(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992800 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.15

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. ***A61K 31/5365*** (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ХИНОЛИНИЛЦИКЛОГЕКСИЛПРОПАНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И УЛУЧШЕННЫЕ СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **62/527,821; 62/527,835; 62/649,155**
(32) **2017.06.30; 2017.06.30; 2018.03.28**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/040276**
(87) **WO 2019/006292 2019.01.03**

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Делмонт Альберт Дж., Коэн Бенджамин М., Фраунхоффер Кеннет Джозеф, Колотучин Сергей, Гонзалез-Бобес Франсиско, Беутнер Грегори Луис, Фрейтаг Адам Джозеф, Бултман Майкл Скотт, Фань Ю (US), Маити Прантик (IN), Янг Иэн Скотт, Бек Хилари Плэйк, Осипов Максим, Пауэрс Джей Патрик, Райли Морин Кей, Шунатона Хантер Пол, Уокер Джеймс Росс, Зибински Михаил (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В., Джермакян Р.В., Парамонова К.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Глухарёва А.О., Лыу Т.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенным способам получения замещенных хинолинилциклогексилпропанамидных соединений.

201992800 A1

201992800 A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ХИНОЛИНИЛЦИКЛОГЕКСИЛПРОПАНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И УЛУЧШЕННЫЕ СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/527821, поданной 30 июня 2017 года, предварительной заявке на патент США № 62/527835, поданной 30 июня 2017 года, и предварительной заявке на патент США № 62/649155, поданной 28 марта 2018 года, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к улучшенным способам получения замещенных хинолинилциклогексилпропанамидных соединений.

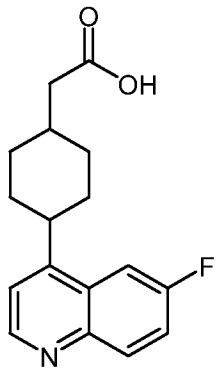
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO; также известная как IDO1) является геном-мишенью для IFN-γ (интерферона гамма), участвующим в иммуномодуляции. IDO играет важную роль в иммунной регуляции, и ее иммуносупрессивная функция имеет несколько проявлений. Между IDO и раком существует патофизиологическая связь. Нарушение иммунного гомеостаза тесно связано с ростом и прогрессированием опухоли, и экспрессия IDO в микроокружении опухоли, по-видимому, помогает росту и метастазированию опухоли. Кроме того, повышенный уровень активности IDO ассоциирован с рядом разных опухолей (Brandacher, G. *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 12(4):1144-1151 (Feb. 15, 2006)). Кроме рака IDO вовлечена в иммуносупрессию, хронические инфекции и аутоиммунные заболевания или расстройства (например ревматоидный артрит), а также в развитие других патологических состояний.

[0004] В настоящее время уже описаны замещенные хинолинилциклогексилпропанамидные фармацевтические соединения, которые ингибируют IDO и могут быть использованы для лечения рака. Смотри, например, WO2016/073770. Поэтому существует необходимость в улучшенных методиках получения таких соединений, которые уменьшают производственные затраты и повышают безопасность продукции.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

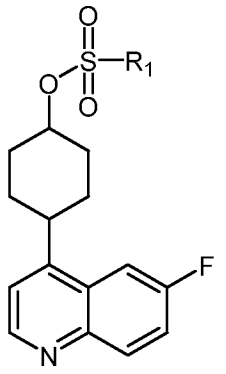
[0005] Настоящее изобретение относится к способам получения соединений Формулы I, или стереоизомеров данных соединений:



I,

включающим

контактирование соединения Формулы II, или его стереоизомера:

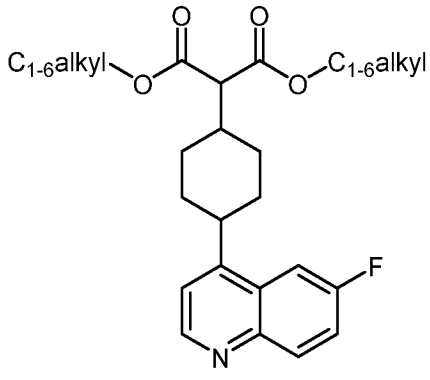


II,

где R^1 представляет собой C_{1-6}алкил, арил или C_{1-6}галогеналкил,

со смесью C_{1-6}алкоксидной соли и ди-C_{1-6}алкил-малоната в подходящем органическом растворителе

в течение времени и при температуре, достаточных для замены сульфонатной группировки и образования соединения Формулы III, или его стереоизомера:



III,

и

контактирование соединения Формулы III, или его стереоизомера, с подходящей органической кислотой в подходящем водном растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для гидролиза и декарбоксилирования и получения соединения Формулы I, или его стереоизомера.

[0006] Также описаны способы получения промежуточных соединений, таких как соединения Формулы II и их стереоизомеры.

[0007] Также описаны замещенные хинолинилциклогексилпропанамидные соединения, а также замещенные хинолинилциклогексилпропанамидные соединения, полученные в соответствии с описанными способами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Ниже следует подробное описание изобретения, включающее глоссарий терминов и примеры, завершающие описание, которое позволяет более полно понять настоящее изобретение. Необходимо принимать во внимание, что некоторые признаки композиций и способов по изобретению, которые для лучшего понимания описаны в контексте отдельных аспектов изобретения, также могут быть предложены вместе в одном аспекте изобретения. И наоборот, различные признаки композиций и способов по изобретению, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта изобретения, также могут быть предложены по отдельности или в любых субкомбинациях.

[0009] В контексте данного описания термин "алкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с нормальной цепью, содержащие указанное количество атомов углерода. Например, "C_1-C_6 алкил" или "C_{1-6} алкил" означает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), пропил (например *н*-пропил и изопропил), бутил (например *н*-бутил, изобутил, *трет*-бутил) и пентил (например *н*-пентил, изопентил, неопентил), но не ограничены ими.

[0010] Когда в данном описании количество атомов углерода указано с использованием диапазонов значений, например C_{1-6}, включены все диапазоны, а также конкретные значения, указывающие количество атомов углерода. Например, "C_{1-3}" включает C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-3}, C_1, C_2 и C_3.

[0011] В контексте данного описания термин "галогеналкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с

нормальной цепью, содержащие указанное количество атомов углерода, имеющих в качестве заместителей 1 или более чем один атом галогена. Примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил, но не ограничены ими. Примеры галогеналкила также включают "фторалкил", который в контексте данного описания включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с нормальной цепью, содержащие указанное количество атомов углерода, имеющих в качестве заместителей 1 или более чем один атом фтора.

[0012] Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам. Подразумевается, что C_{3-6} циклоалкил включает C_3, C_4, C_5 и C_6 циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил, но не ограничены ими. В определение "циклоалкил" включены разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил. Термин "циклоалкенил" относится к циклизированным алкенильным группам. Подразумевается, что C_{4-6} циклоалкенил включает C_4, C_5 и C_6 циклоалкенильные группы. Примеры циклоалкенильных групп включают циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил, но не ограничены ими.

[0013] Термин "гетероциклоалкил" относится к любой 5-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через любой гетероатом или атом углерода кольца с образованием стабильной структуры. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, азепанил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил и тому подобное.

[0014] В контексте данного описания термин "алкокси" относится к -O-алкильной группе.

[0015] В контексте данного описания термин "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, без ограничения, фенил, бифенил, инданил, 1-нафтил, 2-нафтил и тетрагидронафтил.

[0016] В контексте данного описания термин "гетероарил" относится к арильным моно- или бициклическим кольцам, которые содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, при этом атомы азота и серы необязательно окислены и атом(ы) азота необязательно кватернизирован(ы). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом или через атом углерода. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и тому подобное.

[0017] В контексте данного описания термин "галогено" или "галоген" включает атомы фтора, хлора, брома и иода.

[0018] В контексте данного описания "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным соединений по изобретению и представляют собой соли, образованные исходным соединением с кислотами или основаниями в результате его модификации. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения, соли, образованные неорганическими или органическими кислотами и основными группами соединения, такими как аминогруппы, и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоксильные группы. Фармацевтически приемлемые соли включают стандартные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Например, такие стандартные нетоксичные соли включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная, и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная, аспарагиновая,

пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная (например L-яблочная), винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, *пара*-толуолсульфоновая, метансульфоновая, этан дисульфоновая (например этан-1,2-дисульфоновая), щавелевая, изэтионовая, нафталин-1,5-дисульфоновая, нафталин-2-дисульфоновая, бензолсульфоновая, глюконовая, гиппуровая, глутаровая, угольная, изомасляная, малоновая, суберинова, миндальная, фталевая, камфорсульфоновая и тому подобное.

[0019] Кроме того, в соединениях согласно настоящему изобретению относительное содержание одного, двух, трех или более изотопов одного или более чем одного атома, входящего в состав таких соединений, может отклоняться от относительного содержания, встречающегося в природе. Не встречающееся в природе относительное содержание изотопа может быть определено как диапазон от количества, найденного в природе, до количества, состоящего из 100% указанного атома. Например, соединения могут включать радиоактивные изотопы, такие как, например, тритий (^{3}H), иод-125 (^{125}I), фтор-18 (^{18}F) и/или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий (^{2}H), углерод-13 (^{13}C) и/или азот-15 (^{15}N). Такие изотопные варианты могут обеспечивать дополнительное применение наряду с формами применения, описанными в данной заявке. Например, изотопные варианты соединений согласно изобретению могут найти дополнительное применение, включая, без ограничения, их применение в качестве диагностических и/или визуализирующих реагентов или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических агентов. Кроме того, изотопные варианты соединений согласно изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут повышать безопасность, переносимость или эффективность во время лечения. Подразумевается, что все изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению, как радиоактивные, так и нерадиоактивные, включены в объем настоящего изобретения.

[0020] В объем настоящего изобретения также включены сокристаллы соединений по изобретению, например, сокристаллы, включающие Соединение 1. Типичные вещества, подходящие для образования сокристаллов, включают аминокислоты, например, могут быть получены сокристаллы с пролином,

глицином, аланином, гистидином, аргинином, лизином и тому подобные. Другие типичные вещества, подходящие для образования сокристаллов, включают сахара, например моносахариды, такие как глюкоза и фруктоза. Другие вещества, подходящие для образования сокристаллов, включают сахарные спирты, такие как, например, маннит и сорбит. Другими веществами, подходящими для образования сокристаллов, являются амиды, включающие, например, мочевину, никотинамид и изоникотинамид. Амины также являются веществами, подходящими для образования сокристаллов, и включают, например, имидазол и *N*-меглумин.

[0021] Фармацевтически приемлемые соли и сокристаллы согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группировку, с использованием стандартных химических методик. Обычно такие соли и сокристаллы могут быть получены в результате взаимодействия данных соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты или вещества, подходящего для образования сокристаллов, в воде или в органическом растворителе, или в смеси воды и органического растворителя; обычно предпочтительно использовать неводные среды, например эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Смотри, например, Allen, Jr., L.V., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012). Содержание данного руководства включено в настоящее описание посредством ссылки.

В описании изобретения использованы следующие акронимы и аббревиатуры:

ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография

PEPPSI™-IPr = [1,3-Бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия (II) дихлорид

Ms = мезил (-$S(O)_2$-O-CH_3)

MsCl = мезилхлорид (Cl-$S(O)_2$-O-CH_3)

ДМЭ = диметоксиэтан

dr = диастереоизомерное отношение

PivCl = пивалоилхлорид (триметилацетилхлорид)

AcOH = уксусная кислота

NaHMDS = гексаметилдисилазана натриевая соль (натрия бис(триметилсилил)амид)

T3P™ = пропилфосфоновый ангидрид (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид, раствор)

DMAC = диметилацетамид

MeCN = ацетонитрил (ACN)

NMP = *N*-метил-2-пирролидон

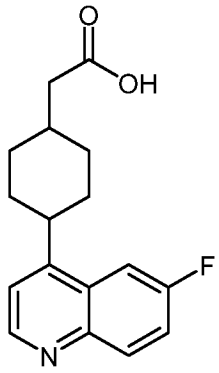
Pyr = пиридин

TCFH = *N*,*N*,*N*′,*N*′-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат

N-Me-Imid = *N*-метилимидазол

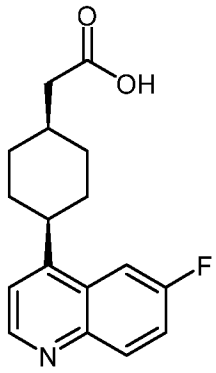
KF = анализ с использованием титрования по Карлу Фишеру, методика титрования для определения количества воды в образце.

[0022] Настоящее изобретение относится к улучшенным способам получения соединений Формулы I, а также их стереоизомеров, а также их солей:

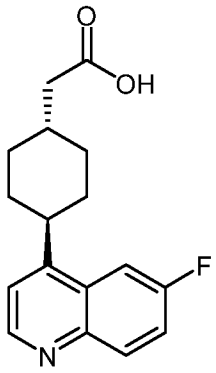


I.

Предпочтительные стереоизомеры Формулы I включают



I-A и

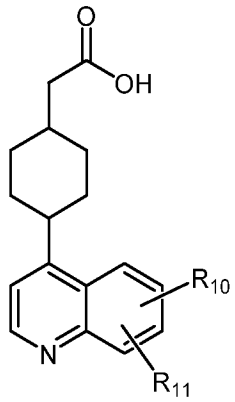


I-B.

[0023] Соединения Формулы I могут быть получены в виде индивидуального стереоизомера, например I-A или I-B. Альтернативно соединения Формулы I могут быть получены в виде смеси стереоизомеров I-A и I-B. В тех вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых использована смесь стереоизомеров, то есть смесь соединений I-A и I-B, смесь

может содержать 99% (по массе) соединения I-A. Альтернативно смесь может содержать приблизительно 95% (по массе), 90% (по массе), 85% (по массе), 80% (по массе), 75% (по массе), 70% (по массе), 65% (по массе), 60% (по массе), 55% (по массе), 50% (по массе), 45% (по массе), 40% (по массе), 35% (по массе), 30% (по массе), 25% (по массе), 20% (по массе), 15% (по массе), 10% (по массе) или приблизительно 5% (по массе) соединения I-A.

[0024] Средним специалистам в данной области техники будет несложно понять, что способы, приведенные в данном описании, также можно применять для получения соединений Формулы I-A, а также их стереоизомеров, а также их солей:

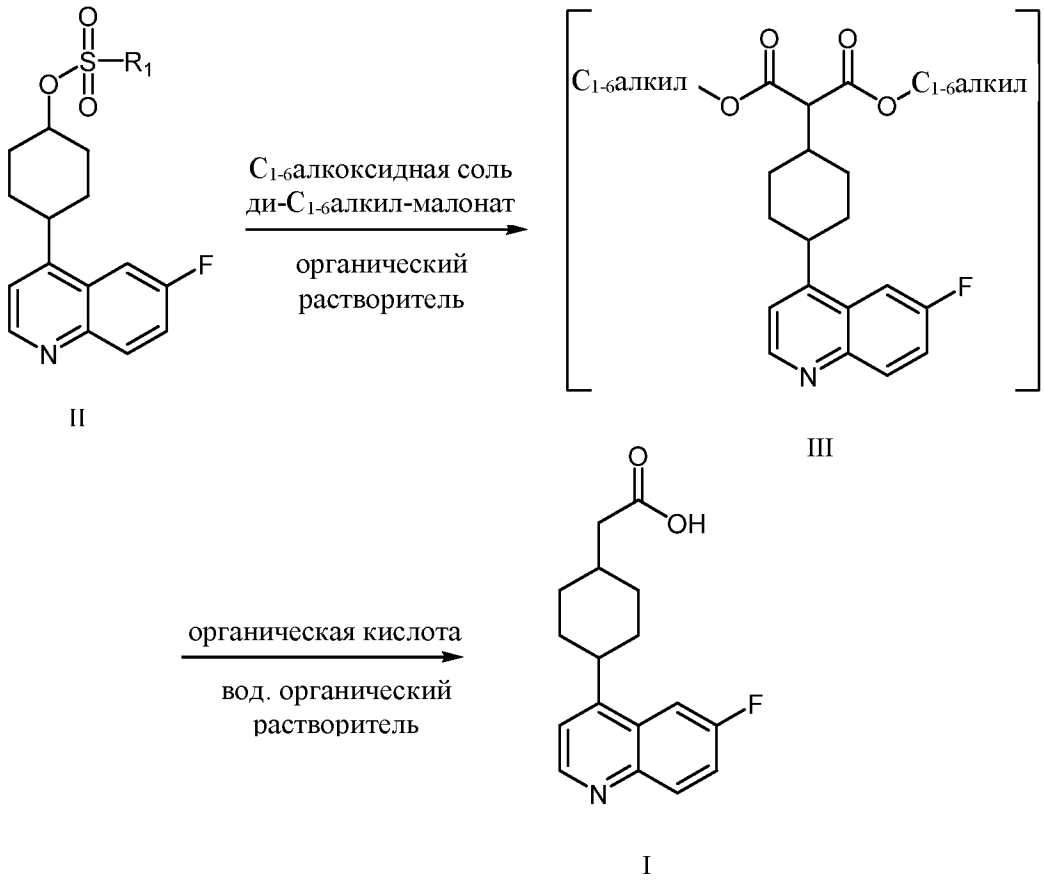


I-C,

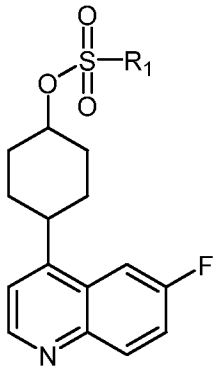
где R_{10} и R_{11} независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C_{1-4}галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, CN, $-SO_2NH_2$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3, SO_2CH_3, SO_2CF_3 или $CONH_2$.

