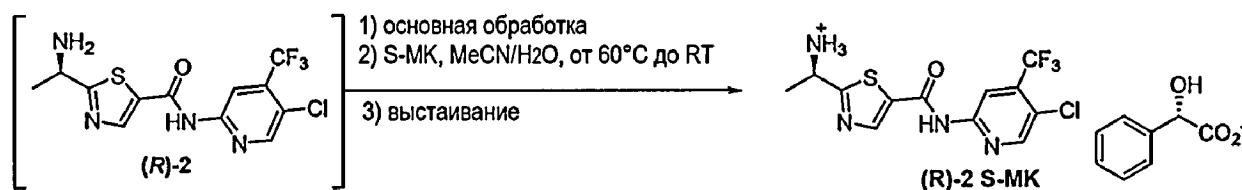


Раствор реакции гидрирования, содержащий 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (2,82 ммоль, 59,6% ee), концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли на фракции с помощью смеси растворителей (30 мл) толуол/этилацетат=1/1 и водного раствора триэтиламина (полученного путем растворения триэтиламина (5,26 мл) в воде (40 мл)). Органический слой

отделяли, а водный слой дважды промывали смесью растворителей (30 мл) толуол/этилацетат=1/1. Три органических слоя объединяли и промывали водным раствором триэтиламина (полученного путем растворения триэтиламина (0,478 мл) в воде (40 мл)). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В остатке проводили замену растворителя на ацетонитрил, в остаток добавляли ацетонитрил (27,8 мл) и воду (0,96 мл) и остаток растворяли при нагревании при 60°C. Туда добавляли (S)-миндальную кислоту (0,399 г) при 60°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы выдерживали при комнатной температуре в течение 3 ч. Кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (4,0 мл) и сушили в течение ночи при пониженном давлении при 50°C с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата (93,4 ВЭЖХ площадь % и 98,9% de). В полученные влажные кристаллы добавляли ацетонитрил (72 мл) и эту смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин и снова охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (18 мл) и сушили в течение ночи при пониженном давлении при 50°C с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата (1,01 г). Выход 77 %, 94,4% de.

Пример 417

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата

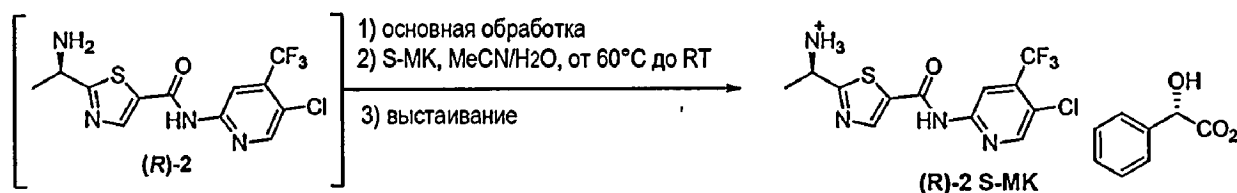


Раствор реакции гидрирования, содержащий 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (2,21 ммоль, 80,5% ee), концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли на фракции с помощью смеси растворителей (30 мл) толуол/этилацетат=1/1 и водного раствора триэтиламина (полученного путем растворения триэтиламина (5,38 мл) в воде (40 мл)). Органический слой отделяли, а водный слой дважды промывали смесью растворителей (30 мл) толуол/этилацетат=1/1. Три органических слоя объединяли, сушили над сульфатом натрия и

концентрировали при пониженном давлении. В остатке проводили замену растворителя на ацетонитрил, в остаток добавляли ацетонитрил (22,1 мл) и воду (0,76 мл) и остаток растворяли при нагревании при 60°C. Туда добавляли (S)-миндальную кислоту (0,361 г) при 60°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы выдерживали при комнатной температуре в течение 3 ч. Кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (4,0 мл) и сушили в течение ночи при пониженном давлении при 50°C с получением (R)-2-(1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата (93,4 ВЭЖХ площадь % и 98,9% de). В полученные влажные кристаллы добавляли ацетонитрил (72 мл) и эту смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин и снова охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (18 мл) и сушили в течение ночи при пониженном давлении при 50°C с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата (0,87 г). Выход 79 %, 97,1% de.

Пример 418

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата

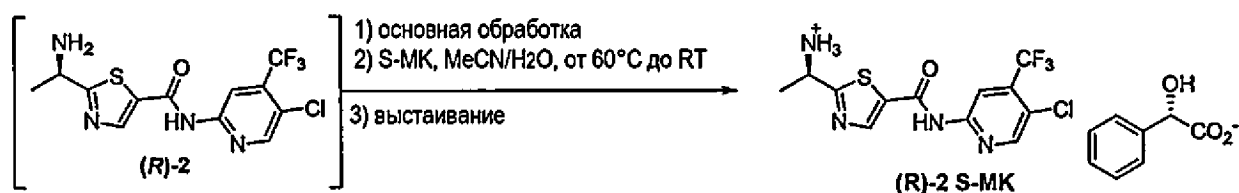


Раствор реакции гидрирования, содержащий 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (2,79 ммоль, 63,6% ee), концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли на фракции с помощью смеси растворителей (30 мл) толуол/этилацетат=1/1 и 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия (40 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дважды промывали смесью растворителей (30 мл) толуол/этилацетат=1/1. Три органических слоя объединяли и промывали 0,1 моль/л водного раствора гидроксида натрия (40 мл). Три органических слоя объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В остатке проводили замену растворителя на ацетонитрил, в остаток добавляли ацетонитрил (22,2 мл) и воды (0,77 мл) и остаток растворяли при нагревании при 60°C. Туда добавляли

(S)-миндальную кислоту (0,327 г) при 60°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (4,0 мл) и сушили в течение ночи при пониженном давлении при 50°C с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (S)-манделата (0,81 г). Выход 57 %, 96,0% de.

Пример 419

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (S)-манделата

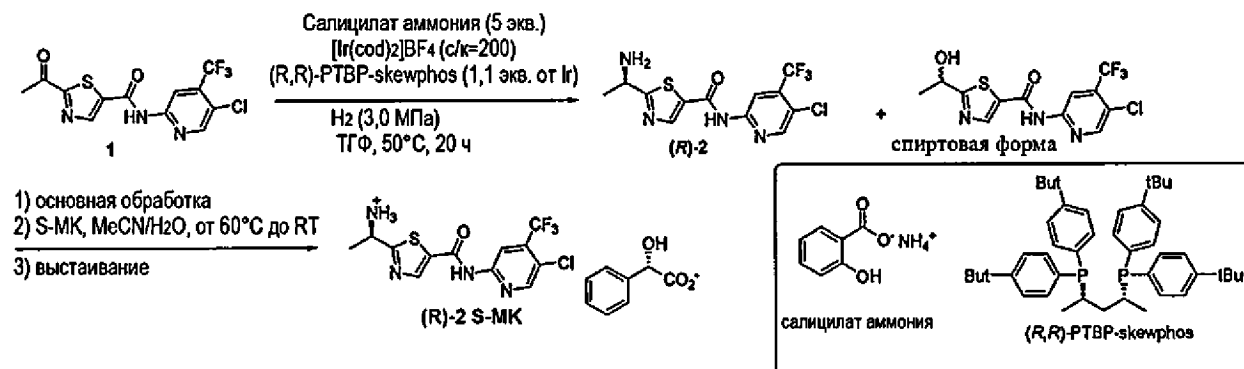


Раствор реакции гидрирования, содержащий 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (2,94 ммоль, 64,6% ee) концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли на фракции с помощью смеси растворителей (30 мл) of толуол/этилацетат=1/1 и 0,5 моль/л водного раствора гидроксида натрия (80 мл). Органический слой отделяли, и водный слой дважды промывали смесью растворителей (30 мл) of толуол/этилацетат=1/1. Три органических слоя объединяли, и промывали 0,05 моль/л водного раствора гидроксида натрия (80 мл). Три органических слоя объединяли, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. В остатке проводили замену растворителя на ацетонитрил, в остаток добавляли ацетонитрил (27,9 мл) и воды (0,96 мл), и остаток растворяли при нагревании при 60°C. (S)-Миндальн кислот (0,415 г) туда добавляли при 60°C, и эту смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (4,0 мл), и сушили в течение ночи при пониженном давлении при 50°C с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (S)-манделат (1,04 г). выход 70 %, 95,3% de.

Пример 420

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-

карбоксамида (S)-манделата



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (3,50 г), салицилат аммония (7,76 г), [Ir(cod)₂]BF₄ (0,0248 г) и (R,R)-PTBP-skewphos (0,0366 г) помещали в колбу Шленка (200 мл). Атмосферу из колбы Шленка отсасывали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры повторяли в целом пять раз. Под атмосферой аргона туда добавляли сверхбезводный ТГФ (120 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания реакционный раствор подавали в автоклав (300 мл) под атмосферой аргона. Внутреннюю поверхность колбы Шленка промывали ТГФ (20 мл) и смыв тоже подавали в автоклав. Атмосферу в автоклаве продували водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции автоклав охлаждали, и при этом выделялся газообразный водород. Выходы 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и спиртовой формы и энантиомерный избыток 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида вычисляли по данным ВЭЖХ. Получение 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (выход 81%, 85% ee) и спиртовой формы (2%) подтверждали. Туда добавляли толуол (10 мл) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли смесь растворителей (80 мл) толуол/этилацетат=1/1 и водный раствор аммиака (раствор (80 мл) получали путем растворения 25% водного раствора аммиака (7,49 г) в воде) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Органический слой отделяли, а водный слой дважды промывали смесью растворителей (20 мл) толуол/этилацетат=1/1. Три органических слоя объединяли и промывали водным раствором аммиака (раствор (80 мл) получали путем растворения 25% водного раствора аммиака (0,68 г) в воде). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. В остатке проводили замену растворителя на ацетонитрил, в остаток добавляли ацетонитрил (84 мл) и

воды (2,9 мл) и остаток растворяли при нагревании при 60°C. Туда добавляли (S)-миндальную кислоту (1,39 г) при 60°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (11,6 мл) и сушили при пониженном давлении при 50°C в течение 3 ч с получением (R)-2-(1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата (93,4 ВЭЖХ площадь %, 98,9% de). В полученные влажные кристаллы добавляли ацетонитрил (72 мл) и эту смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин и снова охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша, промывали ацетонитрилом (18 мл) и сушили в течение ночи при пониженном давлении при 50°C с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата (3,46 г). Выход 69%, 99,8% de.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,025 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

время удерживания: 2,3 мин (заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)), 2,9 мин (спиртовая форма), 4,8 мин (субстрат)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: IA (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/метанол/воды=80/15/5

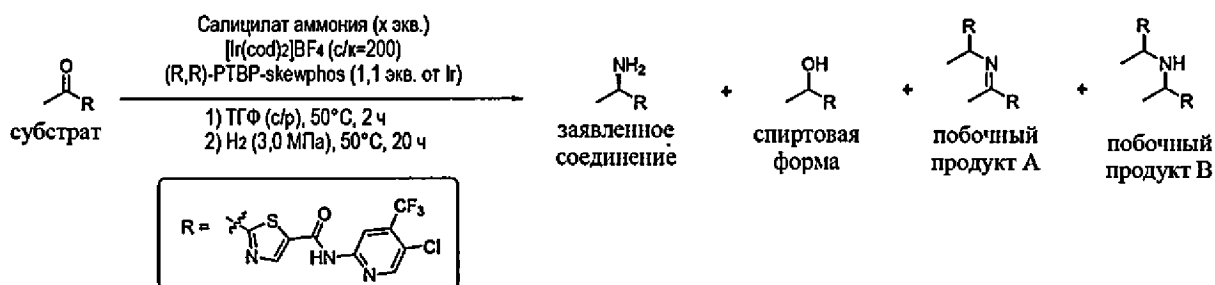
скорость потока: 1,0 мл/мин

температура колонки: 40°C

время удерживания: 4,6 мин (субстрат), 5,8 мин (спиртовая форма), 11,6 мин (спиртовая форма), 16,2 мин (заявленное соединение (R-форма)), 24,2 мин (энантиомер (S-форма) заявленного соединения).

Примеры 421-428

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония, $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0,0028 г) и (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0042 г) взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Тестовую пробирку помещали в устройство. Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры повторяли в целом пять раз. Под атмосферой аргона туда с помощью шприца добавляли сверхбезводный ТГФ и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували водородом. Водород подавали в устройство до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 27.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза А: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,010 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=6/4

подвижная фаза В: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,010 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

программа градиента:

	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0,00 мин	100 %	0 %
8,00 мин	100 %	0 %
10,00 мин	0 %	100 %
25,00 мин	0 %	100 %
25,01 мин	100 %	0 %
35,00 мин	100 %	0 %

время удерживания: 2,2 мин (заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)), 3,6 мин (спиртовая форма), 7,0 мин (субстрат), 19,8 мин (побочный продукт В)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колодка: ІА (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/метанол/воды=80/15/5

скорость потока: 1,0 мл/мин

температура колонки: 40°C

время удерживания: 4,6 мин (субстрат), 5,8 мин (спиртовая форма), 11,6 мин (спиртовая форма), 16,2 мин (заявленное соединение (R-форма)), 24,2 мин (энантиомер (S-форма) заявленного соединения).

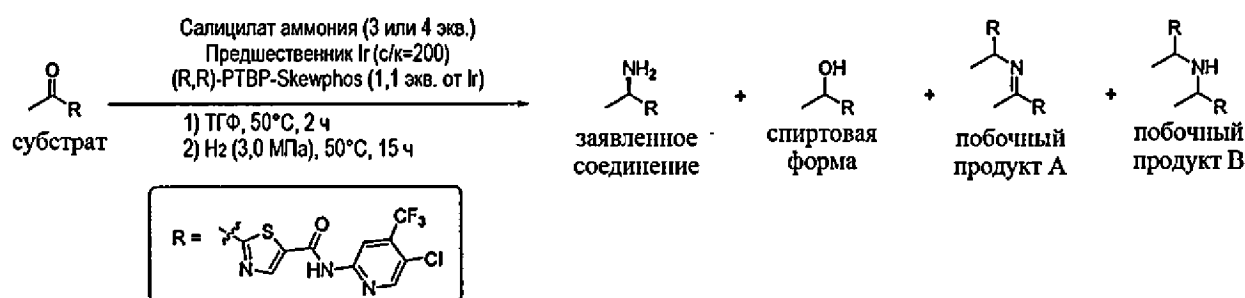
Пример	Кол-во AS	с/р	Количественный анализ ВЭЖХ (%)						Общий выход	Отношение амина*
			Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт В	Побочный продукт А		
			выход	% ее	выход	выход	выход	выход		
421	1,2	20	67	83,6	12	1	0	8	96	0,85
422	2,0	20	80	73,6	7	0	0	4	95	0,92
423	3,0	20	83	81,9	5	0	0	2	92	0,94
424	4,0	20	84	87,2	4	0	0	1	90	0,95
425	1,2	10	66	77,9	14	1	0	4	89	0,83
426	2,0	10	71	80,9	9	1	0	2	85	0,89
427	3,0	10	74	80,7	6	1	0	1	83	0,93
428	4,0	10	71	76,7	4	1	0	3	82	0,95

* Отношение амина = заявленное соединение (R-форма + S-форма)/ (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

AS – салицилат аммония

Примеры 429-442

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (субстрат, 0,400 г), салицилата аммония, предшественника иридия (0,005 эквивалента относительно субстрата) и (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0042 г) взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Тестовую пробирку помещали в устройство. Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры повторяли в целом пять раз. Под

атмосферой аргона туда с помощью шприца добавляли сверхбезводный ТГФ и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували водородом. Водород подавали в устройство до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 15 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 28. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 421-428.

Таблица 28

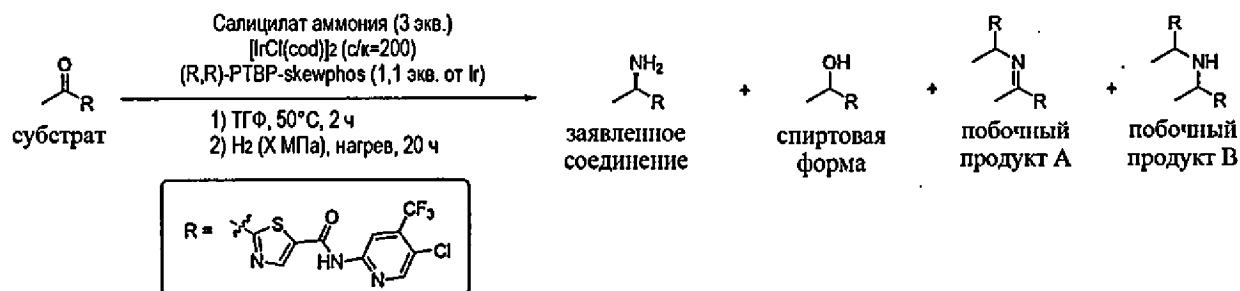
Пример	Предшественник Ir	Кол-во AS	Количественный анализ ВЭЖХ (%)						Общий выход	Отношение амина*
			Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт В	Побочный продукт А		
			выход	% ee						
429	[Ir(cod) ₂] ₂ BF ₄	3,0	57	83,7	3	4	0	15	94	0,95
430	[Ir(cod) ₂] ₂ BF ₄	4,0	55	85,1	3	5	0	15	93	0,95
431	[IrCl(cod)] ₂	3,0	68	85,2	4	2	0	11	96	0,94
432	[IrCl(cod)] ₂	4,0	73	85,8	4	2	0	8	95	0,95
433	[IrCl(cod)] ₂ +NaBF ₄	3,0	66	84,8	4	3	0	11	95	0,94
434	[IrCl(cod)] ₂ +NaBF ₄	4,0	65	84,5	3	3	0	11	93	0,96
435	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	3,0	73	86,4	5	1	0	8	95	0,94
436	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	4,0	67	67,9	4	2	0	9	91	0,94
437	[IrI(cod)] ₂	3,0	37	84,7	3	10	0	22	94	0,93
438	[IrI(cod)] ₂	4,0	38	84,4	3	10	0	20	91	0,93
439	[IrOMe(cod)] ₂	3,0	74	86,5	5	2	0	7	35	0,94
440	[IrOMe(cod)] ₂	4,0	71	85,5	4	2	0	8	93	0,95
441	Ir(acac) (cod)	3,0	75	87,2	5	1	0	6	93	0,94
442	Ir(acac) (cod)	4,0	77	86,9	4	1	0	6	94	0,95