[0025] Соединения Формулы I (или стереоизомеры или соли данных соединений) могут быть получены в соответствии со Схемой 1.

Схема 1



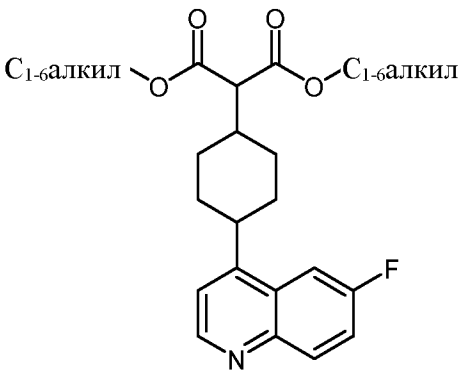
[0026] Согласно настоящему изобретению соединения Формулы I, или их стереоизомеры, или их соли, получают в результате контактирования соединения Формулы II, или его стереоизомера:



II,

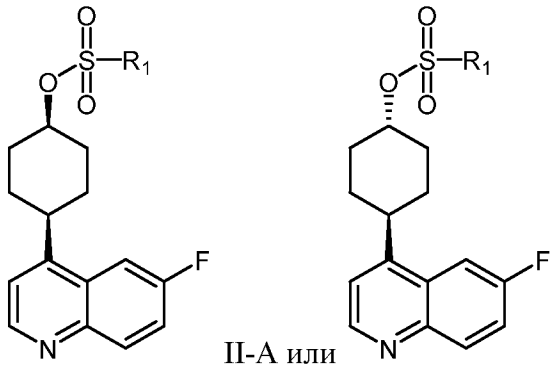
где R_1 представляет собой C_{1-6}алкил, арил или C_{1-6}галогеналкил,

со смесью C_{1-6}алкоксидной соли и ди-C_{1-6}алкил-малоната в подходящем органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для замены сульфонатной группировки и образования соединения Формулы III, или его стереоизомера:



III.

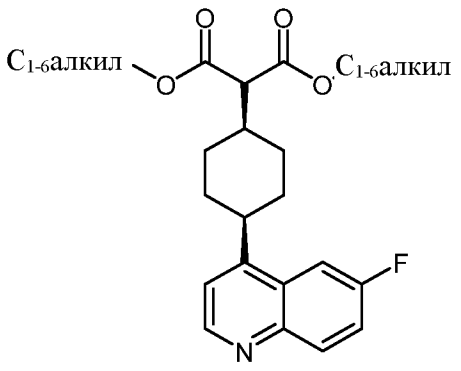
[0027] Соединение Формулы II может представлять собой индивидуальный стереоизомер или смесь стереоизомеров. Например, соединение Формулы II может быть получено в виде индивидуального изомера, который представляет собой



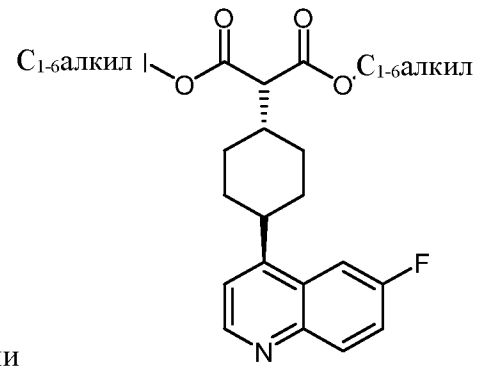
II-A или II-B.

[0028] Альтернативно соединение Формулы II может быть получено в виде смеси соединений II-A и II-B. В тех вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых использована смесь стереоизомеров, то есть смесь соединений II-A и II-B, смесь может содержать 99% (по массе) соединения II-B. Альтернативно смесь может содержать приблизительно 95% (по массе), 90% (по массе), 85% (по массе), 80% (по массе), 75% (по массе), 70% (по массе), 65% (по массе), 60% (по массе), 55% (по массе), 50% (по массе), 45% (по массе), 40% (по массе), 35% (по массе), 30% (по массе), 25% (по массе), 20% (по массе), 15% (по массе), 10% (по массе) или приблизительно 5% (по массе) соединения II-B.

[0029] Соединение Формулы III может быть получено в виде индивидуального изомера или в виде смеси стереоизомеров. Например, соединение Формулы III может быть получено в виде а индивидуального изомера, то есть соединения



III-A или



III-B.

[0030] Альтернативно соединение Формулы III может быть получено в виде смеси соединений III-A и III-B. В тех вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых использована смесь стереоизомеров, то есть смесь соединений III-A и III-B, смесь может содержать 99% (по массе) соединения III-A. Альтернативно смесь может содержать приблизительно 95% (по массе), 90% (по массе), 85% (по массе), 80% (по массе), 75% (по массе), 70% (по массе), 65% (по массе), 60% (по массе), 55% (по массе), 50% (по массе), 45% (по массе), 40% (по массе), 35% (по массе), 30% (по массе), 25% (по массе), 20% (по массе), 15% (по массе), 10% (по массе) или приблизительно 5% (по массе) соединения III-A.

[0031] Согласно настоящему изобретению R_1 может представлять собой C_{1-6}алкил, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил. Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения R_1 представляет собой метил.

[0032] Согласно другим аспектам настоящего изобретения R_1 представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R_1 представляет собой фенил. Согласно другим вариантам осуществления изобретения R_1 представляет собой замещенный фенил, например фенил, имеющий в качестве заместителей атом галогена (например атом F или Cl), C_{1-6}алкил (например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил) или C_{1-6}галогеналкил (например $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CH_2CF_3$).

[0033] Согласно другим аспектам настоящего изобретения R_1 представляет собой C_{1-6}галогеналкил, например $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CH_2CF_3$.

[0034] Для превращения соединений Формулы II в соединения Формулы III используют C_{1-6}алкоксидную соль. Предпочтительной C_{1-6}алкоксидной солью является натрия амилат ($NaOC(CH_3)_2CH_2CH_3$). Другие подходящие

C_{1-6}алкоксидные соли включают калия амилат, NaOBut и KOBut. Другие C_{1-6}алкоксидные соли включают лития амилат и LiOBut.

[0035] Для превращения соединений Формулы II в соединения Формулы III используют смесь C_{1-6}алкоксидной соли и ди-C_{1-6}алкил-малоната. Согласно настоящему изобретению C_{1-6}алкильные группировки малоната выбраны независимо. Например, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения ди-C_{1-6}алкил-малонат содержит одинаковые C_{1-6}алкильные группировки, например, ди-C_{1-6}алкил-малонат представляет собой ди-*трет*-бутил-малонат, ди-метил-малонат, ди-этил-малонат, ди-изопропил-малонат. Согласно другим аспектам настоящего изобретения ди-C_{1-6}алкил-малонат содержит разные C_{1-6}алкильные группировки, например, ди-C_{1-6}алкил-малонат представляет собой $CH_3OC(O)CH_2C(O)OBut$.

[0036] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения молярное соотношение C_{1-6}алкоксидной соли и ди-C_{1-6}алкил-малоната составляет приблизительно 1:1. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения молярное соотношение C_{1-6}алкоксидной соли и ди-C_{1-6}алкил-малоната составляет от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 1,5:1, например приблизительно 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1 или приблизительно 1,5:1. Типичные молярные соотношения C_{1-6}алкоксидной соли и ди-C_{1-6}алкил-малоната составляют от приблизительно 0,8:1 до 1,2:1 или от приблизительно 0,8:1 до 1,1:1.

[0037] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения C_{1-6}алкоксидную соль и ди-C_{1-6}алкил-малонат используют в количестве, эквивалентном количеству соединения Формулы II, или в избытке по отношению к данному соединению. Например, в типичных вариантах осуществления изобретения молярное соотношение C_{1-6}алкоксидной соли/ди-C_{1-6}алкил-малоната и соединения Формулы II составляет приблизительно 1,5:1. Согласно другим вариантам осуществления изобретения молярное соотношение C_{1-6}алкоксидной соли/ди-C_{1-6}алкил-малоната и соединения Формулы II составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, например приблизительно 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,7:1, 1,8:1, 1,9:1, 2:1, 2,1:1, 2,2:1, 2,3:1, 2,4:1, 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1 или приблизительно 3:1.

[0038] Превращение соединений Формулы II в соединения Формулы III выполняют в подходящем органическом растворителе. Также могут быть

использованы смеси органических растворителей. Подходящие органические растворители для превращения включают, например, ароматические углеводороды, такие как толуол и анизол, особенно предпочтительно использовать толуол. Другие подходящие растворители включают эфирные растворители, такие как, например, тетрагидрофуран, диметоксиэтан и диоксан. Данное превращение также можно выполнять в полярном растворителе, например *трет*-амиловом спирте или *N*-метил-2-пирролидоне.

[0039] Превращение соединений Формулы II в соединения Формулы III выполняют при температуре, достаточной для замены сульфонатной группировки соединения Формулы II с получением соединения Формулы III. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительно использовать температуру реакционной смеси, которая выше температуры окружающей среды, то есть выше 25°C, и предпочтительно равна приблизительно 35°C или выше 35°C. Например, температура, подходящая для получения соединения Формулы III, равна или ниже температуры дефлегмации реакционного растворителя. Согласно другим аспектам настоящего изобретения температура, подходящая для получения соединения Формулы III, ниже температуры дефлегмации реакционного растворителя. Согласно другим аспектам настоящего изобретения предпочтительно использовать температуру приблизительно 80°C или выше. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[0040] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы II в соединения Формулы III. Например, данное превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения в соединения Формулы III составляет приблизительно 24 часа. Согласно другим аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения, составляет менее 24 часов, например приблизительно 20, 18, 16, 14, 12, 10 или приблизительно 8 часов.

Согласно другим аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения, составляет менее 8 часов. Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения, составляет приблизительно 12 часов.

[0041] Способы, описанные в данной заявке, позволяют получить соединение Формулы III, или его стереоизомер. Соединения Формулы III могут содержать одинаковые или разные $C_{1\text{-}6}$алкильные группы. Предпочтительными соединениями Формулы III являются соединения, у которых каждый $C_{1\text{-}6}$алкил представляет собой *трет*-бутил. Согласно другим аспектам настоящего изобретения один $C_{1\text{-}6}$алкил представляет собой *трет*-бутил, а другой представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$.

[0042] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения Формулы III не выделяют и используют без выделения или очистки в последующих реакциях превращения. Альтернативно соединение Формулы III может быть выделено и необязательно очищено с использованием методик, известных в данной области техники.

[0043] Согласно настоящему изобретению соединение Формулы III, или его стереоизомер, могут быть превращены в соединение Формулы I, или его стереоизомер, в результате контактирования соединения Формулы III с подходящей органической кислотой в подходящем водном органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для гидролиза и декарбоксилирования, приводящих к образованию соединения Формулы I, или его стереоизомера.

[0044] Органические кислоты, подходящие для превращения соединения Формулы III в соединение Формулы I, включают, например, сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, которая является особенно предпочтительной. Трифторуксусная кислота также является подходящей кислотой. Предпочтительно использовать кислоту, pKa которой меньше или равно 0. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения соединение Формулы III превращают в соединение Формулы I в результате контактирования соединения Формулы III с неорганической кислотой, такой как H_2SO_4.

[0045] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения органическую кислоту используют в молярном избытке по отношению к соединению Формулы III. Например, молярное соотношение органической кислоты и соединения Формулы III находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 20:1 или от приблизительно 8:1 до приблизительно 10:1, например составляет приблизительно 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1 или приблизительно 20:1.

[0046] Растворитель, используемый для превращения соединения Формулы III в соединение Формулы I, представляет собой водный органический растворитель, то есть растворитель, содержащий воду в количестве по меньшей мере 0,05% (по массе) от массы растворителя. Предпочтительно использовать водный растворитель, содержащий приблизительно 1% (по массе) воды. Кроме воды данный водный растворитель включает один органический растворитель или смесь органических растворителей, предпочтительно смесь органических растворителей. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения растворитель представляет собой ароматический углеводород (например толуол, анизол), эфирный растворитель (например тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диоксан) или полярный растворитель (например *трет*-амиловый спирт, *N*-метил-2-пирролидон, сульфолан), или смесь данных растворителей. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения водный растворитель представляет собой смесь воды, сульфолана и другого органического растворителя, предпочтительно толуола.

[0047] Превращение соединений Формулы III в соединения Формулы I выполняют при температуре, достаточной для гидролиза и декарбоксилирования соединения Формулы III, приводящих к получению соединения Формулы I. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры находятся выше 25°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения одна и та же температура может быть использована как для гидролиза, так и для декарбоксилирования. Согласно другим аспектам настоящего изобретения гидролиз выполняют при одной температуре, а декарбоксилирование выполняют при другой температуре. В тех вариантах осуществления настоящего изобретения,

в которых использована разная температура для гидролиза и декарбоксилирования, гидролиз можно выполнять при более низкой температуре (например в диапазоне от приблизительно 30°C до приблизительно 80°C, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 60°C) и декарбоксилирование можно выполнять при более высокой температуре (например в диапазоне от приблизительно 90°C до приблизительно 115°C, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 110°C, особенно предпочтительно использовать температуру приблизительно 105°C). В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

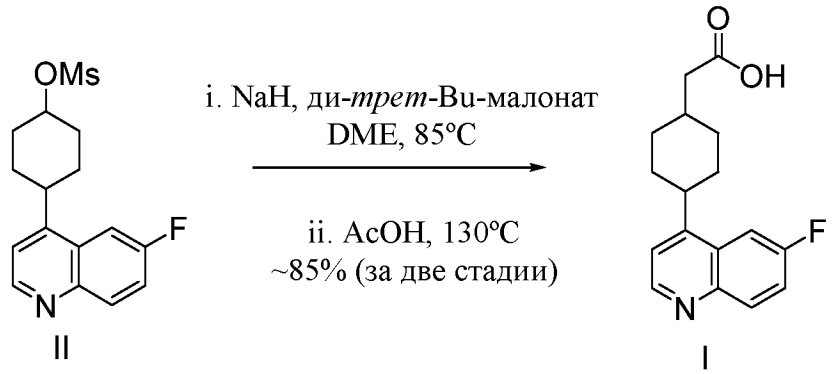
[0048] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы III в соединения Формулы I. Например, данное превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения в соединение Формула I, составляет приблизительно 30 часов. Согласно другим аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения, составляет приблизительно 24 часа или менее, например приблизительно 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10 или приблизительно 8 часов. Согласно другим аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения, составляет менее 8 часов. Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения, составляет приблизительно 15 часов. В тех аспектах настоящего изобретения, согласно которым гидролиз выполняют при одной температуре, а декарбоксилирование выполняют при другой температуре, гидролиз может быть выполнен в течение приблизительно 12 часов или менее. Например, гидролиз может быть выполнен в течение приблизительно 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 часов или приблизительно 1 часа. Согласно данным вариантам осуществления изобретения декарбоксилирование может быть выполнено в течение приблизительно 24 часов или менее. Например, декарбоксилирование может быть

выполнено в течение приблизительно 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10 или приблизительно 8 часов.

[0049] Соединения Формулы I, синтезированные в соответствии с описанными способами получения, могут быть выделены и необязательно очищены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения соединения Формулы I могут быть использованы в последующих реакциях без выделения или очистки.

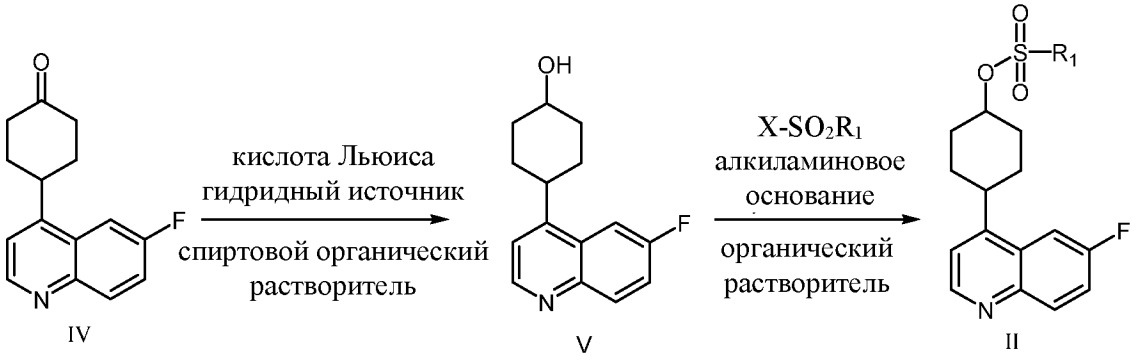
[0050] Альтернативно соединения Формулы I, или их стереоизомеры, могут быть получены из соединений Формулы II, или их стереоизомеров, в соответствии со Схемой 2.

Схема 2

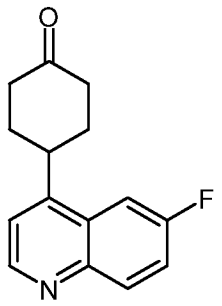


[0051] Кроме описанных способов получения соединений Формулы I и их стереоизомеров в данном изобретении также предложены способы получения промежуточных соединений, например соединений Формулы II и их стереоизомеров. На Схеме 3 приведен способ получения соединений Формулы II и их стереоизомеров.

Схема 3

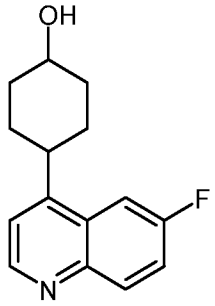


Соединения Формулы II получают в результате контактирования соединения Формулы IV



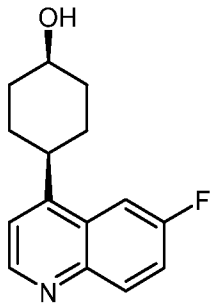
IV,

с кислотой Льюиса и гидридным источником в подходящем спиртовом органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для восстановления карбонила и образования соединения Формулы V, или его стереоизомера:

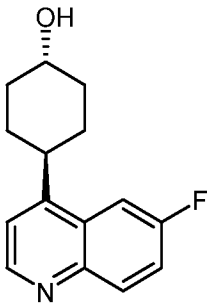


V.