* Отношение амина = заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

AS – салицилат аммония

Примеры 443-450

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония (0,532 г), $[\text{IrCl(cod)}]_2$ (0,0019 г) и (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0042 г) взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Реакцию проводили так же, как в Примерах 421-428. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 29.

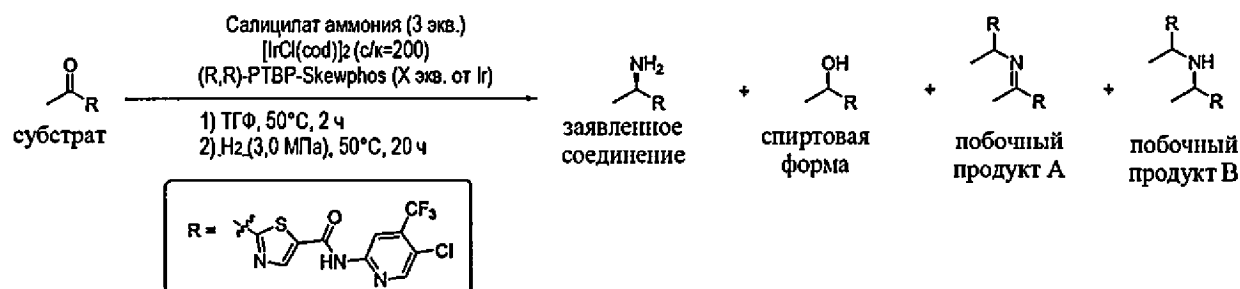
Таблица 29

Пример	Давление H2	температура	Количественный анализ ВЭЖХ (%)						Общий выход	Отношение амина*
			Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт В	Побочный продукт А		
			выход	% ee						
443	3,0	30	23	95,4	2	15	0	26	92	0,92
444	3,0	50	73	81,0	3	1	0	7	91	0,96
445	3,0	80	91	37,3	2	0	0	0	93	0,98
446	3,0	100	81	2,6	3	0	0	0	84	0,96
447	1,0	30	6	94,8	1	36	0	22	87	0,86
448	1,0	50	34	78,7	1	8	0	23	89	0,97
449	1,0	80	16	16,5	2	0	0	5	88	0,97
450	1,0	100	54	2,3	3	5	1	13	90	0,95

* Отношение амина = заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Примеры 451-457

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония (0,532 г), $[\text{IrCl(cod)}]_2$ (0,0019 г) и (R,R)-PTBP-Skewphos взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Реакцию проводили так же, как в Примерах 421-428. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 30.

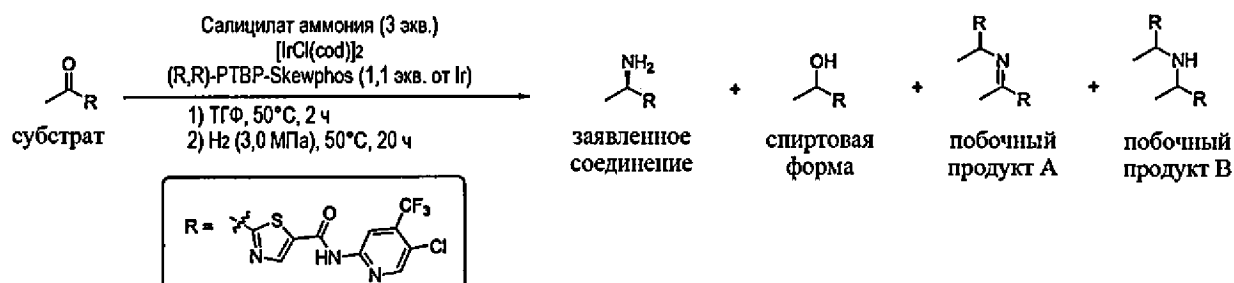
Таблица 30

Пр.	лиганд /Ir	Количественный анализ ВЭЖХ (%)						Общий выход	Отношение амина*
		Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт В	Побочный продукт А		
		выход	% ee	выход	выход	выход	выход		
451	0,20	37	78,0	1	7	0	23	91	0,97
452	0,40	72	80,7	2	1	0	10	95	0,97
453	0,50	77	83,3	3	1	0	7	95	0,96
454	0,80	8S	86,5	5	0	0	2	98	0,95
455	1,10	88	87,1	5	0	0	1	95	0,95
456	2,00	88	85,3	4	0	0	2	96	0,96
457	3,00	88	87,3	5	0	0	1	95	0,95

* Отношение амина = заявленное соединение (R-форма + S-форма) / (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Примеры 458-464

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,400 г), салицилата аммония (0,532 г), $[\text{IrCl(cod)}]_2$ и (R,R)-PTBP-Skewphos взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Реакцию проводили так же, как в Примерах 421-428. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 31.

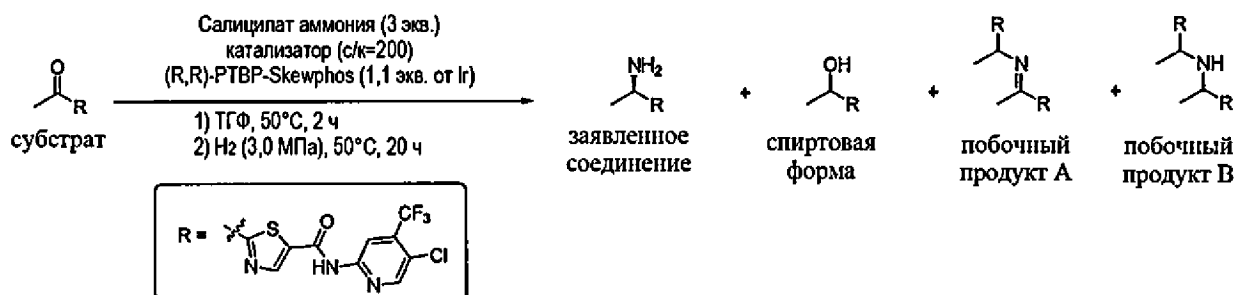
Таблица 31

Пр.	с/к (исходное)	Количественный анализ ВЭЖХ (%)						Общий выход	Отношение амина*
		Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт В	Побочный продукт А		
		выход	% ее						
458	5	63	74,3	16	0	0	0	79	0,80
459	10	73	84,3	13	0	0	0	86	0,85
460	50	82	89,0	9	0	0	1	93	0,90
461	100	83	89,2	8	0	0	0	91	0,91
462	200	85	86,7	5	0	0	1	92	0,94
463	400	66	78,8	3	2	0	10	91	0,96
464	600	33	78,2	1	9	0	23	89	0,97

* Отношение амина = заявленное соединение (R-форма + S-форма)/ (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Примеры 465-472