[0052] Соединение Формулы V может представлять собой индивидуальный стереоизомер или смесь стереоизомеров. Например, соединение Формулы V может быть получено в виде индивидуального изомера, который представляет собой



V-A или



V-B.

[0053] Альтернативно соединение Формулы V может быть получено в виде смеси соединений V-A и V-B. В тех вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых использована смесь стереоизомеров, то есть смесь соединений V-A и V-B, данная смесь может содержать 99% (по массе) соединения V-B. Альтернативно смесь может содержать приблизительно 95% (по массе), 90% (по массе), 85% (по массе), 80% (по массе), 75% (по массе), 70% (по массе), 65% (по массе), 60% (по массе), 55% (по массе), 50% (по массе), 45% (по массе), 40%

(по массе), 35% (по массе), 30% (по массе), 25% (по массе), 20% (по массе), 15% (по массе), 10% (по массе) или приблизительно 5% (по массе) соединения V-B.

[0054] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение Формулы IV предложено в виде соли соединения Формулы IV. Подходящие соли включают любую соль, например соль соляной, бромистоводородной, азотной, угольной, моногидроугольной (monohydrogencarbonic), фосфорной, моногидрофосфорной (monohydrogenphosphoric), дигидрофосфорной (dihydrogenphosphoric), серной, моногидросерной (monohydrogensulfuric), иодистоводородной, фосфористой кислоты, соль уксусной, пропионовой, изомасляной, малоновой, бензойной, янтарной, суберинovой, фумаровой, миндальной, фталевой, бензолсульфоновой, *пара*-толилсульфоновой, лимонной, винной, камфорсульфоновой или метансульфоновой кислоты.

[0055] В тех аспектах настоящего изобретения, в которых соединение Формулы IV предложено в форме соли, солевая форма соединения может быть обработана подходящим основанием (например карбонатом натрия, карбонатом калия) с получением соединения Формулы IV в форме "свободного основания". Для превращения соединения Формулы IV в свободное основание используют молярный избыток подходящего основания. Соединение Формулы IV в свободной форме может быть выделено и необязательно очищено перед его использованием в последующих реакциях с помощью методик, известных средним специалистам в данной области техники. Альтернативно соединение Формулы IV в свободной форме может быть использовано в последующих превращениях без предварительного выделения.

[0056] Кислоты Льюиса, используемые для превращения соединений Формулы IV в соединения Формулы V, известны и включают, например, галогениды кальция (например $CaCl_2$), галогениды лития (например LiBr, LiCl), галогениды магния (например $MgBr_2$), галогениды цинка (например $ZnCl_2$, ZnBr2) и галогениды церия (например $CeBr_3$, $CeCl_3$). Предпочтительными кислотами Льюиса являются галогениды церия, и особенно предпочтителен $CeCl_3$ (например $CeCl_3$ гептагидрат).

[0057] Гидридные (H^-) источники, используемые для превращения соединений Формулы IV в соединения Формулы V, известны и включают, например, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, диизобутилалюминия гидрид и $NaCNBH_4$. Особенно

предпочтительным является $NaBH_4$. Альтернативным гидридным источником является NaH.

[0058] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения молярное соотношение кислоты Льюиса и соединения Формулы IV находится в диапазоне от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 0,5:1 или от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 0,3:1. Например, молярное соотношение кислоты Льюиса и соединения Формулы IV составляет приблизительно 0,05:1, 0,1:1, 0,15:1, 0,2:1, 0,25:1, 0,3:1, 0,35:1, 0,4:1, 0,45:1 или приблизительно 0,5:1.

[0059] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения молярное соотношение гидрида и соединения Формулы IV находится в диапазоне от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 5:1 или от приблизительно 0,8:1 до приблизительно 2:1. Например, молярное соотношение гидрида и соединения Формулы IV составляет приблизительно 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1 или приблизительно 5:1.

[0060] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения молярное соотношение кислоты Льюиса и гидрида находится в диапазоне от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 0,5:1 или от 0,05:1 до приблизительно 0,375:1. Например, молярное соотношение кислоты Льюиса и гидрида составляет приблизительно 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, 0,06:1, 0,07:1, 0,08:1, 0,09:1, 0,1:1, 0,125:1, 0,15:1, 0,175:1, 0,2:1, 0,225:1, 0,25:1, 0,275:1, 0,3:1, 0,325:1, 0,35:1, 0,375:1, 0,4:1, 0,425:1, 0,45:1, 0,475:1 или приблизительно 0,5:1.

[0061] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения кислоту Льюиса и соединение Формулы IV смешивают перед добавлением к реакционной смеси гидридного источника.

[0062] Растворители, используемые для превращения соединений Формулы IV в соединения Формулы V, представляют собой спиртовые растворители или смеси спиртовых растворителей. Подходящие спиртовые растворители включают, например, метанол, этанол, изопропанол и их смеси. Спиртовые растворители, используемые для превращения соединений Формулы IV в соединения Формулы V, также могут включать неспиртовые органические растворители, предпочтительно в количестве, которое составляет менее 10% (по массе) от общей массы растворителя. Подходящие органические растворители, которые могут присутствовать в спиртовом растворителе, включают, например,

этилацетат, ацетон, тетрагидрофуран, метилтретбутиловый эфир, изопропилацетат, ацетонитрил, диметоксиэтан и их смеси. Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения спиртовой растворитель обычно представляет собой безводный растворитель, то есть имеет значение KF (содержание воды по методу Карла Фишера) 2% или менее, предпочтительно 1% или менее, предпочтительно 0,05% или менее.

[0063] Превращение соединений Формулы IV в соединения Формулы V выполняют при температуре, достаточной для восстановления карбонила соединения Формулы IV с получением соединения Формулы V. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры находятся ниже 25°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры находится ниже приблизительно 20°C, более предпочтительно ниже приблизительно 10°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения температура равна приблизительно 0°C. Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения значения температуры находятся в диапазоне от приблизительно -5°C до приблизительно 5°C. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[0064] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы IV в соединения Формулы V. Например, данное превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Например, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 12 часов или менее. Например, необходимое количество времени может составлять приблизительно 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или приблизительно 1 ч. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 2 часа или менее.

[0065] Соединение Формулы V или его стереоизомер могут быть использованы в последующих превращениях без выделения или очистки. Согласно другим аспектам настоящего изобретения соединения Формулы V или их стереоизомеры перед использованием в последующих превращениях могут

быть выделены и необязательно очищены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники.

[0066] Согласно настоящему изобретению соединение Формулы V, или его стереоизомер, превращают в соединение Формулы II, или его стереоизомер, в результате контактирования соединения Формулы V, или его стереоизомера, с $X\text{-}SO_2R_1$ в присутствии алкиламинового основания в подходящем безводном органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для вытеснения X с образованием соединения Формулы II, или его стереоизомера.

[0067] Согласно настоящему изобретению X в реагенте $X\text{-}SO_2R_1$ представляет собой атом галогена, предпочтительно Cl или Br. R_1 является таким, как определено выше. Предпочтительные реагенты $X\text{-}SO_2R_1$ включают, например, метансульфохлорид.

[0068] Кроме того, согласно настоящему изобретению соединение Формулы V, или его стереоизомер, превращают в соединение Формулы II, или его стереоизомер, в результате контактирования соединения Формулы V, или его стереоизомера, с $R_1SO_2\text{-}O\text{-}SO_2R_1$ в присутствии алкиламинового основания в подходящем безводном органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для вытеснения $\text{-}O\text{-}SO_2R_1$ с образованием соединения Формулы II, или его стереоизомера. Предпочтительным реагентом $R_1SO_2\text{-}O\text{-}SO_2R_1$ является метансульфоновый ангидрид.

[0069] Алкиламиновые основания, подходящие для использования в превращении соединений Формулы V в соединения Формулы II, включают, например, триметиламин, *N*,*N*-диизопропилэтиламин и тому подобное. Также могут быть использованы смеси алкиламиновых оснований.

[0070] Безводные органические растворители, подходящие для использования в реакции превращения соединения Формулы V в соединение Формулы II, обычно имеют значение KF менее 2%. В предпочтительном варианте осуществления изобретения значение KF безводного органического растворителя обычно составляет менее 1%, предпочтительно менее 0,5%, более предпочтительно менее 0,05%. Безводный органический растворитель может представляет собой индивидуальный растворитель или смесь растворителей. Подходящие безводные органические растворители включают галогенированные растворители, такие как дихлорметан. Другие подходящие безводные органические растворители включают ароматические углеводороды (например

толуол, анизол), ацетонитрил и изопропилацетат. Дихлорметан является особенно предпочтительным безводным органическим растворителем.

[0071] Превращение соединений Формулы V в соединения Формулы II выполняют при температуре, достаточной для замены группировки X реагента $X\text{-}SO_2R_1$ (или группировки $\text{-}O\text{-}SO_2R_1$ реагента $R_1SO_2\text{-}O\text{-}SO_2R_1$) с получением соединения Формулы II. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры находятся ниже 25°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры находится ниже приблизительно 20°C, более предпочтительно ниже приблизительно 10°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры составляет приблизительно 0°C или менее. Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения значения температуры находятся в диапазоне от приблизительно -10 до приблизительно -5°C. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[0072] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы V в соединения Формулы II. Например, данное превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Например, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 8 часов или менее. Например, необходимое количество времени может составлять приблизительно 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или приблизительно 1 ч. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 2 часа или менее, в более предпочтительном варианте - приблизительно 1 час.

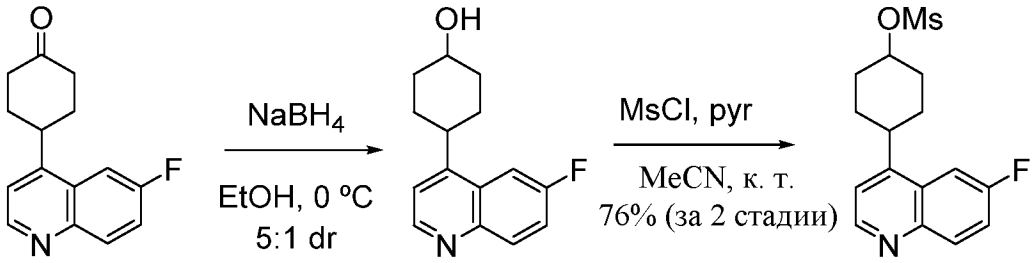
[0073] Соединения Формулы II могут быть получены в виде индивидуального изомера, то есть в виде соединения Формулы II-A или II-B. Альтернативно соединение Формулы II может быть получено в виде смеси соединений II-A и II-B. В тех вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых получают смесь стереоизомеров, то есть смесь соединений II-A и II-B, данная смесь может содержать 99% (по массе) соединения II-B. Альтернативно

смесь может содержать приблизительно 95% (по массе), 90% (по массе), 85% (по массе), 80% (по массе), 75% (по массе), 70% (по массе), 65% (по массе), 60% (по массе), 55% (по массе), 50% (по массе), 45% (по массе), 40% (по массе), 35% (по массе), 30% (по массе), 25% (по массе), 20% (по массе), 15% (по массе), 10% (по массе) или приблизительно 5% (по массе) соединения II-B.

[0074] Соединения Формулы II или их стереоизомеры могут быть использованы в последующих превращениях без выделения. Согласно другим аспектам настоящего изобретения соединения Формулы II или их стереоизомеры перед использованием в последующих превращениях могут быть выделены и необязательно очищены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники.

[0075] Альтернативно соединения Формулы II могут быть получены из соединений Формулы IV в соответствии со Схемой 4.

Схема 4



[0076] Настоящее изобретение также относится к способам получения промежуточных соединений Формулы IV. Способы получения соединений Формулы IV приведены на Схемах 5 и 6.

Схема 5

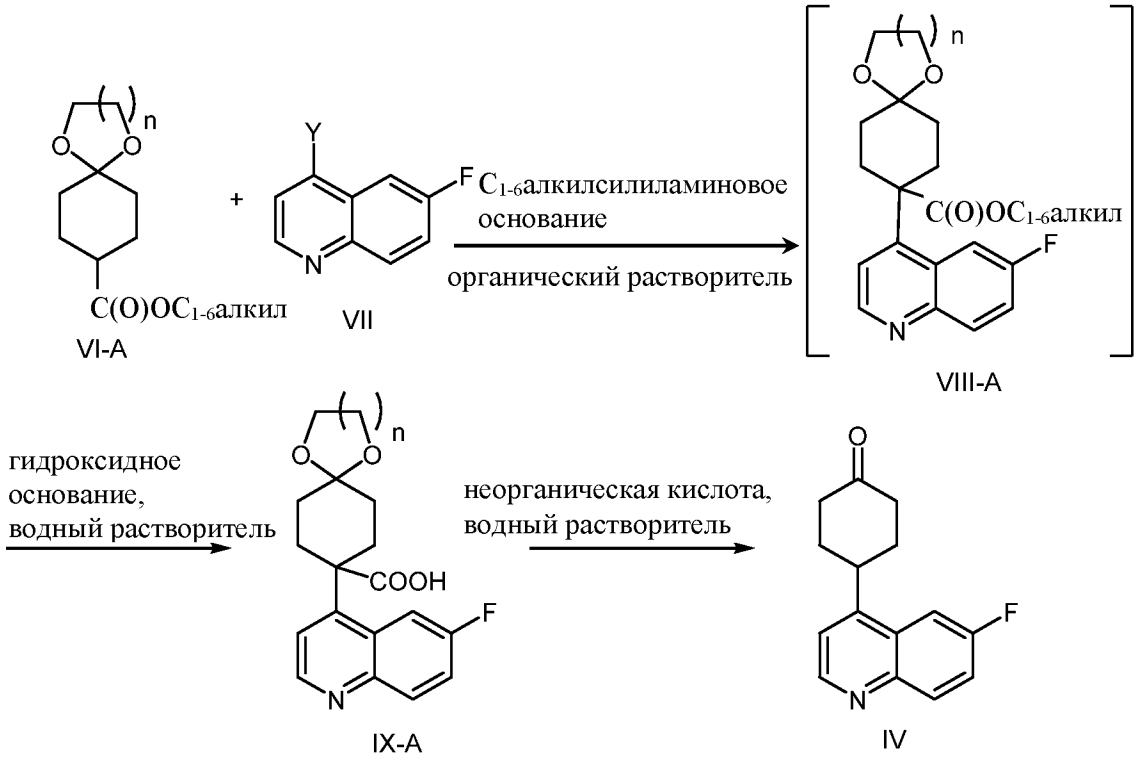
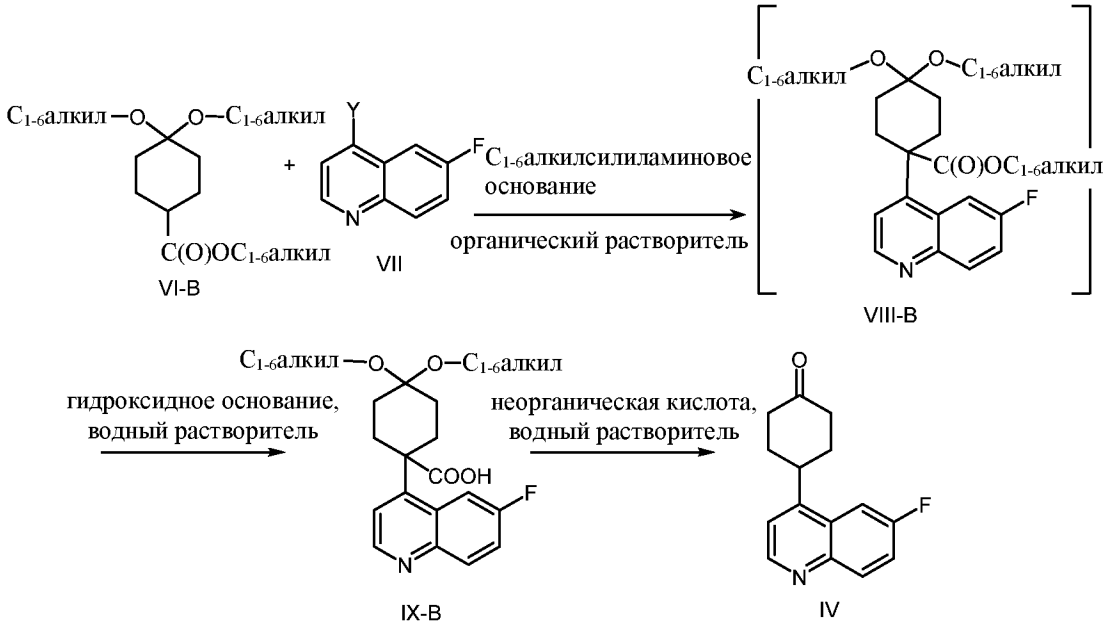
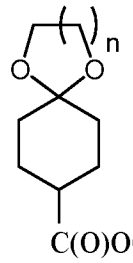


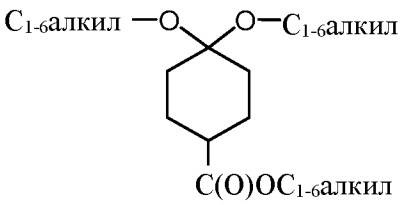
Схема 6



[0077] В соответствии с данными способами соединения Формулы IV получают в результате контактирования соединения Формулы VI-A или Формула VI-B:



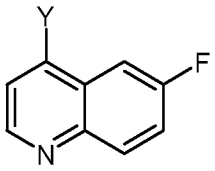
VI-A,



VI-B,

где n имеет значение 1 или 2,

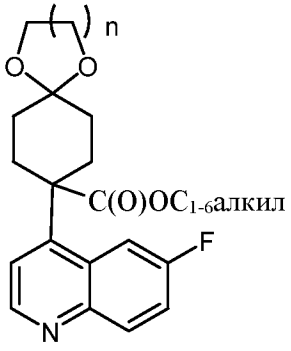
с соединением Формулы VII:



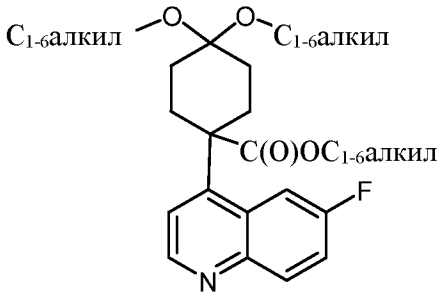
VII,

где Y представляет собой атом галогена,

в присутствии подходящего C_{1-6}алкилсилиламинового основания в подходящем органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для вытеснения Y с образованием соединения Формулы VIII-A или VIII-B:

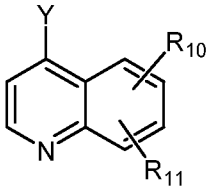


VIII-A,



VIII-B.

[0078] Средним специалистам в данной области техники легко понять, что соединения и стереоизомеры Формулы I-C могут быть получены путем замены соединения Формулы VII соединением Формулы VII-A, где Y, R_{10} и R_{11} являются такими, как определено выше.



VII-A

[0079] Соединения Формулы VII-A известны в данной области техники или могут быть получены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники. Смотри, например, WO2016/073770. Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения Y представляет собой Cl.

[0080] Соединения Формулы VI-A и VI-B известны и/или могут быть получены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники. Согласно настоящему изобретению C_{1-6}алкильные группировки в соединениях VI-A и VI-B независимо выбраны из C_{1-6}алкила, например метила, этила, пропила, изопропила, бутила, *трет*-бутила и т. п. В тех вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых используют соединения Формулы VI-A, предпочтительное значение n равно 1.

[0081] Соединения Формулы VII известны в данной области техники или могут быть получены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники. Смотри, например, WO2016/073770. Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения Y представляет собой Cl.

[0082] В предпочтительных вариантах превращения соединений Формулы VI-A/VI-B и Формула VII в соединения Формулы VIII-A/VIII-B соединения Формулы VI-A/VI-B используют в молярном избытке по отношению к соединениям Формулы VII. Например, согласно предпочтительным способам по изобретению молярное соотношение соединений Формулы VI-A/VI-B и соединений Формулы VII находится в диапазоне от приблизительно 1,1:1 до приблизительно 2:1 или от приблизительно 1,5 до приблизительно 2:1, например составляет приблизительно 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,7:1, 1,8:1, 1,9:1 или приблизительно 2:1.

[0083] Согласно способам по изобретению получение соединений Формулы VIII-A или Формула VIII-B проводят в присутствии подходящего C_{1-6}силиламинового основания. Типичными C_{1-6}силиламиновыми основаниями являются натрия гексаметилдисилазан (натрия бис(триметилсилил)амид, NaHMDS, $((CH_3)_3Si)_2NNa$).

[0084] Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения используют молярный избыток C_{1-6}силиламинового основания по отношению к соединению Формулы VI-A/VI-B. Например, согласно предпочтительным способам по изобретению молярное соотношение C_{1-6}силиламинового основания и соединения Формулы VI-A или VI-B находится в диапазоне от приблизительно 1,1:1 до приблизительно 5:1, например составляет приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 3:1, приблизительно 4:1 или приблизительно 5:1, например приблизительно 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,7:1, 1,8:1,

1,9:1, 2:1, 2,1:1, 2,2:1, 2,3:1, 2,4:1, 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, 3,5:1, 3,6:1, 3,7:1, 3,8:1, 3,9:1, 4:1, 4,2:1, 4,3:1, 4,4:1, 4,5:1, 4,6:1, 4,7:1, 4,8:1, 4,9:1 или приблизительно 5:1.

[0085] Подходящие органические растворители, используемые для получения соединений Формулы VIII-A или Формула VIII-B, могут включать индивидуальный растворитель или смесь растворителей. Типичные органические растворители включают, например, толуол, анизол, диметилформамид, тетрагидрофуран и их смеси. Смеси толуола и тетрагидрофурана являются особенно предпочтительными.

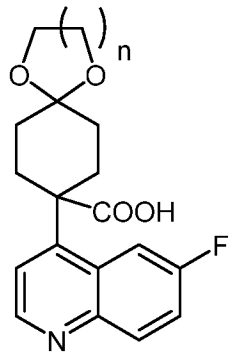
[0086] Превращение соединений Формулы VI-A/VI-B и соединений Формулы VII в соединения Формулы VIII-A или VIII-B выполняют при температуре, достаточной для замены группировки Y в соединении Формулы VII. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры находятся ниже 25°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры находится ниже приблизительно 20°C, более предпочтительно ниже приблизительно 10°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры составляет приблизительно 0°C или менее. Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения значение температуры находится ниже приблизительно -10°C, предпочтительно равно -20°C или находится ниже -20°C. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[0087] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы VI-A/VI-B и соединений Формулы VII в соединения Формулы VIII-A или VIII-B. Например, данное превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Например, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 8 часов или менее. Например, необходимое количество времени может составлять приблизительно 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или приблизительно 1 ч. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения необходимое количество времени

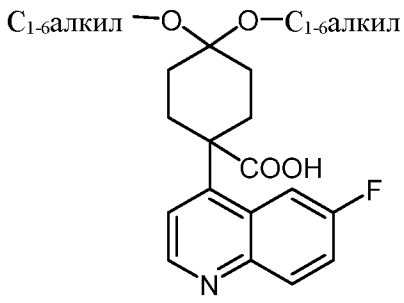
составляет приблизительно 4 часа или менее, предпочтительно приблизительно 3 часа.

[0088] Соединения Формулы VIII-A и Формула VIII-B могут быть использованы без выделения или очистки в последующих реакциях превращения. Альтернативно соединения Формулы VIII-A и Формула VIII-B перед использованием в последующих реакциях могут быть выделены и необязательно очищены.

[0089] Согласно настоящему изобретению соединения Формулы VIII-A/VIII-B могут быть использованы для получения соединений Формулы IX-A/IX-B. Соединения Формулы IX-A и IX-B могут быть получены в результате контактирования соединения Формулы VIII-A или VIII-B с подходящим гидроксидным основанием в подходящем водном растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для гидролиза с образованием соединения Формулы IX-A или Формула IX-B:



IX-A,



IX-B.

[0090] Типичные гидроксидные основания включают KOH и NaOH. Также могут быть использованы смеси гидроксидных оснований. Согласно типичным вариантам осуществления настоящего изобретения гидроксидное основание присутствует в виде водного раствора, предпочтительно в виде приблизительно 5 н. или приблизительно 10 н. водного раствора.

[0091] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения гидроксидное основание используют в молярном избытке по отношению к соединению Формулы VIII-A/VIII-B. Например, молярное соотношение гидроксидного основания и соединения Формулы VIII-A/VIII-B находится в диапазоне от 1:1 до приблизительно 50:1, или от 5:1 до приблизительно 50:1, или от приблизительно 1:1 до приблизительно 10:1, например составляет 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 30:1, 40:1 или приблизительно 50:1.

[0092] Подходящие водные растворители, используемые для получения соединений Формулы IX-A и IX-B, включают смеси воды и одного или более чем одного органического растворителя. Подходящие органические растворители включают этанол, толуол, анизол, диметилформамид, тетрагидрофуран и их смеси. Особенно предпочтительный водный растворитель представляет собой смесь воды, тетрагидрофурана и толуола.

[0093] Превращение соединений Формулы VIII-A/VIII-B в соединения Формулы IX-A или IX-B выполняют при температуре, достаточной для гидролиза соединений Формулы VIII-A и VIII-B. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры находятся выше 25°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры составляет приблизительно 50°C или более, предпочтительно приблизительно 60°C или более. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[0094] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы VIII-A/VIII-B в соединения Формулы IX-A и IX-B. Например, данное превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Например, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 24 часа или менее. Например, необходимое количество времени может составлять приблизительно 24, 22, 20, 18, 16, 14, 13, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или приблизительно 1 ч. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 20 часов или менее, предпочтительно приблизительно 10 часов.

[0095] Соединения Формулы IV могут быть получены из соединений Формулы IX-A или IX-B в результате контактирования соединения Формулы IX-A или IX-B с подходящей неорганической кислотой в подходящем водном растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для гидролиза с образованием соединения Формулы IV.

[0096] Подходящие неорганические кислоты, которые могут быть использованы для получения соединений Формулы IV, включают, например, HCl, HBr, H_2SO_4, HNO_3, H_3PO_4 и их комбинации. Предпочтительной неорганической кислотой является HCl.

[0097] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения неорганическую кислоту используют в молярном избытке по отношению к соединению Формулы IX-A/IX-B. Например, молярное соотношение неорганической кислоты и соединения Формулы IX-A/IX-B находится в диапазоне от приблизительно 5:1 до приблизительно 50:1 или от приблизительно 5:1 до приблизительно 7:1, например составляет приблизительно 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1 или приблизительно 50:1.

[0098] Подходящие водные растворители, используемые для получения соединений Формулы IV, включают смеси воды и одного или более чем одного органического растворителя. Подходящие органические растворители включают этанол, толуол, анизол, диметилформамид, тетрагидрофуран и их смеси. Особенно предпочтительный водный растворитель представляет собой смесь воды, тетрагидрофурана и толуола.

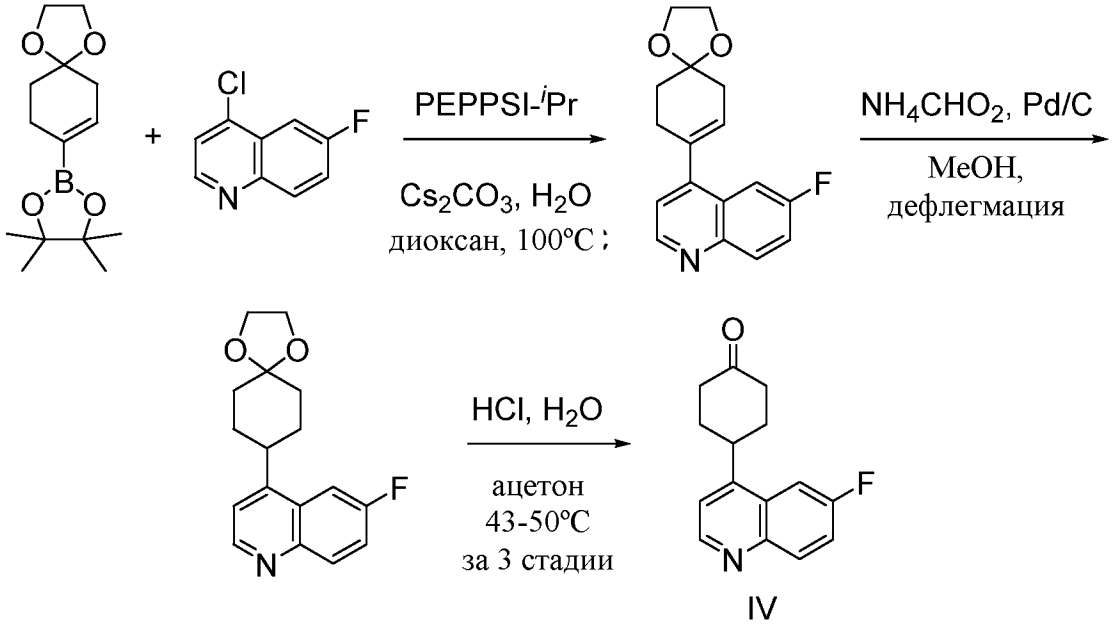
[0099] Превращение соединений Формулы IX-A/IX-B в соединения Формулы IV выполняют при температуре, достаточной для гидролиза и декарбоксилирования соединений Формулы IX-A и IX-B. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры находятся выше 25°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры составляет приблизительно 50°C или более, предпочтительно приблизительно 60°C или более. Предпочтительным диапазоном температур является диапазон от приблизительно 55°C до приблизительно 65°C. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[00100] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы IX-A/IX-B в соединения Формулы IV. Например, данное превращение можно проводить до тех пор, пока превращение

не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Например, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 24 часа или менее. Например, необходимое количество времени может составлять приблизительно 24, 22, 20, 18, 16, 14, 13, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или приблизительно 1 ч. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 20 часов или менее, предпочтительно приблизительно 10 ч или менее, более предпочтительно приблизительно 3 часа.

[00101] Альтернативно соединения Формулы IV могут быть получены в соответствии со Схемой 7.

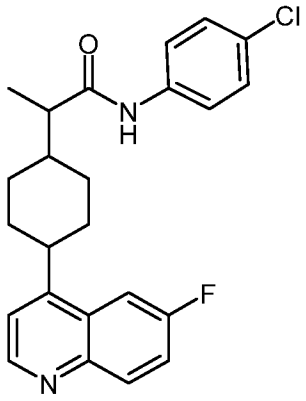
Схема 7



[00102] Соединения Формулы IV могут быть использованы без выделения или очистки в последующих реакциях. Альтернативно соединения Формулы IV перед использованием в последующих реакциях могут быть выделены и необязательно очищены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники.

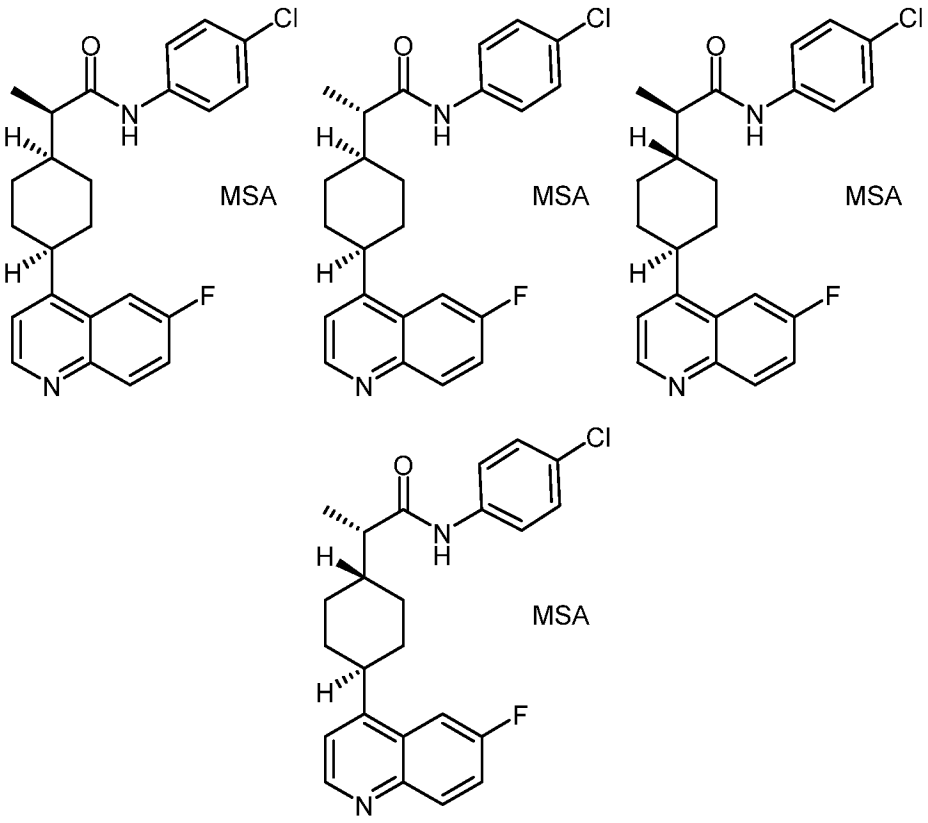
[00103] Соединения Формулы I могут быть использованы для получения фармацевтических соединений, например IDO-ингибиторов. Соединение 1 и его стереоизомеры, а также изотопные варианты и фармацевтически приемлемые соли и сокристаллы являются типичными вариантами реализации таких IDO-ингибиторов. Изотопные варианты Соединения 1 включают варианты, содержащие один или более чем один атом ^{13}C, один или более чем один атом ^{2}H,

один или более чем один атом ^{18}F, один или более чем один атом ^{15}N или их комбинации.



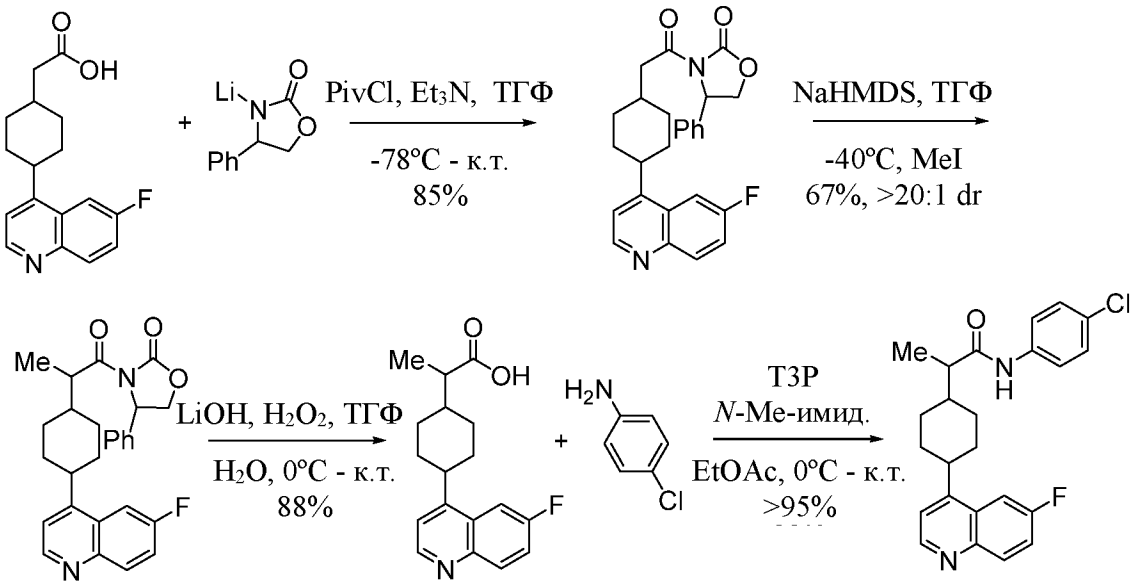
Соединение 1

[00104] Предпочтительной солью Соединения 1, а также его стереоизомеров, является соль Соединением 1, образованная с метансульфоновой кислотой.