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



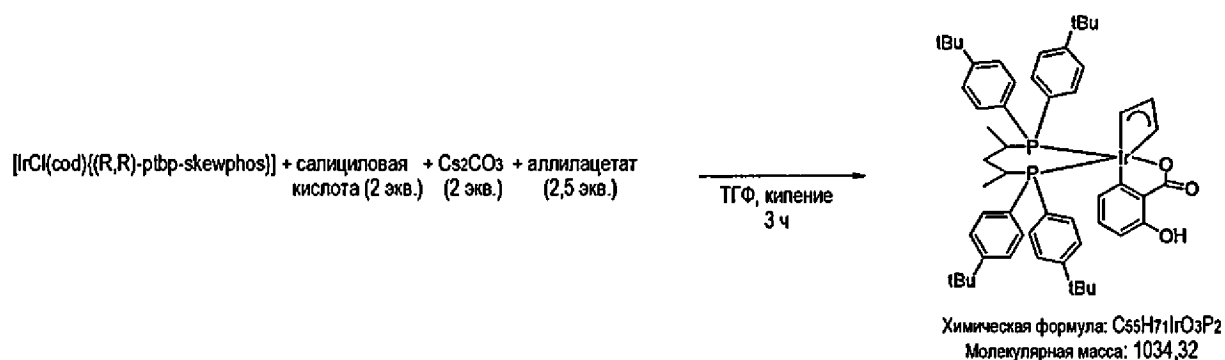
Каждый из катализатора А ($[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,0019 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0042 г)) или катализатора В ($[\text{IrCl}(\text{cod})\{(\text{R,R})\text{-PTBP-skewphos}\}]$ (0,0057 г)), и реагенты, отмеченные знаком $\circ$ в таблице, (2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония (0,532 г)) взвешивали и помещали их в колбу Шленка. Атмосферу из колбы Шленка отсасывали, и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли пять раз. Под атмосферой аргона туда с помощью шприца добавляли сверхбезводный ТГФ (8,0 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. Отдельно, оставшийся реагент (не отмеченный знаком $\circ$ в таблице) взвешивали и помещали в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак), и атмосферу в устройстве заменяли аргоном. После завершения перемешивания реакционный раствор подавали в Endeavor, и атмосферу в устройстве продували водородом. Водород подавали в устройство до 3,0 МПа, и перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 32. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 421-428. В Примере 467 реакцию гидрирования проводили без предварительного смешивания.

Пример	Катализатор	Субстрат	Салицилат аммония	Предварительное смешивание	Количественный анализ ВЭЖХ (%)						Общий выход	Отношение амина*
					Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт В	Побочный продукт А		
					выход	% ее						
465	А	○	○	○	88	87,1	5	0	0	1	95	0,95
466	В	○	○	○	84	84,7	4	0	0	2	92	0,95
467	А	○	○		42	79,2	2	5	0	23	95	0,95
468	В	○	○	○	41	80,2	2	5	0	23	94	0,95
469	А	○		○	53	76,4	2	4	0	18	95	0,96
470	В	○		○	48	77,1	1	4	0	20	93	0,98
471	А		○	○	59	75,5	2	3	0	16	96	0,97
472	В		○	○	50	77,0	1	5	0	19	94	0,98

* Отношение амина = заявленное соединение (R-форма + S-форма)/ (спиртовая форма + заявленное соединение (R-форма + S-форма))

Сравнительный Пример 36

Синтез иридиевого катализатора



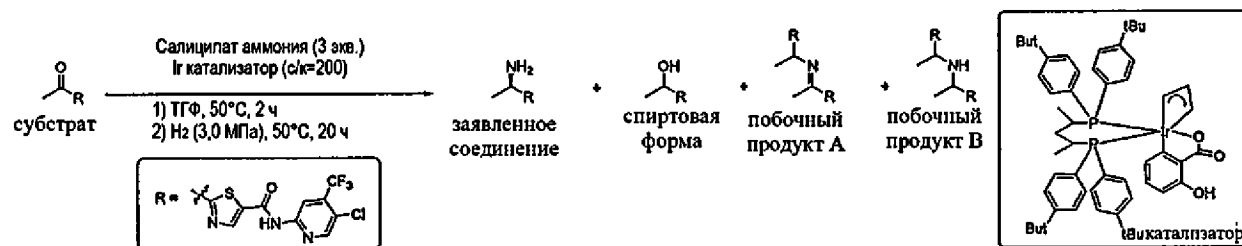
Каждый из $[\text{IrCl}(\text{cod})\{(\text{R,R})\text{-ptbp-skewphos}\}]$ (0,600 г), салициловой кислоты (0,166 г) и карбоната цезия (0,391 г) взвешивали и помещали их в колбу Шленка. Атмосферу из колбы Шленка отсасывали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры повторяли в целом пять раз. Под атмосферой аргона туда добавляли с помощью шприца

сверхбезводный ТГФ (20,0 мл) и аллилацетат (0,161 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин и затем перемешивали при нагревании до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли туда дихлорметан (15 мл) и смесь отфильтровывали через цеолит. Цеолит промывали дихлорметаном (15 мл) и фильтрат и смыв концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Это твердое вещество очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (продвигающий растворитель: гексан/этилацетат =10/1) с получением желтого твердого вещества (0,65 г). Туда добавляли гексан (15 мл) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником, охлаждали льдом и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали охлажденным льдом гексаном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде смеси двух диастереомеров (0,47 г). Выход 47%.

^{31}P ЯМР (202 МГц, CDCl_3) δ : -15,58 (d, $J = 32,3$ Гц, 1P), -14,80 (d, $J = 29,9$ Гц, 1P), -9,75 (d, $J = 32,3$ Гц, два пика перекрываются).

Пример 473

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида

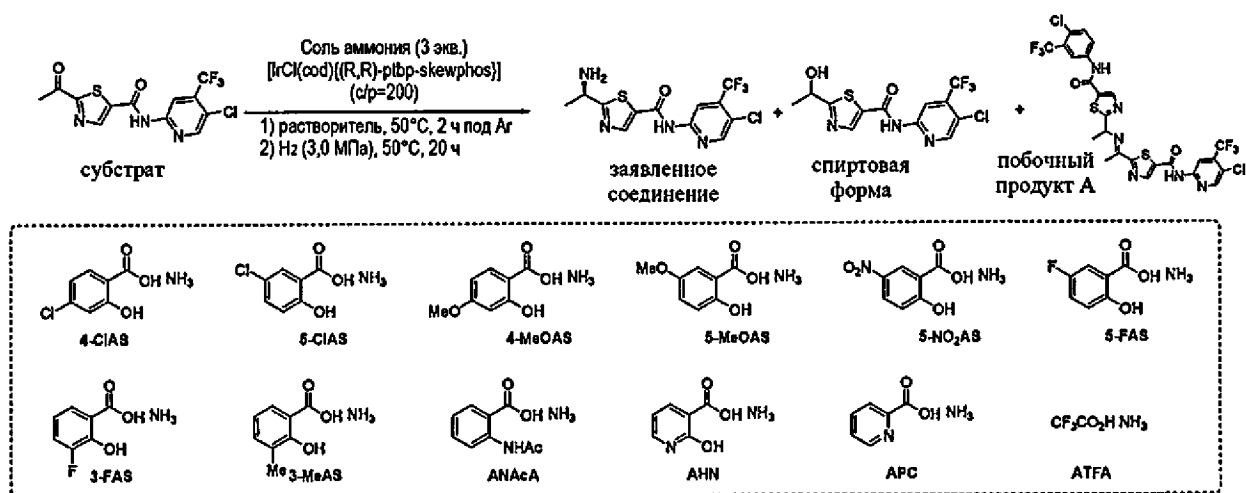


Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония (0,532 г) и иридиевого катализатора (0,0059 г), синтезированного в Сравнительном Примере 36, взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Тестовую пробирку помещали в устройство. Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры повторяли в целом пять раз. Под атмосферой аргона туда с помощью шприца добавляли сверхбезводный ТГФ и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували водородом. Водород

подавали в устройство до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. заявленное соединение: выход 84%, 85,9% ee; спиртовая форма: выход 4%; побочный продукт А: выход 0%; побочный продукт В: выход 2%.

Примеры 474-499

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



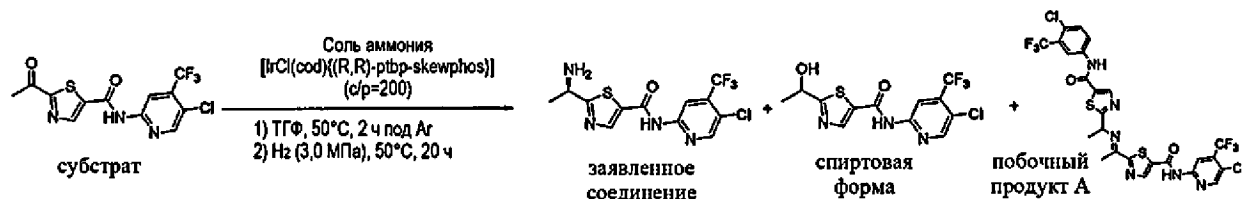
Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (субстрат) (0,400 г), производного салицилата аммония (источник амина, 3 эквивалента относительно субстрата) и [IrCl(cod)]{(R,R)-ptbp-Skewphos} (0,0057 г) взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Реакцию проводили так же, как в Примерах 421-428. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 33.

Пр.	Источник амина	Растворитель	Количественный анализ ВЭЖХ (%)					Общий выход
			Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт А	
			выход	% ее	выход	выход	выход	
474	AS	ТГФ	85	83,1	5	0	1	92
475	AS	ТГФ /MeOH=3/1	76	71,8	3	1	6	92
476	AS	ТГФ /IPA=3/1	86	86,4	5	0	2	95
477	4-ClAS	ТГФ	82	87,2	3	1	3	92
478	5-ClAS	ТГФ	90	88,7	2	0	1	94
479	5-ClAS	ИПС	22	23,5	2	28	24	100
480	5-ClAS	ИПС/ТГФ =3/1	77	68,4	3	2	7	96
481	5-ClAS	ТГФ/ИПС =3/1	87	86,9	3	1	3	97
482	5-ClAS	ТГФ/MeOH=3/1	37	72,5	1	11	21	91
483	5-ClAS (1,2 экв.)	ТГФ	58	86,2	3	5	14	94
484	5-NO ₂ AS	ТГФ	3	61,4	1	72	11	98
485	5-NO ₂ AS	ТГФ/MeOH=3/1	13	71,5	1	50	17	98
486	5-FAS	ТГФ	77	86,1	2	1	4	88
487	3-FAS	ТГФ	54	50,8	4	6	17	98
488	3-MeAS	ТГФ	65	79,9	5	2	11	94

Пример	Источник амина	Растворитель	Количественный анализ ВЭЖХ (%)					Общий выход
			Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт А	
			выход	% ee	выход	выход	выход	
489	3-MeAS	ТГФ/MeOH=3/1	18	69,0	2	9	26	81
490	N-ацетилантранилат аммония	ТГФ	9	95,6	4	48	18	97
491		ТГФ/MeOH=3/1	20	53,8	2	10	28	88
492	4-MeOAS	ТГФ	42	76,9	8	5	21	97
493	5-MeOAS	ТГФ	82	86,5	5	0	1	89
494	5-MeOAS	ТГФ/MeOH=3/1	74	73,9	4	1	4	87
495	AHN	ИПС	0,1	н/о	1	79	0	80
496	AHN	ТГФ/ИПС	0,1	н/о	1	111	0	112
497	APC	ИПС	0,1	н/о	1	98	0	99
498	APC	ТГФ/ИПС	0,1	н/о	0	97	0	97
499	ATFA	ТГФ	19	77,6	1	64	6	96

Примеры 500-508

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония и/или аммониевой соли (источник амина) и $[\text{IrCl}(\text{cod})\{(\text{R,R})\text{-ptbp-Skewphos}\}]$ (0,0057 г) взвешивали и помещали их в тестовую пробирку

для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Реакцию проводили так же, как в Примерах 421-428. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 34.

Таблица 34

Пр.	Источник амина	Экв. аммониевой соли	Количественный анализ ВЭЖХ (%)					Общий выход
			Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт А	
			выход	% ее	выход	выход	выход	
500	Салицилат аммония	1,2	67	83,6	12	1	8	96
501	Салицилат аммония	2,0	80	-	7	0	4	95
502	Салицилат аммония	3,0	85	83,1	5	0	1	92
503	Салицилат аммония/	1,0/2,0	62	83,6	14	1	10	97
504	Хлорид аммония	2,0/1,0	82	85,3	7	0	2	93
505	Салицилат аммония/	1,0/2,0	58	65,4	1	2	17	95
506	Ацетат аммония	2,0/1,0	71	62,4	1	1	9	91
507	Салицилат аммония/	1,0/2,0	77	88,2	11	1	3	95
508	Трифторацетат аммония	2,0/1,0	84	86,6	7	0	2	95

Примеры 509-523

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония (0,532 г), $[\text{IrCl}(\text{cod})]\{(\text{R},\text{R})\text{-ptbp-Skewphos}\}$ (0,0057 г) и добавки (количество показано в Таблице 35) взвешивали и помещали их в автоклав (SUS316, 120 мл). Атмосферу выпускали из автоклава и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры повторяли в целом пять раз. Под атмосферой аргона туда с помощью шприца добавляли сверхбезводный ТГФ (8,0 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания атмосферу в автоклаве продували

водородом. Подавали в автоклав водород до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции автоклав охлаждали, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 35. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 421-428.

Таблица 35

Пр.	Добавка	экв.	Количественный анализ ВЭЖХ (%)					Общий выход
			Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт А	
			выход	% ее	выход	выход	выход	
509	{+}-дитартрат аммония	0,2	84	26,3	3	0	1	89
510	L-(+)-тауриновая кислота	0,2	85	19,3	4	0	3	95
511	лимонная кислота	0,2	83	35,3	8	0	1	95
512	18-краун-6	0,01	80	25,1	3	0	3	89
513	терпиридин	0,01	86	75,5	3	0	2	93
514	терпиридин	0,01	77	79,7	3	1	4	89
515	терпиридин	0,02	87	82,4	4	1	1	94
516	2,2'-бипиридин	0,02	74	15,9	2	1	6	89
517	N,N,N',N'-ТЕТРАМЕТИЛ- 1,8-НАФТАЛИНДИАМИН	0,02	84	27,7	4	0	2	92
518	TMEDA	0,02	79	17,3	2	1	5	92
519	N,N,N',N'',N'''- пентаметилдиэтилентриамин	0,02	81	21,6	3	0	3	90
520	N-метил-N,N-бис(2- пиридилметил)амин	0,02	83	62,1	3	0	2	90
521	N-трет-Бутил-N,N-бис(2- пиридилметил)амин	0,02	87	32,3	3	0	1	92
522	2,6-Бис(N,N- диметиламинометил)- пиридин	0,02	81	22,5	3	○	3	90
523	N2,N2,N6,N6- тетраэтилпиридин-2,6- дикарбоксаимид	0,02	85	27,0	3	0	1	90

Примеры 524-542

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Проводили следующую стандартную реакцию, за исключением того, что добавку (А), растворитель (S) или катализатор (C) в стандартной реакции меняли, как показано в «колонке изменений» в Таблице 36.

Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония (0,532 г), [IrCl(cod){(R,R)-ptbp-Skewphos}] (катализатор, 0,0057 г) и добавки (0,2 эквивалента относительно субстрата) взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Тестовую пробирку помещали в устройство. Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли пять раз. Под атмосферой аргона добавляли туда с помощью шприца сверхбезводный ТГФ (растворитель, 8,0 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували водородом. Водород подавали в устройство до 3,0 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли при тех же условиях ВЭЖХ, как в Примерах 421-428. Результаты представлены в Таблице 36.

Таблица 36-1

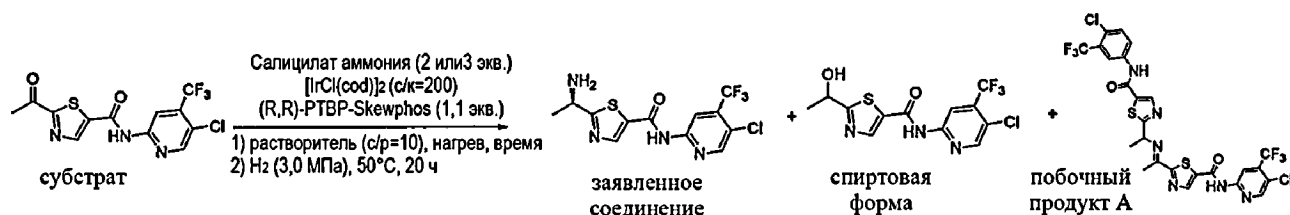
Пр.	замена А: добавки; S: растворителя; С: катализатора	Количественный анализ ВЭЖХ (%)					Общий выход
		Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт А	
		выход	% ее	выход	выход	выход	
524	А: InCl_3	76	12,5	4	2	9	100
525	А: FeCl_3	70	20,9	3	3	8	92
526	А: ZnCl_2	88	25,0	5	0	2	97
527	А: LiCl	86	85,6	5	0	1	93
528	А: Салициловая кислота/ Cs_2CO_3	85	82,1	3	1	2	93
529	А: бензофенон	82	87,1	5	0	6	99
530	А: бензальдегид	44	73,3	2	4	16	82
531	А: Et_3N -салициловая кислота	83	83,7	4	0	3	93
532	А: Et_2NH - салициловая кислота	85	84,9	4	0	2	93
533	А: Пиридин- дисалициловая кислота	<89	87,5	6	0	1	97
534	S : ТГФ/пиридин=9/1	<79	67,9	2	1	9	100

Таблица 36-2

Пр.	Замена: А: добавки; S: растворителя; C: катализатора	Количественный анализ ВЭЖХ (%)					Общий выход
		Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт А	
		выход	%ее	выход	выход	выход	
535	S: ТГФ/пиридин =3/1	<64	47,6	1	3	16	100
536	S: CPME	7	74,4	5	46	21	100
537	S: DME	73	79,4	6	2	8	97
538	S: 1,4-диоксан	88	94,2	2	0	1	92
539	S: т-амиловый спирт	58	81,3	3	2	14	91
540	S: ТГФ/диоксан=9/1	83	86,8	3	0	3	92
541	C: [IrOMe(cod)] ₂ (с/к=400)	64	75,1	2	2	12	92
542	C: Ir(асас) (cod) (с/к=400)	59	72,5	1	2	13	88

Примеры 543-565

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



Каждый из 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (0,400 г), салицилата аммония, [IrCl(cod)]₂ (0,0019 г) и (R,R)-PTBP-Skewphos (0,0042 г) взвешивали и помещали их в тестовую пробирку для Endeavor (зарегистрированный товарный знак). Тестовую пробирку помещали в устройство. Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли пять раз. Под атмосферой аргона туда с помощью шприца добавляли сверхбезводный растворитель (4,0 мл) и перемешивали смесь при заданной температуре в течение заданного периода времени. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували водородом. Водород подавали в устройство до 3,0 МПа и

перемешивали смесь под давлением водорода при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 37. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 421-428.