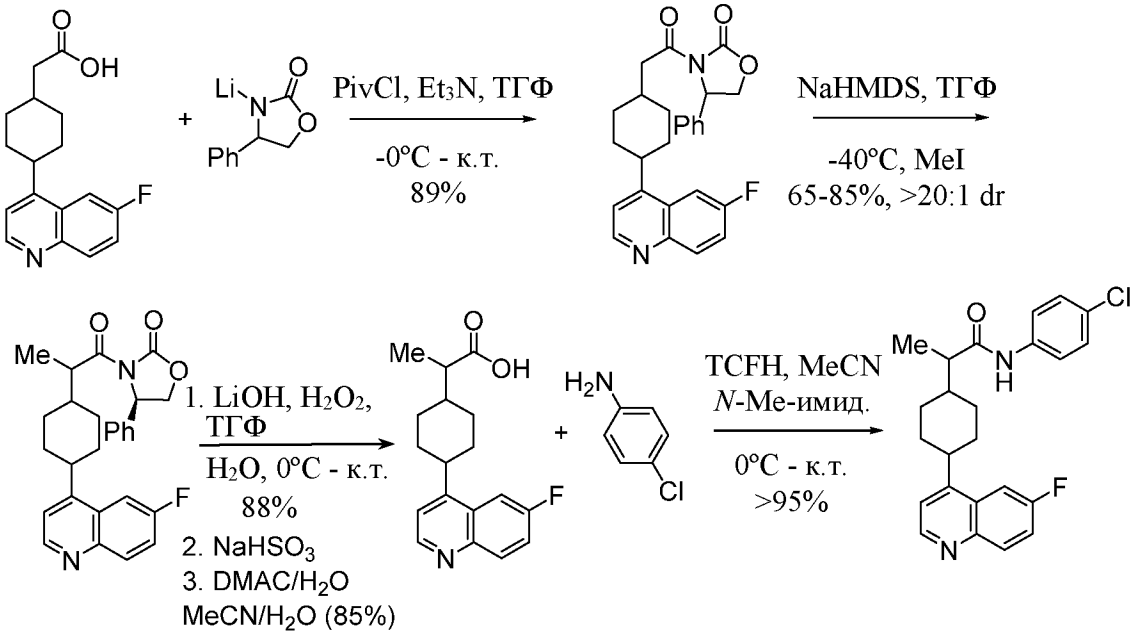
[00105] Соединения Формулы I могут быть превращены в Соединение 1, и его стереоизомеры, с использованием методик, уже известных в данной области техники, например описанных в WO2016073770. Альтернативно соединения Формулы I, и их стереоизомеры, могут быть превращены в Соединение 1, или его стереоизомер, в соответствии со Схемой 8.

Схема 8



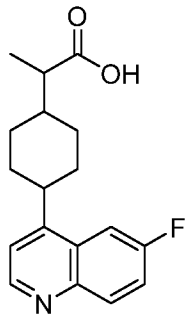
[00106] Согласно другим аспектам настоящего изобретения соединения Формулы I, и их стереоизомеры, могут быть превращены в Соединение 1, или его стереоизомер, в соответствии со Схемой 9.

Схема 9



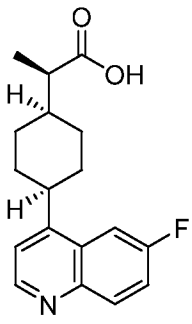
[00107] Фармацевтически приемлемые соли и сокристаллы Соединения 1 также могут быть получены с использованием методик, приведенных в настоящем описании и известных в данной области техники.

[00108] В объем настоящего изобретения также включены альтернативные методики получения соединений Формулы X и их стереоизомеров:

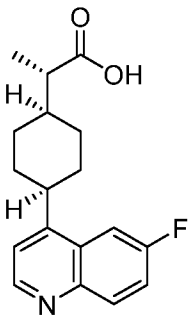


X.

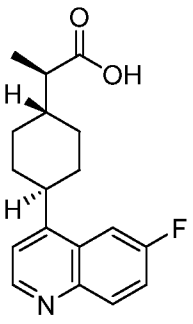
[00109] Соединения Формулы X могут быть получены в виде индивидуальных стереоизомеров с использованием методик, приведенных в данном описании, и знаний среднего специалиста в данной области техники:



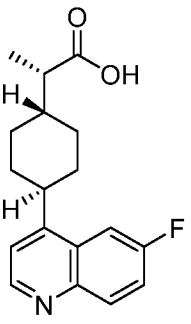
X-A,



X-B,



, X-C

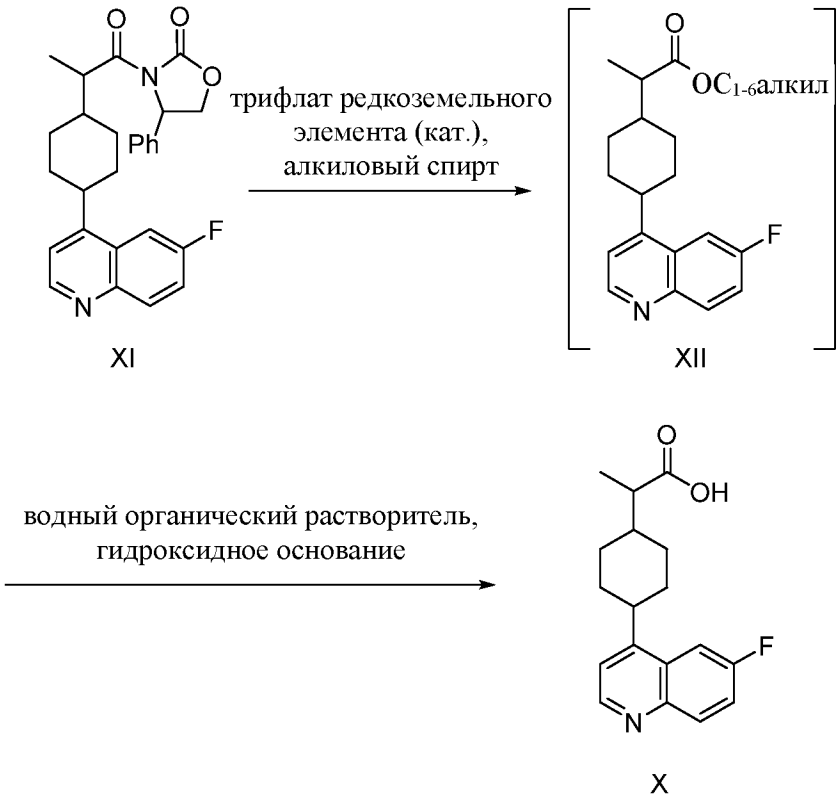


X-D.

[00110] Также могут быть получены смеси стереоизомеров, то есть смеси любых двух соединений, выбранных из X-A, X-B, X-C и X-D, в любом количестве.

[00111] Соединения Формулы X, или их стереоизомеры, могут быть получены в соответствии с приведенной ниже Схемой 10.

Схема 10



XI XII X

[00112] Согласно настоящему изобретению соединение Формулы XI, или его стереоизомер, превращают в соединение Формулы XII, или его стереоизомер, в результате контактирования соединения Формулы XI (или его стереоизомера) с редкоземельным катализатором, например с трифлатом редкоземельного элемента или алкоксидом редкоземельного элемента, в присутствии алкилового спирта, в качестве растворителя, в течение времени и при температуре, достаточных для образования соединения Формулы XII (или его стереоизомера).

[00113] Подходящие трифлаты редкоземельных элементов включают, например, $Yb(OTf)_3$ и $Y(OTf)_3$, а также их смеси. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения используют каталитическое количество трифлата редкоземельного элемента. Например, может быть использовано приблизительно 10 молярных % трифлата редкоземельного элемента относительно соединения Формулы XI. Также может быть использовано менее 10 молярных %, например приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 молярных %.

[00114] Подходящие алкоксиды редкоземельных элементов включают, например, $Yb(OCH_3)_3$ и $Y(OCH_3)_3$, а также их смеси. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения используют каталитическое количество алкоксида редкоземельного элемента. Например, может быть использовано

приблизительно 10 молярных % алкоксида редкоземельного элемента относительно соединения Формулы XI. Также может быть использовано менее 10 молярных %, например приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 молярных %.

[00115] Подходящими алкиловыми спиртами, используемыми в качестве растворителя, являются C_{1-6}алкиловые спирты, которые включают метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол и *трет*-бутанол, и их смеси. Метанол является особенно предпочтительным алкиловым спиртом, используемым в качестве растворителя.

[00116] Превращение соединений Формулы XI в соединения Формулы XII выполняют при температуре, достаточной для замены оксазолидиноновой группировки. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры равны температуре окружающей среды, например составляют приблизительно 25°C. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения значения температуры находятся выше температуры окружающей среды, например, значение температуры равно температуре дефлегмации алкилового спирта, используемого в качестве растворителя. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры составляет приблизительно 60°C. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[00117] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы XI в соединения Формулы XII. Например, превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения в соединение Формулы I составляет приблизительно 10 часов. Согласно другим аспектам настоящего изобретения количество времени, необходимое для существенного превращения, составляет приблизительно 10 часов или менее, например приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или приблизительно 9 ч.

[00118] Соединения Формулы XII, полученные в соответствии с описанными методиками, могут быть выделены и/или очищены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения соединения Формулы XII могут быть использованы в последующих реакциях без выделения и/или очистки.

[00119] Соединения Формулы XII, или их стереоизомеры, могут быть превращены в соединения Формулы X, или их стереоизомеры, в результате контактирования соединения Формулы XII (или его стереоизомера) с гидроксидным основанием в водном органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для образования соединения Формулы X, или его стереоизомера.

[00120] Типичные гидроксидные основания включают KOH и NaOH. Также могут быть использованы смеси гидроксидных оснований. Согласно типичным вариантам осуществления настоящего изобретения гидроксидное основание присутствует в виде водного раствора, предпочтительно в виде приблизительно 5 н. или приблизительно 10 н. водного раствора.

[00121] Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения гидроксидное основание используют в молярном избытке по отношению к соединению Формулы XI. Например, молярное соотношение гидроксидного основания и соединения Формулы XI находится в диапазоне от приблизительно 5:1 до приблизительно 50:1 или от приблизительно 5:1 до приблизительно 10:1, например составляет приблизительно 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1 или приблизительно 50:1.

[00122] Подходящие водные растворители, используемые для получения соединений Формулы X, включают смеси воды и одного или более чем одного органического растворителя. Подходящие органические растворители включают этанол, толуол, анизол, диметилформамид, тетрагидрофуран, *N*,*N*-диметилацетамид и их смеси. Особенно предпочтительный водный растворитель представляет собой смесь воды и *N*,*N*-диметилацетамида.

[00123] Превращение соединений Формулы XII в соединения Формулы X выполняют при температуре, достаточной для получения соединения Формулы X. Средним специалистам в данной области техники будет несложно определить подходящую температуру при использовании методик, описанных в настоящей

заявке, и знаний в данной области. Предпочтительные значения температуры находятся выше 25°C. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения значение температуры составляет приблизительно 30°C. В контексте данного описания под температурой подразумевается внутренняя температура реакционной смеси.

[00124] Средним специалистам в данной области техники, при использовании методик, описанных в настоящей заявке, и знаний в данной области, будет несложно определить количество времени, необходимое для превращения соединений Формулы XII в соединения Формулы X. Например, превращение можно проводить до тех пор, пока превращение не будет по существу завершено согласно ВЭЖХ-анализу. Например, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 30 часов или менее. Например, необходимое количество времени может составлять приблизительно 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 13, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или приблизительно 1 ч. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения необходимое количество времени составляет приблизительно 20 часов или менее, предпочтительно приблизительно 20 часов.

[00125] Соединения Формулы X, полученные в соответствии с описанными методиками, могут быть выделены и необязательно очищены с использованием методик, известных средним специалистам в данной области техники. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения соединения Формулы X могут быть использованы в последующих реакциях без выделения или очистки.

[00126] Соединения, описанные в данной заявке, могут быть получены в виде свободного соединения или в виде соответствующей солевой формы, если возможно. Предпочтительные соли включают, например, соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная (monohydrogencarbonic), фосфорная, моногидрофосфорная (monohydrogenphosphoric), дигидрофосфорная (dihydrogenphosphoric), серная, моногидросерная (monohydrogensulfuric), иодистоводородная или фосфористая кислота и т. п., а также соли, образованные с относительно нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, суберинова, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, *пара*-толилсульфоновая,

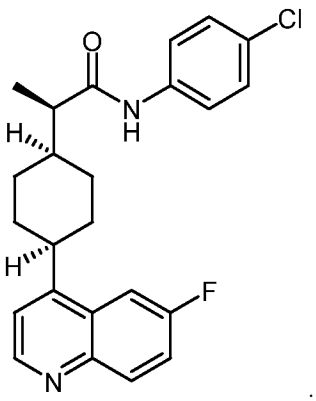
лимонная, винная, камфорсульфоновая, метансульфоновая и т. п. Особенно предпочтительными являются камфорсульфоновая и метансульфоновая кислоты.

[00127] В частности, Соединение 1, и его стереоизомеры, необязательно могут быть превращены в соли, образованные с метансульфоновой кислотой, и в другие подходящие фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы с использованием методик, известных в данной области техники.

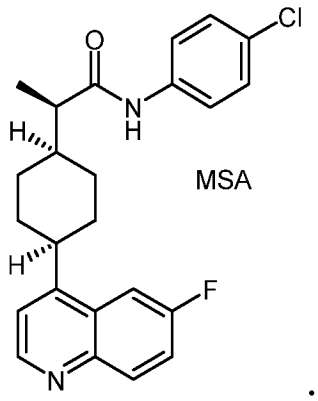
[00128] Например, такие соли Соединения 1 могут быть образованы с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная, и с органическими кислотами, такими как уксусная, аспарагиновая, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная (например L-яблочная), винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, *пара*-толуолсульфоновая, этансульфоновая, этан дисульфоновая (например этан-1,2-дисульфоновая), щавелевая, изэтионовая, нафталин-1,5-дисульфоновая, нафталин-2-дисульфоновая, бензолсульфоновая, глюконовая, гиппуровая, глутаровая, угольная, изомасляная, малоновая, суберинова, миндальная, фталевая, камфорсульфоновая и тому подобное.

[00129] В объем настоящего изобретения также включены сокристаллы Соединения 1, образованные Соединением 1 с веществом, подходящим для образования сокристаллов. Типичные вещества, подходящие для образования сокристаллов, включают аминокислоты, например, могут быть получены сокристаллы с пролином, глицином, аланином, гистидином, аргинином, лизином и тому подобные. Другие типичные вещества, подходящие для образования сокристаллов, включают сахара, например моносахариды, такие как глюкоза и фруктоза. Другие вещества, подходящие для образования сокристаллов, включают сахарные спирты, такие как, например, маннит и сорбит. Другими веществами, подходящими для образования сокристаллов, являются амиды, включающие, например, мочевину, никотинамид и изоникотинамид. Амины также являются веществами, подходящими для образования сокристаллов, и включают, например, имидазол и *N*-меглумин.

[00130] Следующий стереоизомер Соединения 1 является особенно предпочтительным:



[00131] Следующая соль стереоизомера Соединения 1, образованная с метансульфоновой кислотой, является особенно предпочтительной благодаря ее полезным биологическим, фармакокинетическим и физико-химическим свойствам:

[00132] 

[00133] В объем настоящего изобретения также включена гидрохлоридная соль Соединения 1.

[00134] В объем настоящего изобретения также включена гидробромидная соль Соединения 1.

[00135] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с азотной кислотой.

[00136] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с угольной кислотой.

[00137] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с моногидроугольной (monohydrogencarbonic) кислотой.

[00138] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с фосфорной кислотой.

[00139] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с моногидрофосфорной (monohydrogenphosphoric) кислотой.

[00140] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с дигидрофосфорной (dihydrogenphosphoric) кислотой.

[00141] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с серной кислотой.

[00142] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с сульфаминовой кислотой.

[00143] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с моногидросерной (monohydrogensulfuric) кислотой.

[00144] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с иодистоводородной кислотой.

[00145] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с уксусной кислотой.

[00146] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с аспарагиновой кислотой.

[00147] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с пропионовой кислотой.

[00148] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с изомасляной кислотой.

[00149] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с малоновой кислотой.

[00150] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с бензойной кислотой.

[00151] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с янтарной кислотой.

[00152] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с гликолевой кислотой.

[00153] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с стеариновой кислотой.

[00154] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с молочной кислотой.

[00155] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с L-яблочной кислотой.

[00156] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с L-винной кислотой.

[00157] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с лимонной кислотой.

[00158] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с L-аскорбиновой кислотой.

[00159] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с памовой кислотой.

[00160] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с малеиновой кислотой.

[00161] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с гидроксималеиновой кислотой.

[00162] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с фенилуксусной кислотой.

[00163] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с глутаминовой кислотой.

[00164] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с салициловой кислотой.

[00165] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с сульфаниловой кислотой.

[00166] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с 2-ацетоксибензойной кислотой.

[00167] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с фумаровой кислотой.

[00168] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с *пара*-толуолсульфоновой кислотой.

[00169] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с этан-1,2-дисульфоновой кислотой.

[00170] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с щавелевой кислотой.

[00171] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с изэтионовой кислотой.

[00172] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с суберионовой кислотой.

[00173] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с миндальной кислотой.

[00174] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с фталевой кислотой.

[00175] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с бензолсульфоновой кислотой.

[00176] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с камфорсульфоновой кислотой.

[00177] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с нафталин-1,5-дисульфоновой кислотой и глюконовой кислотой.

[00178] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с гиппуровой кислотой.

[00179] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с глутаровой кислотой.

[00180] В объем настоящего изобретения также включена соль Соединения 1, образованная с нафталин-2-дисульфоновой кислотой.

[00181] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с пролином.

[00182] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с глицином.

[00183] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с аланином.

[00184] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с гистидином.

[00185] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с аргинином.

[00186] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с лизином.

[00187] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с глюкозой.

[00188] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с фруктозой.

[00189] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с маннитом.

[00190] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с сорбитом.

[00191] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с мочевиной.

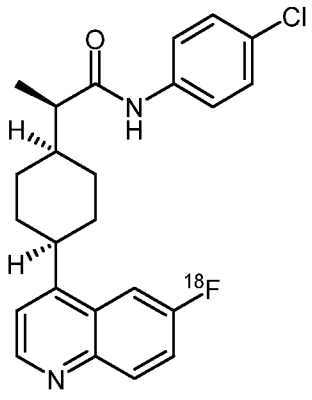
[00192] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с никотинамидом.

[00193] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с изоникотинамидом.

[00194] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с имидазолом.

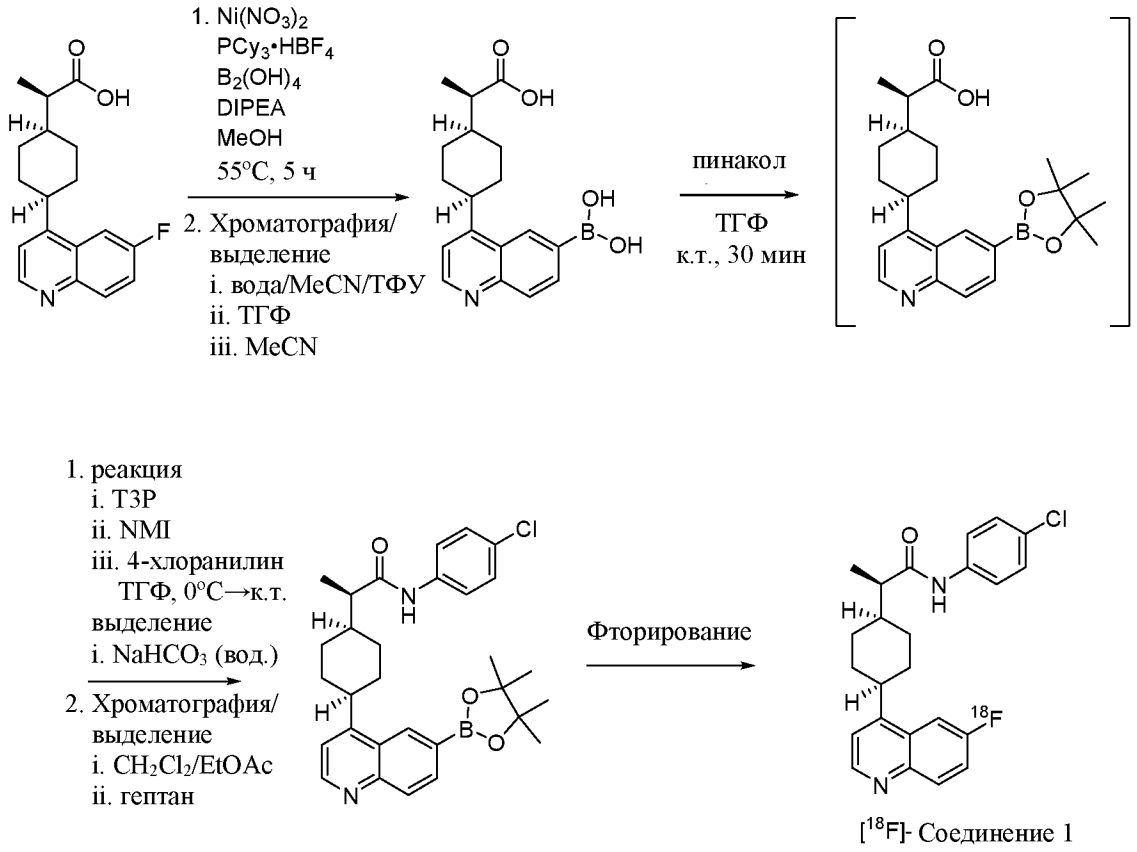
[00195] В объем настоящего изобретения также включен сокристалл Соединения 1 с *N*-меглумином.

[00196] Соединения по изобретению, содержащие один или более чем один радиоизотоп, могут быть использованы для визуализации. Смотри, например, WO2018017529. Например, соединения по изобретению, меченные радиоактивным изотопом, могут быть использованы в позитронно-эмиссионной томографии (PET). Такие методики могут быть использованы для визуализации рака у субъекта. Предпочтительным соединением, меченным радиоактивным изотопом, является

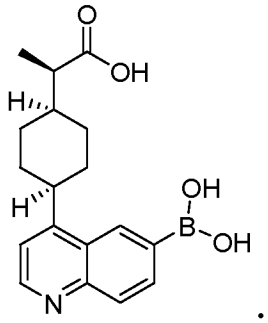


[^{18}F]-Соединение 1.

В объем настоящего изобретения также включены фармацевтически приемлемые соли [^{18}F]-Соединения 1. Типичная методика получения [^{18}F]-Соединения 1 представлена на Схеме ниже.



[00197] В объем настоящего изобретения также включено следующее соединение, которое может быть использовано в качестве промежуточного соединения при получении [^{18}F]-Соединения 1:



.

[00198] Ниже следует описание типичных способов и соединений по изобретению на конкретны примерах и со ссылкой на общие методики их получения. Специалисты в данной области техники должны осознавать, что для получения различных соединений согласно данному описанию исходные вещества могут быть выбраны таким образом, что желаемые заместители,

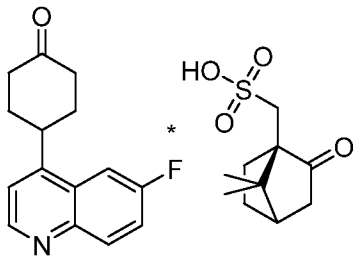
которые соединение должно иметь в итоге, будут сохраняться в ходе выполнения всей последовательности реакций с получением желаемого продукта. Альтернативно, если окажется необходимым или желательным, можно использовать вместо желаемого заместителя, который соединение должно иметь в итоге, подходящую группу, которую можно сохранить в процессе реализации реакционной Схемы и в конце заменить, при необходимости, желаемым заместителем.

[00199] Для получения соединений по изобретению достаточно знаний специалиста в данной области техники в сочетании с описанием настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

4-(6-Фторхинолин-4-ил)циклогексан-1-она ((1*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфонат



[00200] Химический реактор объемом 3000 л (реактор A) оснащали механической мешалкой, отводом для подачи азота и аппаратом Дина-Старка. В данный реактор вносили 220 кг этил 4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (1,4 экв.). Затем добавляли 1463 кг толуола и 131 кг этиленгликоля (2,1 экв.). В данную смесь вносили 2,2 кг (1*R*)-(-)-10-камфорсульфоновой кислоты (0,010 экв.). Содержимое реактора нагревали до температуры дефлегмации (~60-65°C) под вакуумом с использованием ловушки Дина-Старка. Смесь держали в реакторе в течение ~ 3-4 часов, пока не завершалась реакция. Затем к смеси добавляли 402 л 5% (по массе) водного раствора $NaHCO_3$ (2,4 л, 2,4 л/кг). После перемешивания в течение 30 минут смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. К данной смеси добавляли 402 л 5% (по массе) водного раствора $NaHCO_3$ (2,4 л, 2,4 л/кг). Органический слой промывали водой (403 л), и содержимое реактора концентрировали до объема 850 л, пока значение KF не становилось < 0,02%.

[00201] В химический реактор объемом 8000 л (реактор B) вносили 168,0 кг 4-хлор-6-фторхинолина, и затем в реактор A вносили раствор толуола и 790,0 кг *N*,*N*-диметилформамида, который использовали для промывания реактора A. Перемешивали, пока смесь не становилась гомогенной, и охлаждали до -20°C. В реактор B вносили 1841 кг 1 M раствора NaHMDS в ТГФ (тетрагидрофуране), поддерживая температуру <-20°C, и затем 92 кг ТГФ. Данную реакционную смесь выдерживали в течение 3 часов при <-20°C, пока не завершалась реакция.

[00202] В реактор B вносили 10 л 12% (по массе) водного раствора хлорида аммония, поддерживая температуру менее 20°C. После перемешивания в течение 30 минут смесь выдерживали до разделения фаз, и нижнюю водную фазу удаляли. К данной смеси добавляли 840 л 12% водного раствора хлорида натрия. После перемешивания в течение 30 минут смесь выдерживали до разделения фаз, и нижнюю водную фазу удаляли. Промывание водным раствором хлорида натрия повторяли еще два раза, и органический слой концентрировали под вакуумом при 50°C до объема 840 л. Данную смесь разбавляли этанолом (541 кг).

[00203] К полученной смеси добавляли 598 кг 10 н. раствора гидроксида калия, и данную смесь нагревали до 60°C в течение 10 часов, пока полностью не завершался гидролиз. Содержимое реактора охлаждали до 20°C. В химический реактор объемом 8000 л (реактор C) вносили 504 кг воды и затем 650 кг 37% (по массе) соляной кислоты. Данный раствор выдерживали при 60°C, и затем реакционную смесь переносили из реактора B в реактор C, поддерживая температуру в диапазоне 55-65°C. Наблюдали выделение углекислого газа, и контролировали добавление смеси. Содержимое реактора выдерживали при 60-65°C, пока не завершалась реакция, и затем охлаждали до 35°C.

[00204] К полученной смеси добавляли 366 кг 10 н. раствора гидроксида калия в течение 2 часов, поддерживая температуру <45°C. К данной смеси добавляли 2267 кг этилацетата и 336 кг воды. Содержимое реактора охлаждали до 25°C, смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. К данной смеси добавляли 504 кг 12% водного раствора хлорида натрия. После перемешивания в течение 30 минут смесь выдерживали до разделения фаз, и нижнюю водную фазу удаляли. Промывание водным раствором хлорида натрия повторяли еще три раза, и органический слой концентрировали под вакуумом при температуре <60°C до объема 810 л. Растворитель смеси заменяли на этилацетат под вакуумом при температуре <60°C, и значение KF доводили до <0,05% и

объем смеси до 9 объемов. Твердое вещество удаляли с использованием фильтра тонкой очистки во время переноса смеси в химический реактор D. Реактор C и фильтр тонкой очистки промывали этилацетатом (360 л), который переносили в реактор D. Реактор D нагревали до 35°C.

[00205] В химический реактор E вносили 215 кг (1*R*)-(-)-10-камфорсульфоновой кислоты (1,0 экв.), 2873 кг этилацетата, и данную смесь выдерживали при 60°C, пока смесь не становилась гомогенной. В реактор E вносили содержимое реактора D вместе с 0,8 кг затравочных кристаллов, чтобы вызвать кристаллизацию. Реактор D промывали этилацетатом (151 кг), который затем переносили в реактор E, и полученную суспензию выдерживали в течение 1 часа при 60°C. Суспензию охлаждали до 20°C в течение 1 часа и выдерживали в течение 8 часов. Твердое вещество отфильтровывали и дважды промывали этилацетатом (973 кг). Твердое вещество сушили под вакуумом при температуре <50°C, и получали 340,2 кг желтоватого твердого вещества (выход: 73,8%).

[00206] При желании может быть выполнена перекристаллизация полученного вещества. В химический реактор объемом 2,5 л, оснащенный отводом для подачи азота и мешалкой с верхним приводом, вносили 50,0 г 4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексан-1-она ((1*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоната и затем 200 мл ацетонитрила. Данную смесь нагревали до 60°C, пока не получали гомогенный раствор. Затем смесь охлаждали до 47°C, и добавляли 0,20 г затравочных кристаллов. Данную суспензию выдерживали в течение 1 часа при 45°C, и добавляли 1 л MTBE (метил-*трет*-бутилового эфира) в течение 2 часов, поддерживая температур в диапазоне 43-47°C. Суспензию охлаждали до 20°C и выдерживали в течение 3 часов. Твердое вещество отфильтровывали и промывали раствором ацетонитрил:MTBE (1:5; 150 мл), и затем 2 раза промывали с использованием MTBE (150 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом при 50°C с получением 46,4 г продукта (выход: 92,8%; содержание желаемого соединения: 96,0%).

[00207] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.21 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 8.56 (dd, *J* = 10.5, 2.7 Гц, 1H), 8.36 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Гц, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 14.7 Гц, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.05 (m, 5H), 2.02 - 1.79 (m, 3H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 216.0, 209.4, 162.5, 161.8, 161.8, 160.0, 145.1, 136.0, 128.3, 128.2, 125.9, 125.8, 123.8, 123.5,

119.6, 109.3, 109.1, 58.1, 47.1, 46.9, 42.2, 42.1, 40.3, 36.8, 31.8, 26.3, 24.1, 19.9, 19.5. МС-ИЭР (масс-спектрометрия с ионизацией электроспреем): рассчитано для свободного основания $C_{15}H_{15}FNO$ ($[M + H]^+$) 244,11; найдено 244,32. ВЭЖХ-анализ: Колонка: Waters XBridge BEH C8 3,5 мкм, внутренний диаметр 150 x 4.6 мм; Растворитель A: вода:MeCN (95:5 об./об.) с 0,05% ТФУ (трифторуксусной кислоты); Растворитель B: вода:MeCN (5:95 об./об.) с 0,05% ТФУ; Градиент: % B: 0 мин 0%; 22 мин 50%; 27 мин 100%; 30 мин 100%; Время остановки: 30 мин; Скорость потока: 1,2 мл/мин; Температура колонки: 50°C; длина волны: 220 нм. Время удерживания 4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексан-1-она ((1*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоната составляло 7,4 мин.

Пример 1A

[00208] В химический реактор вносили этил 4-оксоциклогексан-1-карбоксилат **12** (129 кг, 1,4 экв.), толуол (1122 кг), этиленгликоль (93 кг, 2,1 экв.) и (1*R*)-(-)-10-камфорсульфоновую кислоту (CSA) (1,6 кг, 0,010 экв.). Данную смесь нагревали до температуры дефлегмации (60°C) под вакуумом с использованием аппарата Дина-Старка. Смесь выдерживали в течение 4 часов, затем охлаждали до 25°C. Органический поток промывали 5% водным раствором $NaHCO_3$ (2 x 325 кг). Органический слой промывали водой (309 кг), и затем органический слой концентрировали до объема 650 л. Полученную смесь добавляли к раствору 4-хлор-6-фторхинолина (129 кг, 1,0 экв.) и ДМФА (*N*,*N*-диметилформамида) (611 кг). Затем раствор перемешивали, пока раствор не становился гомогенным, и охлаждали до -20°C. К данному раствору добавляли 40% раствор (по массе) NaHMDS в ТГФ (719 кг), поддерживая температуру <-20°C, и затем добавляли ТГФ (92 кг). Данную реакционную смесь выдерживали в течение 3 часов при температуре <-20°C. Затем смесь гасили путем добавления 12% (по массе) водного раствора NH_4Cl (1417 кг), поддерживая температуру ниже 20°C. Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Затем смесь промывали 12% (по массе) водным раствором NaCl (3 x 662 кг). Несколько раз добавляли этанол, и смесь подвергали дистилляции при температуре ≤50°C до получения объема 650 л, когда содержание ТГФ составляло < 10,0% и содержание толуола составляло <2,0%. Смесь разбавляли этанолом (424 кг), и добавляли раствор гидроксида калия (200 кг, 5,0 экв.) и воды (258 кг). Данную смесь нагревали до 55-60°C в течение 10-24

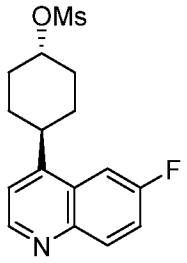
часов. Затем содержимое реактора охлаждали до 20°C. Смесь воды (338 кг) и 37% (по массе) водного раствора HCl (519 кг, 7,0 экв.) нагревали до 60-65°C. Реакционный поток продукта в смеси с EtOH направляли в горячий водный раствор HCl, что вызывало выделение газа. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 часов при 60-65°C, в течение этого времени происходило дальнейшее выделение газа. Реакционную смесь охлаждали до 35°C, и добавляли 10 н. гидроксид калия (256 кг) в течение 2 часов, поддерживая температуру <45°C. К данной смеси добавляли EtOAc (1735 кг). Смесь охлаждали до 25°C, выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Органический слой промывали 12% водным раствором хлорида натрия (4 x 485 кг). Органический слой концентрировали под вакуумом при температуре <60°C. Несколько раз добавляли EtOAc, и смесь подвергали дистилляции при температуре ≤60°C до получения объема 520 л, когда значение KF становилось <0,050%. Органический поток разбавляли путем добавления EtOAc (360 кг). Твердое вещество удаляли с использованием фильтра тонкой очистки, и затем данный фильтр промывали этилацетатом (205 кг).