Таблица 37

Пример	Растворитель	Салицилат аммония (экв.)	Предварительное смешивание		Количественный анализ ВЭЖХ (%)					Общий выход
					Заявленное соединение		Спиртовая форма	субстрат	Побочный продукт А	
			температура	время (мин)	выход	% ее	выход	выход	выход	
543	ТГФ	3,0	25	30	36	65,4	3	7	20	86
544	ТГФ	3,0	40	30	69	70,3	4	1	10	94
545	ТГФ	3,0	40	60	84	83,7	6	0	0	90
546	ТГФ	3,0	40	90	85	84,7	6	0	0	91
547	ТГФ	3,0	40	120	85	84,6	6	0	0	91
548	ТГФ	3,0	40	180	80	85,6	7	0	0	87
549	ТГФ	3,0	50	30	81	79,7	5	0	1	88
550	ТГФ	3,0	50	45	76	86,6	7	0	0	83
551	ТГФ	3,0	50	60	82	84,2	6	0	0	88
552	ТГФ	3,0	50	17	82	85,5	6	0	0	88
553	ТГФ	3,0	50	90	79	85,4	6	0	0	85
554	ТГФ	3,0	50	120	74	80,7	6	1	1	83
555	ТГФ	3,0	60	30	77	77,9	5	0	3	88
556	ТГФ	3,0	60	60	76	80,8	5	0	1	83
557	диоксан	2,0	25	30	33	87,1	3	11	25	97
558	диоксан	2,0	40	30	26	87,2	3	16	28	101
559	диоксан	2,0	50	30	47	83,9	4	7	22	102
560	диоксан	2,0	50	60	77	88,1	5	1	7	97
561	диоксан	2,0	50	90	90	90,6	5	0	1	97
562	диоксан	2,0	50	120	91	90,7	6	0	1	99
563	диоксан	2,0	50	180	87	91,3	6	0	1	95
564	диоксан	2,0	60	30	90	92,0	7	0	0	97
565	диоксан	2,0	60	60	85	91,1	6	0	2	95

Примеры 566-576

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



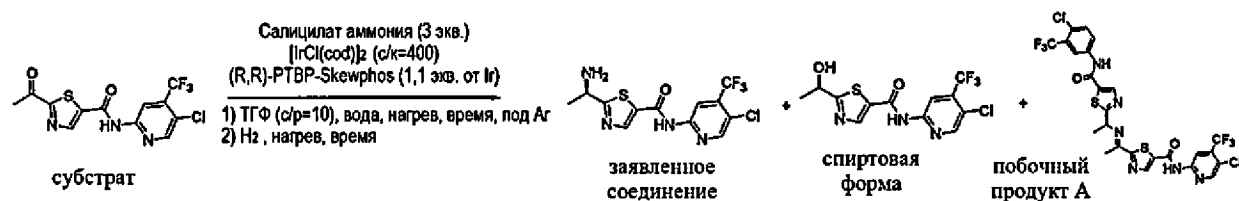
$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$, (R,R)-PTBP-Skewphos, 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (20,00 г) и салицилат аммония (26,62 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Под атмосферой аргона подавали в автоклав сверхбезводный ТГФ (200 мл) и перемешивали смесь при заданной температуре в течение заданного периода времени. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при заданном давлении водорода при заданной температуре в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 38. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 421-428.

Таблица 38

Пример	Отношение с/к	Предварительное смешивание		гидрирование			ВЭЖХ анализ						Общий выход
							Заявленное соединение			Спиртовая форма	Субстрат	Побочный продукт А	
		температура	Время (мин)	температура	Давление Н ₂	Время (h)	выход	% ее	Выход оптически активной формы	выход	выход	выход	
566	400	40	90	40	5	24	77	82,1	70	7	0	1	86
567	400	40	90	40	5	24	80	86,5	75	7	0	2	91
568	300	40	90	40	5	24	82	88,7	77	8	0	1	92
569	400	40	110	40	4	24	74	84,8	68	6	0	4	88
570	400	40	90	40	6	24	81	87,5	76	7	0	1	90
571	400	35	90	40	5	24	79	82,8	72	5	0	5	94
572	400	45	90	40	5	24	76	85,0	70	6	0	3	88
573	400	40	90	35	5	24	72	90,2	68	7	1	5	90
574	400	40	90	45	5	24	81	83,1	74	5	0	2	89
575	400	35	90	40	5	40	86	83,0	79	6	0	1	94
576	400	35	90	35	5	65	85	84,7	79	7	0	1	94

Примеры 577-587

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



$[IrCl(cod)]_2$ (0,0480 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,1046 г), 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (20,00 г) и салицилат аммония

(26,62 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Под атмосферой аргона подавали в автоклав сверхбезводный ТГФ (200 мл) и сверхчистую воду (заданное количество ppm) и перемешивали смесь при заданной температуре в течение заданного периода времени. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при заданном давлении водорода при заданной температуре в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 39. ВЭЖХ условия были такими же, как в Примерах 421-428.

Таблица 39

Пример	Вода (ppm)	Предварительное смешивание		гидрирование			ВЭЖХ анализ						Общий выход
							Заявленное соединение			Спиртовая форма	Субстрат	Побочный продукт А	
		температура	Время (мин)	температура	Давление H ₂	Время (h)	выход	% ee	Выход оптически активной формы	выход	выход	выход	
577	100	40	90	40	5	24	80	86,4	75	7	0	2	92
578	1000	40	90	40	5	24	83	86,1	77	7	0	2	94
579	2000	40	90	40	5	24	84	86,2	78	7	0	3	97
580	3000	40	90	40	5	24	83	83,2	16	7	1	4	99
581	4000	40	90	40	5	24	78	82,0	71	6	1	7	99
582	8000	40	90	40	5	24	54	73,3	47	6	6	18	102
583	2000	RT	10	40	5	24	12	н/о	н/о	2	24	29	96
584	2000	40	90	40	5	40	89	83,7	82	8	0	1	98
585	2000	40	90	40	5	30	86	85,9	80	7	0	1	96
586	2000	40	90	40	5	40	89	84,2	82	7	0	1	97
587	2000	RT	10	40	5	24	82	86,4	76	7	0	2	93

Пример 588

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,0480 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,1046 г), 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (20,00 г) и салицилат аммония (26,62 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Под атмосферой аргона подавали в автоклав обескислороженный ТГФ (200 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 90 мин. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при 5,0 МПа при 40°C в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Заявленное соединение: выход 81%, 87,1% ee; спиртовая форма: выход 7%; побочный продукт А: выход 2%.

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (нормализация по площади)

колонка: YMC-Pack ODS-A (производства YMC. CO., LTD.), 4,6*150 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза А: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,010 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=6/4

подвижная фаза В: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/0,010 моль/л водный раствор дигидрофосфата калия=8/2

скорость потока: 1,0 мл/мин

программа градиента:

	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0,00 мин	100 %	0 %
8,00 мин	100 %	0 %
10,00 мин	0 %	100 %
25,00 мин	0 %	100 %
25,01 мин	100 %	0 %
35,00 мин	100 %	0 %

время удерживания: 2,2 мин (заявленное соединение (содержит R-форму и S-форму)), 3,6 мин (спиртовая форма), 7,0 мин (субстрат), 19,8 мин (побочный продукт В)

Условия для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (оптическая чистота)

колонка: ІА (производства Daicel Chemical Industries), 4,6*250 мм

Длина волны УФ-детектирования: 254 нм

подвижная фаза: ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии/метанол/воды=80/15/5

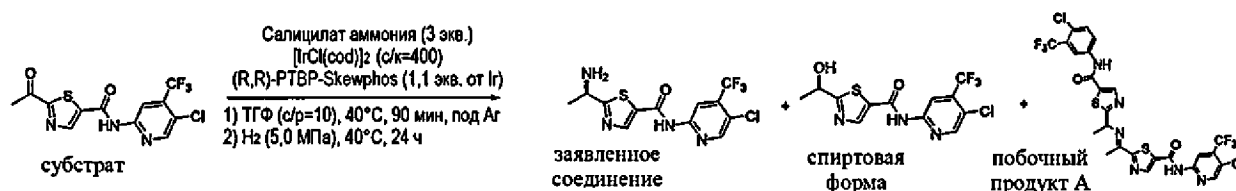
скорость потока: 1,0 мл/мин

температура колонки: 40°C

время удерживания: 4,6 мин (субстрат), 5,8 мин (спиртовая форма), 11,6 мин (спиртовая форма), 16,2 мин (заявленное соединение (R-форма)), 24,2 мин (энантиомер (S-форма) заявленного соединения).