[00209] (1*R*)-(-)-10-Камфорсульфоновую кислоту (147 кг, 1,0 экв.) и EtOAc (2057 кг) вносили в отдельный химический реактор и нагревали до 60°C. 45% потока продукта в смеси с EtOAc направляли в смесь (1*R*)-(-)-10-камфорсульфоновой кислоты и EtOAc. Добавляли затравочные кристаллы продукта (0,6 кг, 0,005 экв.), и данную суспензию выдерживали в течение 1 часа при 60°C. Остальные 55% потока продукта в смеси с EtOAc добавляли в течение 4 часов. Данную суспензию выдерживали в течение 1 часа при 60°C, охлаждали до 20°C в течение 2 часов и затем выдерживали в течение 8 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали с использованием EtOAc (2 x 617 кг). Затем твердое вещество сушили под вакуумом при температуре <50°C с получением 340,2 кг продукта (выход: 84,8%; площадь пика: 98,0 процентов от площади ВЭЖХ-хроматограммы) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.21 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 8.56 (dd, *J* = 10.5, 2.7 Гц, 1H), 8.36 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Гц, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 6.68-6.58 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 14.7 Гц, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.29-2.05 (m, 5H), 2.02-1.79 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6) δ 216.0, 209.4, 162.5, 161.8, 161.8, 160.0, 145.1, 136.0, 128.3, 128.2, 125.9, 125.8, 123.8, 123.5, 119.6, 109.3, 109.1, 58.1, 47.1, 46.9, 42.2,

42.1, 40.3, 36.8, 31.8, 26.3, 24.1, 19.9, 19.5. МСВР-ИЭР (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электроспреем): рассчитано для свободного основания $C_{15}H_{15}FNO$ ($[M + H]^+$) 244,1132; найдено 244,1142.

Пример 2

(1*R*,4*R*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил метансульфонат



[00210] В наполненный инертным газом химический реактор А объемом 8000 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, вносили 338 кг 4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексан-1-она ((1*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоната (1,0 экв.) и 2275,2 кг этилацетата и раствор карбоната натрия (152,0 кг, 2,0 экв.) в воде (1690 кг). Данную смесь перемешивали в течение 30 минут, пока смесь не становилась гомогенной. Перемешивание прекращали, смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. К органической фазе добавляли 264,0 кг хлорида натрия в воде (1487 кг). Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Органический слой концентрировали под вакуумом при температуре ≤50°C до объема 1250 л. Этилацетат заменяли другим растворителем, этанолом, пока значение KF не становилось ≤ 2,0% и содержание остаточного этилацетата не уменьшалось до ≤ 2,0%. Объем доводили этанолом до 1250 л. Смесь охлаждали до -5°C.

[00211] В наполненный инертным газом химический реактор В объемом 8000 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, вносили 1071,2 кг этанола и 54 кг гептагидрата трихлорида церия. Данную смесь выдерживали в течение 1 часа при 25°C, пока смесь не становилась гомогенной, и затем охлаждали до 5°C. Содержимое реактора В переносили в реактор А, поддерживая температуру <5°C. Перенесенную смесь промывали этанолом (68,7 кг). Затем смесь охлаждали до -5°C и выдерживали в течение 30 минут. К смеси добавляли 0,08 кг борогидрида натрия (1,0 экв.) в 4 приема, следя за тем, чтобы температура смеси в реакторе не превышала 0°C. Смесь выдерживали в течение 1 часа при -5°C, пока

не завершалась реакция превращения. К смеси добавляли 213,1 кг лимонной кислоты моногидрата в воде (1879,0 кг), поддерживая температуру <20°C, и затем смесь промывали этанолом (68,7 кг).

[00212] pH доводили до pH 4-6 путем добавления 142,1 кг бикарбоната натрия в воде (1626 кг), поддерживая температуру при 20°C.

[00213] К данному раствору добавляли 2238 кг дихлорметана. Смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний органический слой переносили в реактор C. К раствору добавляли 2238 кг дихлорметана. Смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний органический слой переносили в реактор C.

[00214] В реактор C вносили 213,0 кг лимонной кислоты моногидрата в 1879 кг. Затем добавляли 1420,0 кг бикарбоната натрия в воде (1626 кг). Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний органический слой переносили в реактор D. В реактор D добавляли 142,1 кг бикарбоната натрия в воде (1627 кг). Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний органический слой переносили в реактор E. В реактор E добавляли 169,0 кг хлорида натрия в воде (1530 кг). Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний органический слой переносили в реактор F. В реактор F несколько раз добавляли 1798,0 кг дихлорметана, и смесь подвергали дистилляции при температуре <50°C до получения объема 1250 л, когда значение KF становилось <0,05% и содержание остаточного этанола уменьшалось до< 0,50%. Полученный раствор охлаждали до 20°C, и добавляли 122,4 кг триэтиламина. Данную смесь охлаждали до -5°C, и добавляли 98,6 кг метансульфохлорида, поддерживая температуру <0°C. Содержимое реактора выдерживали в течение 1 часа при -5°C, пока полностью не завершалась реакция превращения. В реактор E добавляли 143,0 кг хлорида аммония в воде (1047,0 кг), поддерживая температуру <20°C, и данную смесь нагревали до 20°C. К смеси добавляли 1802 кг дихлорметана. Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний органический слой переносили в реактор G. К смеси добавляли 1190,0 кг воды. Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и нижний органический слой переносили в реактор H. Смесь подвергали дистилляции под вакуумом при температуре <45°C до получения объема 875 л. К смеси добавляли 1800 кг тетрагидрофурана, и данную смесь подвергали дистилляции до получения объема 875 л. Дистилляцию и добавление

тетрагидрофурана повторяли три раза, пока значение KF не становилось <0,05% и содержание ДХМ не уменьшалось до <0,50%.

[00215] Затем смесь фильтровали в реактор H через фильтр тонкой очистки, промывали с использованием ТГФ (156,0 кг) и подвергали дистилляции под вакуумом при температуре <45°C до получения объема 875 л. Содержимое реактора охлаждали до 20°C, и добавляли 0,9 кг затравочных кристаллов. К полученной суспензии добавляли 1161,0 кг *н*-гептана в течение 6,5 часа. Суспензию выдерживали в течение 3 часов при 20°C и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали смесью ТГФ:*н*-гептан (201,1 кг и 307,0 кг, соответственно) и затем промывали *н*-гептаном (462,0 кг). Затем фильтрационный осадок сушили под вакуумом при температуре <50°C с получением 156,4 кг желтоватого твердого вещества (выход: 67,6%).

[00216] Может быть выполнена перекристаллизация полученного вещества. В реактор A вносили 20,13 г (1*R*,4*R*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил метансульфоната и 200 мл тетрагидрофурана. Данную смесь нагревали до 45°C и фильтровали через фильтр тонкой очистки в реактор B, оснащенный мешалкой с верхним приводом, термоэлементом и отводом для подачи азота. Полученный раствор концентрировали до объема 140 мл (7 объемов) при 45°C и охлаждали до 20°C. Затем в смесь добавляли затравочные кристаллы, и смесь выдерживали в течение 1 часа. Добавляли в течение 4 часов 200 мл (10 объемов) *н*-гептана, и данную суспензию выдерживали в течение ночи. Твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали 40 мл (2 объемами) *н*-гептана. Затем твердое вещество сушили под вакуумом при температуре <50°C с получением 17,73 г продукта (выход: 89,6%; площадь пика: 99,38 процента от площади ВЭЖХ-хроматограммы).

[00217] ^{1}H ЯМР (601 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.08 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 160.8, 159.1, 151.1, 149.8, 145.1, 132.6, 127.2, 119.1, 118.9, 118.2, 107.3, 107.1, 80.6, 37.8, 36.0, 32.2, 30.5. МС-ИЭР: рассчитано для свободного основания $C_{16}H_{19}FNO_3S$ ([M + H]$^+$) 324,11; найдено, 324,17. ВЭЖХ-анализ: Колонка: Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 мкм, внутренний диаметр 50 x 4.6 мм; Растворитель A: 10 мМ NH_4OAc, содержащий смесь вода:MeCN (90/10 об./об.); Растворитель B: 10 мМ NH_4OAc, содержащий смесь вода:MeCN (10/90

об./об.); Градиент:% B: 0 мин 0%; 17 мин 55%; 20 мин 100%; 24 мин 100%; Время остановки: 24 мин; Скорость потока: 1,3 мл/мин; Температура колонки: 25°C; длина волны: 220 нм. Время удерживания (1*R*,4*R*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил метансульфоната составляло 12,6 мин.

Пример 2A

[00218] В химический реактор вносили 4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексан-1-она ((1*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфонат (243,6 кг, 1,0 экв.), этилацетат (1747 кг) и 8,3% (по массе) водный раствор карбоната натрия (1324 кг). Данную смесь перемешивали в течение 30 минут, пока смесь не становилась гомогенной. Перемешивание прекращали, смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Органический поток промывали 15% (по массе) водным раствором NaCl (1336 кг). Несколько раз добавляли этанол, и смесь подвергали дистилляции при температуре ≤50°C до получения объема 980 л, когда значение KF становилось <2,0% и количество остаточного этилацетата уменьшалось до <2,0%.

[00219] В отдельный химический реактор вносили гептагидрат трихлорида церия (III) (38,2 кг, 0,20 экв.) и этанол (771 кг). Данную смесь выдерживали в течение 1 часа при 25°C, пока смесь не становилась гомогенной, охлаждали до 5°C и затем переносили в раствор реагента и этанола. Реакционный поток охлаждали до -10°C. Добавляли борогидрид натрия (19,4 кг) в 4 приема, следя за тем, чтобы температура смеси в реакторе не превышала 0°C. Смесь выдерживали в течение 1 часа, увеличивая температуру от -10 до 0°C. Реакцию останавливали путем добавления 10% (по массе) водного раствора лимонной кислоты (1508 кг), поддерживая температуру <20°C. Температуру доводили до 20°C, и смесь перемешивали в течение 4 часов. pH доводили до pH 4-6 путем добавления 7,9% (по массе) водного раствора бикарбоната натрия (1156 кг). Добавляли дихлорметан (1617 кг). Данную смесь перемешивали в течение 30 минут, выдерживали до разделения фаз, и верхний водный слой переносили в отдельный химический реактор. Водный слой подвергали обратной экстракции дихлорметаном (1617 кг). Органические слои объединяли, и добавляли 10% (по массе) водный раствор лимонной кислоты (1508 кг) и затем 7,9% (по массе) водный раствор бикарбоната натрия (1156 кг). Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и верхний водный слой удаляли. Органический

слой промывали 4,9% (по массе) водным раствором бикарбоната натрия (1276 кг) и затем промывали 10% (по массе) водным раствором NaCl (1348 кг).

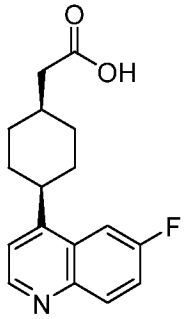
[00220] Несколько раз добавляли дихлорметан, и смесь подвергали дистилляции при температуре <40°C до получения объема 980 л, когда значение KF становилось <0,05% и количество остаточного этанола уменьшалось до <0,50%. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, и добавляли триэтиламин (88,4 кг, 1,7 экв.). Данную смесь охлаждали до -5°C, и добавляли метансульфохлорид (70,5 кг, 1,2 экв.), поддерживая температуру <0°C. Содержимое реактора выдерживали в течение 1 часа, увеличивая температуру от -10 до 0°C. Реакцию останавливали путем добавления 12% (по массе) водного раствора хлорида аммония (887 кг), поддерживая температуру <20°C, и данную смесь нагревали до 20°C. Добавляли дихлорметан (1293 кг). Данную смесь перемешивали, выдерживали до разделения фаз, и верхний водный слой удаляли. Органический поток промывали водой (850 кг). Несколько раз добавляли ТГФ, и смесь подвергали дистилляции при температуре <45°C до получения объема 730 л, когда значение KF становилось <0,05% и содержание дихлорметана уменьшалось до <0,50%

[00221] Смесь фильтровали через фильтр тонкой очистки, промывали с использованием ТГФ (434 кг) и подвергали дистилляции под вакуумом при температуре <45°C до получения объема 850 л. Содержимое реактора охлаждали до 20°C, и добавляли 0,1 кг затравочных кристаллов. Добавляли в течение 3 часов *н*-гептан (835 кг). Полученную суспензию выдерживали в течение 3 часов при 20°C и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали раствором, предварительно полученным путем смешивания ТГФ (145 кг) и *н*-гептана (223 кг), и затем промывали *н*-гептаном (334 кг). Затем фильтрационный осадок сушили под вакуумом при температуре <50°C с получением 124,4 кг продукта (выход: 75,1%; площадь пика: 99,0 процентов от площади ВЭЖХ-хроматограммы) в виде желтоватого твердого вещества.

[00222] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.08 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО-d_6) δ 160.8, 159.1, 151.1, 149.8, 145.1, 132.6, 127.2, 119.1, 118.9, 118.2, 107.3, 107.1, 80.6, 37.8, 36.0, 32.2, 30.5. МСВР-ИЭР: рассчитано для $C_{16}H_{19}FNO_3S$ $[M+H]^+$: 324,1064; найдено: 324,1077.

Пример 3

2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусная кислота



[00223] В наполненный инертным газом химический реактор A объемом 5000 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, вносили 848,8 кг толуола и 68,6 кг *трет*-амилата натрия. Данную смесь нагревали до 35°C, и добавляли 140,2 кг ди-*трет*-бутилового эфира малоновой кислоты, поддерживая температуру при 35°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа, и добавляли 140,0 кг (1*R*,4*R*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил метансульфоната и 364,1 кг толуола. Данную смесь нагревали до 90°C и выдерживали в течение 12 часов, пока полностью не завершалась реакция.

[00224] Смесь охлаждали до 40°C, и добавляли 21,0 кг воды и 883,1 кг сульфолана и затем 415,9 кг метансульфоновой кислоты. Данную смесь нагревали до 60°C и выдерживали в течение 1 часа.

[00225] Затем смесь нагревали до 105°C и выдерживали в течение 14 часов, пока полностью не завершалась реакция. Смесь охлаждали до 60°C, и добавляли 560,2 кг воды. После охлаждения до 25°C добавляли 330 кг гидроксида калия в виде водного раствора, полученного с использованием 407 кг воды. Данную смесь выдерживали в течение 1 часа при 25°C, пока не растворялось все твердое вещество, перемешивание прекращали, смесь выдерживали до разделения фаз, и нижнюю водную фазу переносили в химический реактор B объемом 8000 л, покрытый с внутренней стороны эмалью. pH доводили до 5,5 с использованием водного раствора уксусной кислоты, полученного из 144,1 кг уксусной кислоты и 1226,6 кг воды. Данную смесь выдерживали в течение 3 часов и фильтровали. Влажный фильтрационный осадок дважды промывали водой (700 кг) и дважды толуолом (608 кг). После сушки под вакуумом при температуре <50°C получали 109,2 кг продукта (выход: 87,8%)) в виде желтоватого твердого вещества.

[00226] ^{1}H ЯМР (601 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.07 (уш. s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.3 Гц, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Гц, 1H), 7.92 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Гц, 1H), 7.63 (td, *J* = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 3.43 - 3.25 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 7.7 Гц, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 6H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 174.2, 160.7, 159.1, 152.3, 149.8, 145.1, 132.7, 127.2, 118.6, 107.2, 37.5, 36.2, 29.5, 29.1, 27.4. МС-ИЭР: рассчитано для $C_{17}H_{19}FNO_2$ ($[M + H]^+$) 288,14; найдено 288,23. ВЭЖХ-анализ: Колонка: Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 мкм, внутренний диаметр 50 x 4,6 мм; Растворитель A: 10 мМ NH_4OAc (скорректированный pH 7,7), содержащий смесь вода:MeOH (80/20 об./об.); Растворитель B: 10 мМ NH_4OAc (скорректированный pH 7,7), содержащий смесь MeOH:вода:MeCN (10/20/70 об./об.); Градиент:% B: 0 мин 14%; 9 мин 20%; 19 мин 85%; 20 мин 85%; 20,5 мин 100%, Время остановки: 21 мин; Скорость потока: 2,0 мл/мин; Температура колонки: 45°C; длина волны: 220 нм. Время удерживания 2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусной кислоты составляло 3,30 мин.

Пример 3A

[00227] В химический реактор вносили толуол (1035 кг) и *трет*-пентоксид натрия (115,2 кг, 1,70 экв.). Данную смесь нагревали до 35°C, и добавляли ди-*трет*-бутиловый эфир малоновой кислоты (232,9 кг, 1,75 экв.), поддерживая температуру при 35°C. Данную смесь перемешивали в течение 1 часа, и добавляли (1*R*,4*R*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил метансульфонат (199,0 кг, 1,0 экв.) и толуол (515 кг). Смесь нагревали до 85°C и выдерживали в течение 12 часов.