Пример 589

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,0480 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,1046 г), 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (20,00 г) и салицилат аммония (26,62 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве сжимали и давление

восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Под атмосферой аргона подавали в автоклав насыщенный воздухом ТГФ (200 мл), и перемешивали смесь при 40°C в течение 90 мин. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при 5,0 МПа при 40°C в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Заявленное соединение: выход 72%, 82,2% ee; спиртовая форма: выход 5%; побочный продукт А: выход 7%.

ВЭЖХ условия были такими же, как в Примере 588.

Пример 590

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида

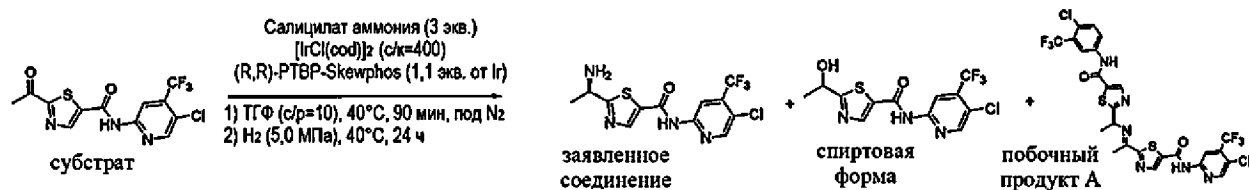


$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,0480 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,1046 г), 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (20,00 г) и салицилат аммония (26,62 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под сухим воздухом. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Под сухим воздухом подавали в автоклав сверхбезводный ТГФ (200 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 90 мин. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при 5,0 МПа при 40°C в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Заявленное соединение: выход 6%; спиртовая форма: выход 1%; побочный продукт А: выход 23%.

ВЭЖХ условия были такими же, как в Примере 588.

Пример 591

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида

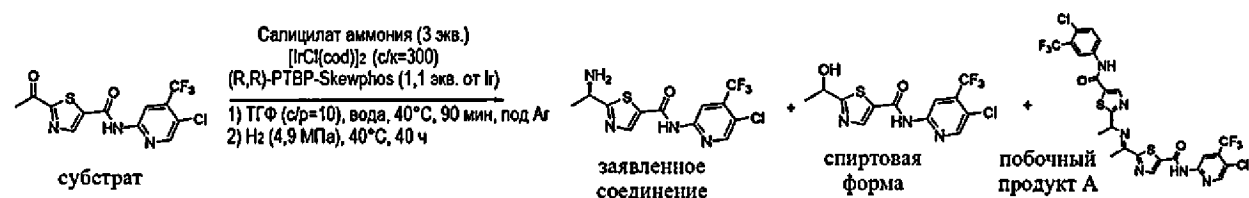


$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,0480 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,1046 г), 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (20,00 г) и салицилат аммония (26,62 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве продували 10 раз азотом. Под атмосферой азота подавали в автоклав сверхбезводный ТГФ (200 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 90 мин. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при 5,0 МПа при 40°C в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Заявленное соединение: выход 78%, 85,3% ee; спиртовая форма: выход 6%; побочный продукт А: выход 3%.

ВЭЖХ условия были такими же, как в Примере 588.

Пример 592

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



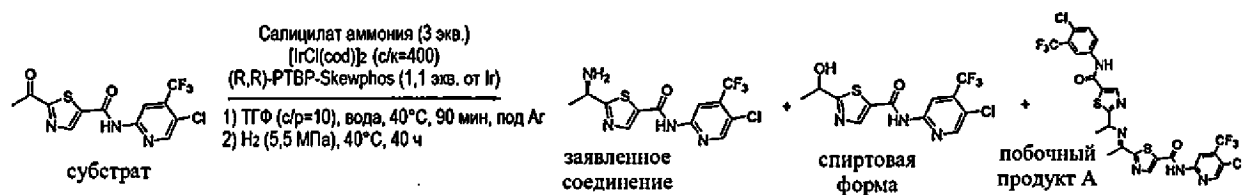
$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,1985 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,4322 г), 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (62,00 г) и салицилат аммония (82,52 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры повторяли в целом 7 раз. Под атмосферой аргона подавали в автоклав сверхбезводный ТГФ (620 мл) и сверхчистую воду

(1,10 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 90 мин. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при 4,9 МПа при 40°C в течение 40 ч. Через 40 ч давление водорода снижалось до 3,0 МПа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Заявленное соединение: выход 87%, 82,2% ee; спиртовая форма: выход 7%; побочный продукт А: выход 1%.

ВЭЖХ условия были такими же, как в Примере 588.

Пример 593

Синтез 2-(((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид

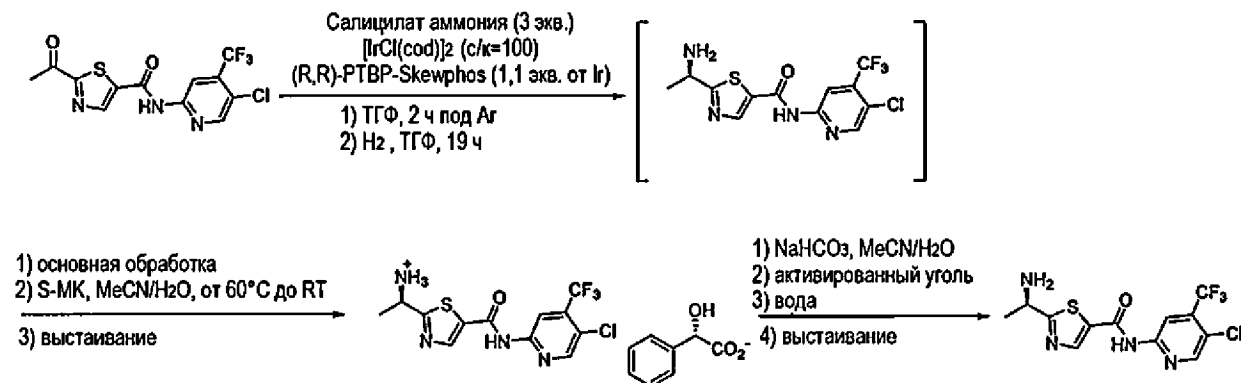


$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,1489 г), (R,R)-PTBP-Skewphos (0,3242 г), 2-ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (62,00 г) и салицилат аммония (82,52 г) помещали в автоклав (1 л). Атмосферу в устройстве сжимали и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Под атмосферой аргона подавали в автоклав сверхбезводный ТГФ (620 мл) и сверхчистую воду (1,10 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 90 мин. После завершения перемешивания атмосферу в устройстве продували 10 раз водородом. Атмосферу нагнетали с помощью газообразного водорода и перемешивали смесь при постоянном давлении 5,5 МПа при 40°C в течение 40 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и при этом выделялся газообразный водород. Выход каждого продукта и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Заявленное соединение: выход 86%, 85,2% ee; спиртовая форма: выход 7%; побочный продукт А: выход 1%.

ВЭЖХ условия были такими же, как в Примере 588.

Пример 594

Синтез 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида



2-Ацетил-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (200,00 г), салицилат аммония (266,18 г), $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (1,92 г) и (R,R)-PTBP-skewphos (4,18 г) помещали в автоклав (10 л). Атмосферу выпускали из автоклава и давление восстанавливали под атмосферой аргона. Процедуры в целом повторяли 7 раз. Под атмосферой аргона туда добавляли сверхбезводный ТГФ (4,00 л) и перемешивали смесь при 45-52°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания атмосферу в автоклаве продували 10 раз водородом. Подавали в автоклав водород до 1,02 МПа и перемешивали смесь под давлением водорода при 52-55°C в течение 19 ч. После завершения реакции автоклав охлаждали до 31°C, и при этом выделялся газообразный водород. Выход и энантиомерный избыток заявленного соединения вычисляли по данным ВЭЖХ. Получение заявленного соединения (выход 86%, 84,4% ee) подтверждали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до 1,0 л, добавляли туда толуол (8,0 л) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до 1,6 л. В остаток добавляли этилацетат (4,0 л) и водный раствор аммиака (раствор (1,6 л) получали путем растворения 25% водного раствора аммиака (260 г) в воде) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Водный слой удаляли, а в органический слой добавляли водный аммиака раствор (раствор (1,6 л) получали путем растворения 25% водного раствора аммиака (40 г) в воде) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Водный слой удаляли, а органический слой концентрировали при пониженном давлении до 1,0 л. Добавляли туда ацетонитрил (1,0 л) и концентрировали смесь при пониженном давлении до 1,0 л. Процедуры в целом повторяли дважды. Остаток помещали в реакционный сосуд (10 л) и добавляли в него ацетонитрил (4,8 л) и воду (0,2 л). Смесь нагревали до 60°C, добавляли туда (S)-миндальную кислоту (87,01 г) при 60°C и эту смесь охлаждали до комнатной температуры в течение 3 ч. Полученные

кристаллы собирали путем фильтрации с помощью стеклянного фильтра, промывали ацетонитрилом (1,6 л) и сушили при пониженном давлении при 50°C до постоянной массы с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (S)-манделата (193,93 г, выход 67,4%). Полученные кристаллы (190 г) и гидрокарбонат натрия (63,45 г) помещали в реакционный сосуд (3 л). Добавляли в него воду (1,44 л) и ацетонитрил (1,44 л) и перемешивали смесь при 11-22°C в течение 2 ч. Добавляли туда активированный уголь (5,70 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь отфильтровывали через мембранный фильтр (45 мкм) и фильтр промывали смешанным растворителем (190 мл) ацетонитрил/воды=1/1. Фильтрат и смыв помещали в реакционный сосуд (10 л), и по каплям добавляли воду (3,23 л) и при 13-18°C. Полученные кристаллы выдерживали при комнатной температуре в течение 3 ч. Кристаллы собирали путем фильтрации с помощью воронки Хирша и промывали водой (1,9 л). Полученные кристаллы сушили при пониженном давлении при 50°C до постоянной массы с получением 2-((1R)-1-аминоэтил)-N-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (128,24 г, выход 97%). ВЭЖХ 96,8 площадь%, 98,3% ee.

ВЭЖХ условия были такими же, как в Примере 588.

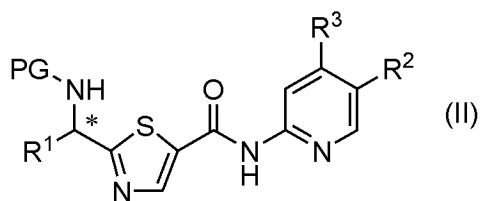
Промышленная применимость

Согласно настоящему изобретению, соединение (III) или его соли, которые представляет собой основной интермедиат, можно получить с хорошей оптической чистотой и хорошим выходом путем введения соединения (I) или его соли в реакцию асимметричного восстановления с последующим депротонированием. В частности, после депротонирования, путем кристаллизации диастереомерной соли с оптически активной ди-п-толуоилвинной кислотой или оптически активной миндальной кислотой соль соединения (III) можно получить с более высокой оптической чистотой. Таким образом, целевое соединение (V) или его соль можно получить в промышленном масштабе.

Эта заявка основана на патентной заявке No. 2017-106280, поданной 30 мая 2017 в Японии, содержимое которой во всей полноте включено в данную заявку.

Формула изобретения

1. Способ получения оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (II):



в которой

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

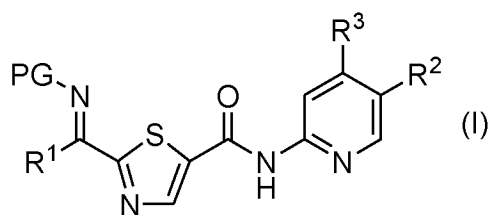
R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена;

R^3 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-6} алкильную группу;

PG представляет собой защитную группу; и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода,

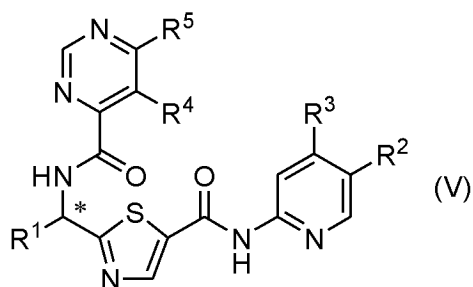
или ее соли, который включает введение соединения, представленного следующей формулой (I):



в которой каждый символ является таким, как указано выше,

или его соли в реакцию асимметричного восстановления.

2. Способ получения оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (V):



в которой

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена;

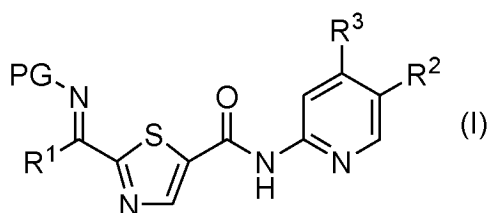
R^3 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-6} алкильную

группу;

каждый R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбоамильную группу, необязательно замещенную тиокарбоамильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу или необязательно замещенную силильную группу; и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода,

или ее соли, который включает стадию введения соединения, представленного следующей формулой (I):

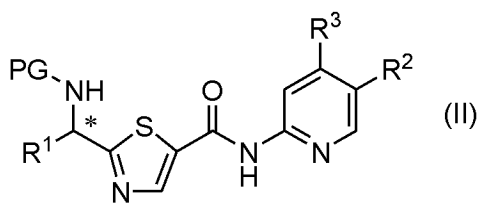


в которой

PG представляет собой защитную группу, и

и другие символы являются такими же, как указано выше,

или его соли, в реакцию асимметричного восстановления с получением оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (II):

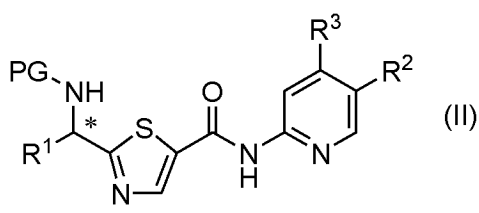


в которой каждый символ является таким, как указано выше,

или ее соли.

3. Способ по п. 2, который дополнительно включает

стадию введения оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (II):



в которой

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена;

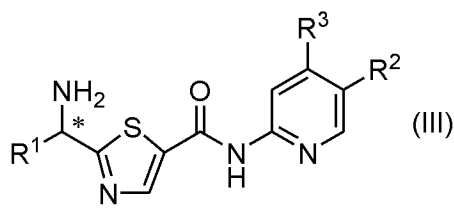
R^3 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-6} алкильную группу;

PG представляет собой защитную группу; и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода,

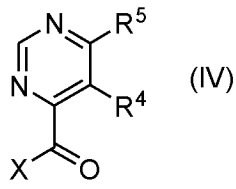
или ее соли, в реакцию депротонирования, и

стадию взаимодействия полученной оптически активной формы соединения, представленной следующей формулой (III):



в которой каждый символ является таким, как указано выше,

или ее соли, с соединением, представленным следующей формулой (IV):



в которой

X является уходящей группой; и

каждый R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу или необязательно замещенную силильную группу,

или его соль.

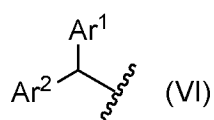
4. Способ по п. 3, в котором оптически активная форма соединения, представленная формулой (III), или ее соль являются солью оптически активной формы соединения, представленной формулой (III), с миндальной кислотой.

5. Способ по п. 3 или 4, в котором X представляет собой гидроксигруппу.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором реакция асимметричного восстановления представляет собой реакцию асимметричного гидрирования в присутствии комплекса переходного металла.

7. Способ по п. 6, в котором комплекс переходного металла представляет собой комплекс иридия.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором PG представлена следующей формулой (VI):



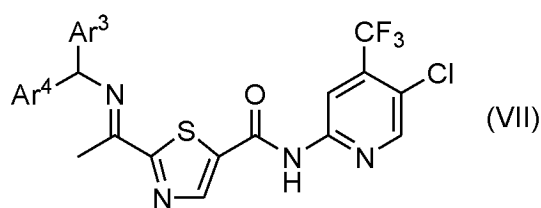
в которой

Ar^1 представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, и

Ar^2 представляет собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу.

9. Способ по п. 8, в котором каждый Ar^1 и Ar^2 независимо представляет собой необязательно замещенную фенильную группу.

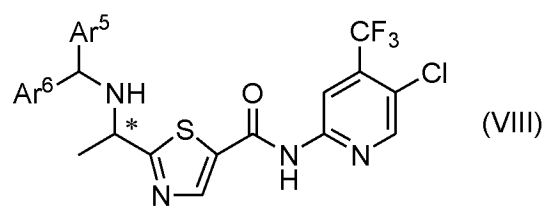
10. Соединение, представленное следующей формулой (VII):



в которой каждый Ar^3 и Ar^4 независимо представляет собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу,

или его соль.

11. Оптически активная форма соединения, представленная следующей формулой (VIII):



в которой

каждый Ar^5 и Ar^6 независимо представляет собой необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, и

атом углерода, помеченный знаком *, является асимметричным атомом углерода, или ее соль.