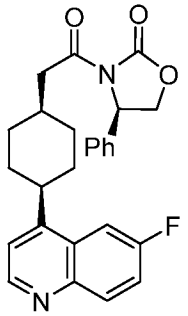
[00228] Смесь охлаждали до 55°C, и добавляли воду (40 кг) и сульфолан (1255 кг) и затем метансульфоновую кислоту (532,2 кг, 9,0 экв.). Данную смесь нагревали до 60°C и выдерживали в течение 1 часа. Затем смесь нагревали до 105°C и выдерживали в течение 14 часов. Смесь охлаждали до 60°C, и добавляли воду (792 кг). После охлаждения до 25°C добавляли водный раствор гидроксида калия (442 кг KOH и 535 кг воды). Данную смесь выдерживали в течение 1 часа при 25°C, пока не растворялось все твердое вещество, перемешивание прекращали, смесь выдерживали до разделения фаз, и нижнюю водную фазу переносили в отдельный химический реактор. pH доводили до 5,5 с использованием водного раствора уксусной кислоты, полученного из 88,7 кг уксусной кислоты и 1287 кг воды. Смесь выдерживали в течение 2 часов и

фильтровали. Влажный фильтрационный осадок промывали водой (2 x 990 кг) и толуолом (2 x 862 кг). После сушки под вакуумом при температуре <50°C получали 156,9 кг продукта (выход: 88,7%; площадь пика: 99,5 процента от площади ВЭЖХ-хроматограммы) в виде желтоватого твердого вещества.

[00229] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.07 (уш. s, 1H), 8.79 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.1, 5.9 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 10.8, 2.4 Гц, 1H), 7.63 (td, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 3.43-3.25 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 6H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО-d_6) δ 174.2, 160.7, 159.1, 152.3, 149.8, 145.1, 132.7, 127.2, 118.6, 107.2, 37.5, 36.2, 29.5, 29.1, 27.4. МСВР-ИЭР: рассчитано для $C_{17}H_{19}FNO_2$ $[M + H]^+$: 288,1394; найдено 288,1406.

Пример 4

(*R*)-3-(2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)ацетил)-4-фенилоксазолидин-2-он



[00230] В наполненный инертным газом химический реактор A объемом 5000 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, вносили ТГФ (1121,7 кг) и 2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (105,1 кг). Реактор A промывали ТГФ (15,8 кг). Смесь охлаждали до -5-5°C. Добавляли пивалоилхлорид (64,0 кг), поддерживая температуру в диапазоне -5-5°C. Добавляли триэтиламин (101,1 кг), поддерживая температуру в диапазоне -5-5°C. Данную смесь выдерживали при -5-5°C в защитной атмосфере азота в течение 1 часа. В смесь при температуре -5-5°C добавляли (*R*)-(-)-4-фенил-2-оксазолидинон (68,1 кг). Добавляли хлорид лития (20,2 кг, ~4,6 кг/партию) в четыре приема с интервалом 10-15 мин при -5-5°C. Стенку реактора A промывали с использованием ТГФ (15,8 кг). Смесь нагревали до 20-25°C и выдерживали в течение 8 часов, пока не завершалась реакция.

[00231] В смесь добавляли воду (1050,6 кг) и изопропиловый эфир уксусной кислоты (825,8 кг). Смесь перемешивали в течение 1 часа. Перемешивание прекращали, смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. В химическом реакторе В объемом 2000 л, покрытом с внутренней стороны эмалью, получали раствор хлорида натрия (105,0 кг) в очищенной воде (948,2 кг), и затем содержимое реактора В переносили в полученную ранее органическую фазу при 20-30°С. Данную смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Перемешивание прекращали, смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Органическую фазу концентрировали, пока не оставалось 500 л. В смесь добавляли изопропиловый эфир уксусной кислоты (466,3 кг). Органическую фазу концентрировали, пока не оставалось 500 л. В смесь при 45-55°С добавляли изопропиловый эфир уксусной кислоты (1850,5 кг), и перемешивали в течение 0,5-1 часа. Органический поток фильтровали через нутч-фильтр в реактор В. Осадок на фильтре промывали изопропиловым эфиром уксусной кислоты (187,0 кг). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 700 л.

[00232] Органический поток нагревали до 70-75°С, пока полностью не растворялось твердое вещество. Смесь охлаждали до 43-47°С, и затем в смесь добавляли затравочные кристаллы (0,2 кг). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 43-47°С. В смесь добавляли в течение 3 часов *н*-гептан (1178,5 кг), затем смесь выдерживали в течение 1 часа при 43-47°С. Смесь охлаждали до 8-12°С в течение 4 часов и затем выдерживали в течение 6 часов. Полученную суспензию фильтровали с использованием центрифуги. Твердое вещество промывали раствором изопропилового эфира уксусной кислоты (45,2 кг) и *н*-гептана (321,5 кг) через проходной фильтр. Затем твердое вещество два раза промывали *н*-гептаном (2 x 358,2 кг). Фильтрационный осадок сушили под вакуумом при температуре <50°С с получением 139,6 кг продукта (выход: 88,2%) в виде белого твердого вещества.

[00233] ^{1}H ЯМР (601 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.08 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Гц, 1H), 7.92 (dd, *J* = 10.9, 2.6 Гц, 1H), 7.63 (td, *J* = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 5.50 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Гц, 1H), 4.75 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Гц, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Гц, 1H), 3.02 (dd, *J* = 15.7, 8.0 Гц, 1H), 2.35 (уш. s, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 171.6, 160.7, 159.1, 153.7,

152.2, 152.1, 149.8, 145.1, 140.0, 132.6, 132.6, 128.7, 127.9, 127.1, 127.1, 125.7, 119.0, 118.8, 118.4, 107.1, 107.0, 69.9, 57.0, 37.4, 36.5, 29.6, 29.0, 28.7, 27.4. МС-ИЭР: рассчитано для свободного основания $C_{26}H_{26}FN_2O_3$ ($[M + H]^+$) 433,19; найдено 433,19. ВЭЖХ-анализ: Колонка: Kinetex C18 100A 2,6 мкм, внутренний диаметр 150 x 4,6 мм; Растворитель A: 10 мМ NH_4OAc, содержащий смесь вода:MeCN (95/5 об./об.); Растворитель B: 10 мМ NH_4OAc, содержащий смесь вода:MeCN (5/95 об./об.); Градиент:% B: 0 мин 15%; 1 мин 15%; 9 мин 65%; 12 мин 65%; 16 мин 90%; 19,9 мин 100%; 23 мин 100%; Время остановки: 23 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; Температура колонки: 25°C; длина волны: 220 нм. Время удерживания (*R*)-3-(2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)ацетил)-4-фенилоксазолидин-2-она составляло 14.0 мин.

Пример 4A

[00234] В химический реактор вносили ТГФ (1138 кг) и 2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)уксусную кислоту (105,1 кг, 1,0 экв.). Данную смесь охлаждали до -5-5°C. Добавляли пивалоилхлорид (64,0 кг, 1,45 экв.). Добавляли триэтиламин (101,1 кг, 2,70 экв.), поддерживая температуру в диапазоне от -5 до 5°C, и затем смесь выдерживали в течение 1 часа. Добавляли (*R*)-(-)-4-фенил-2-оксазолидинон (68,1 кг, 1,15 экв.) и хлорид лития (20,2 кг, 1,30 экв.), затем стенку реактора промывали с использованием ТГФ (15,8 кг). Смесь нагревали до 25°C и выдерживали в течение 8 часов.

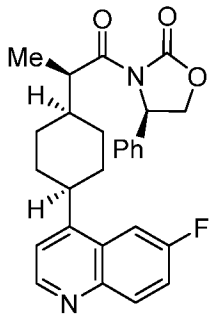
[00235] В смесь добавляли воду (1050,6 кг) и изопропиловый эфир уксусной кислоты (825,8 кг). После перемешивания в течение 1 часа смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Затем органический поток промывали 10% (по массе) водным раствором NaCl (1050 кг). Органический поток концентрировали, пока не оставалось 500 л. Добавляли изопропиловый эфир уксусной кислоты (466,3 кг), и органический поток концентрировали, пока не оставалось 500 л. В смесь при 45-55°C добавляли изопропиловый эфир уксусной кислоты (1850,5 кг), и перемешивали в течение 1 часа. Органический поток фильтровали для удаления неорганических веществ, и фильтр промывали изопропиловым эфиром уксусной кислоты (187,0 кг). Объединенный органический поток концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 700 л.

[00236] Органический поток нагревали до 70-75°C, пока полностью не растворялось твердое вещество. Смесь охлаждали до 45°C, и затем в смесь добавляли затравочные кристаллы (0,2 кг). Смесь перемешивали в течение 1 часа. В смесь добавляли в течение 3 часов *н*-гептан (1178,5 кг), затем смесь выдерживали в течение 1 часа при 45°C. Смесь охлаждали до 10°C в течение 4 часов и затем выдерживали в течение 6 часов. Полученную суспензию фильтровали с использованием центрифуги. Твердое вещество промывали раствором, предварительно полученным путем смешивания изопропилового эфира уксусной кислоты (45,2 кг) и *н*-гептана (321,5 кг). Затем твердое вещество промывали *н*-гептаном (2 x 358,2 кг). Фильтрационный осадок сушили под вакуумом при температуре <50°C с получением 139,6 кг продукта (выход: 88,2%; площадь пика: 99,95 процента от площади ВЭЖХ-хроматограммы) в виде белого твердого вещества.

[00237] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.08 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Гц, 1H), 7.92 (dd, *J* = 10.9, 2.6 Гц, 1H), 7.63 (td, *J* = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 5.50 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Гц, 1H), 4.75 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Гц, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Гц, 1H), 3.02 (dd, *J* = 15.7, 8.0 Гц, 1H), 2.35 (уш. s, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО-d_6) δ 171.6, 160.7, 159.1, 153.7, 152.2, 152.1, 149.8, 145.1, 140.0, 132.6, 132.6, 128.7, 127.9, 127.1, 127.1, 125.7, 119.0, 118.8, 118.4, 107.1, 107.0, 69.9, 57.0, 37.4, 36.5, 29.6, 29.0, 28.7, 27.4. МСВР-ИЭР: рассчитано для $C_{26}H_{26}FN_2O_3$ $[M + H]^+$: 433,1922; найдено: 433,1936.

Пример 5

(*R*)-3-((*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноил)-4-фенилоксазолидин-2-он



[00238] В химический реактор объемом 2000 л, покрытый с внутренней стороны эмалью (реактор A), оснащенный отводом для подачи азота и

холодильником, вносили 94,96 кг (*R*)-3-(2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)ацетил)-4-фенилоксазолидин-2-она и 838,1 кг ТГФ. Данную смесь нагревали до 45°C, и затем добавляли 84,6 кг ТГФ. В химический реактор объемом 2000 л (реактор B) вносили 84,7 кг ТГФ. Смесь из реактора A переносили через фильтр в реактор B, и реактор A промывали с использованием 41,1 кг ТГФ, который затем переносили в реактор B. Смесь охлаждали до -20°C, и добавляли 21,1 кг ТГФ. К смеси добавляли 50,1 кг MeI, поддерживая температуру при -20°C. К смеси добавляли 4,8 кг ТГФ и затем 252,3 кг 1 M раствора бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS) в ТГФ, поддерживая температуру -20°C. К смеси добавляли 21,0 кг ТГФ, и смесь выдерживали при -20°C, пока не было израсходовано исходное вещество.

[00239] В реакторе C получали раствор уксусной кислоты (16,5 кг) в ТГФ (340,6 кг), и данный раствор выдерживали при -10°C. Содержимое реактора B переносили в реактор C, поддерживая в реакторе C температуру <-10°C. Реактор B промывали с использованием 21,0 кг ТГФ, который затем переносили в реактор C. Данную смесь нагревали до 20°C. В химический реактор объемом 1000 л (реактор D) вносили 65,0 кг хлорида натрия и 454,3 кг воды. Содержимое реактора C переносили в раствор хлорида натрия, находящийся в реакторе D. После перемешивания в течение 30 минут смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли.

[00240] Органический слой переносили в химический реактор объемом 3000 л (реактор E) и подвергали дистилляции под вакуумом, поддерживая температуру при 50°C, до получения объема 500 л. К смеси добавляли 741 кг ацетонитрила, и полученную смесь подвергали дистилляции, уменьшая объем до 500 л. К смеси добавляли 741 кг ацетонитрила, и полученную смесь подвергали дистилляции, уменьшая объем до 500 л. К смеси добавляли 377,7 кг ацетонитрила, данный раствор нагревали до 60°C и выдерживали в течение 30 минут при 60°C. К раствору добавляли 252,2 кг воды в течение 2,5 часа, и температуру понижали до 52°C. Затем к раствору добавляли 0,95 кг затравочных кристаллов, полученную суспензию выдерживали в течение 2 часов, и добавляли 603,7 кг воды в течение 3 часов, поддерживая температуру при 52°C. Суспензию охлаждали до 20°C в течение 2,5 часа и выдерживали в течение 4 часов. Затем суспензию фильтровали в два приема. Каждую порцию дважды промывали с использованием 212 кг водного раствора ацетонитрила, полученного из 378,3 кг

ацетонитрила и 475,1 кг воды, и затем промывали водой (237 кг) и *н*-гептаном (162 кг). Фильтрационные осадки объединяли и сушили при 55°C с получением 80,9 кг желтоватого твердого вещества (выход: 83%).

[00241] Может быть выполнена перекристаллизация полученного вещества. Для выполнения перекристаллизации в химический реактор вносили 80,9 кг (*R*)-3-((*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноил)-4-фенилоксазолидин-2-она и затем 572,3 кг ацетонитрила. Данную смесь нагревали до 60°C, пока смесь не становилась гомогенной. Полученный раствор выдерживали в течение 30 минут при 60°C. К раствору добавляли 214,4 кг воды в течение 2,5 часа, и температуру понижали до 52°C. Затем к раствору добавляли 0,81 кг затравочных кристаллов, полученную суспензию выдерживали в течение 2 часов, и добавляли 513,7 кг воды в течение 3 часов, поддерживая температуру при 52°C. Суспензию охлаждали до 20°C в течение 2,5 часа и выдерживали в течение 4 часов. Затем суспензию фильтровали и дважды промывали водным раствором ацетонитрила, который получали из 159,0 кг ацетонитрила и 202,3 кг воды, и затем промывали водой (404,5 кг) и *н*-гептаном (276,7 кг).

[00242] ^{1}H ЯМР (601 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.10 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Гц, 1H), 7.97 (dd, *J* = 10.9, 2.6 Гц, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 3H), 7.32 - 7.30 (m, 3H), 5.53 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Гц, 1H), 4.76 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (dd, 1H), 1.83 - 1.58 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 8.7 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$-d) δ 172.1, 161.7, 153.8, 152.1; 149.7, 145.5, 139.1, 132.9, 132.8, 129.2, 128.8, 125.9, 119.1, 118.8, 118.3, 106.7, 106.5, 69.9, 57.7, 38.5, 37.3, 30.3, 29.8, 29.2, 27.9, 27.8; МС-ИЭР: рассчитано для $C_{27}H_{28}FN_2O_3$ ([M + H]$^+$) 447,51; найдено 447,40.

[00243] ВЭЖХ-анализ: Колонка: Supelco Ascentis Express C8 2,7 мкм, 150 x 4,6 мм PN=USZB002789; Растворитель A: 10 мМ ацетат аммония в смеси воды (80%) и MeOH (20%); Растворитель B: 10 мМ ацетат аммония в смеси ацетонитрила (75%), MeOH (20%) и воды (5%); Градиент:% B: 0 мин 10%; 2 мин 10%; 7 мин 55%; 20 мин 68%; 24 мин 100%; 26 мин 0% Время остановки: 30 мин; Скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 218 нм; температурный режим термостата: 30°C. Время удерживания (*R*)-3-((*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноил)-4-фенилоксазолидин-2-он составляло 16,4 мин.

Пример 5A

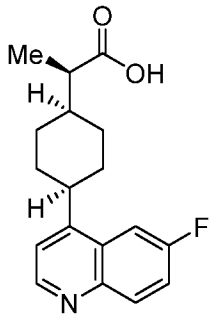
[00244] В химический реактор вносили (*R*)-3-(2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)ацетил)-4-фенилоксазолидин-2-он (95,0 кг, 1,0 экв.) и ТГФ (838,1 кг). Данную смесь нагревали до 45°C, и затем добавляли ТГФ (85 кг). Органический поток переносили через фильтр в другой реактор, и фильтр промывали с использованием ТГФ (41,1 кг). Смесь охлаждали до -20°C, и добавляли ТГФ (21 кг). Добавляли иодистый метил (50,1 кг, 1,60 экв.) и 1 М раствор бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS) в ТГФ (252,3 кг, 1,25 экв.), поддерживая температуру при -20°C. Реактор промывали с использованием ТГФ (25,8 кг), затем органический поток выдерживали в течение 3 часов при -20°C. Реакцию останавливали путем добавления 4,6% (по массе) водного раствора уксусной кислоты (357 кг), поддерживая температуру ниже -10°C. Органический поток нагревали до 25°C, и добавляли 12,5% (по массе) водный раствор NaCl (519 кг). После перемешивания в течение 30 минут смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Органический слой концентрировали до объема 500 л. Добавляли ацетонитрил (2 x 741 кг), и полученную смесь дважды подвергали дистилляции, уменьшая объем до 500 л. Добавляли ацетонитрил (378 кг), и раствор нагревали до 60°C и выдерживали при этой же температуре в течение 30 минут. Добавляли воду (252 кг) в течение 2,5 часа, и температуру понижали до 52°C. Добавляли затравочные кристаллы (1,0 кг), полученную суспензию выдерживали в течение 2 часов, и добавляли воду (604 кг) в течение 3 часов, поддерживая температуру при 52°C. Суспензию охлаждали до 20°C в течение 2,5 часа и выдерживали в течение 4 часов. Суспензию фильтровали, затем дважды промывали (2 x 424 кг) раствором, предварительно полученным путем смешивания ацетонитрила (378 кг) и воды (475 кг), и затем промывали водой (237 кг) и *н*-гептаном (162 кг). Фильтрационный осадок сушили при 55°C с получением 80,9 кг продукта (выход: 83%; площадь пика: 99,94 процента от площади ВЭЖХ-хроматограммы) в виде желтоватого твердого вещества.

[00245] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.10 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Гц, 1H), 7.97 (dd, *J* = 10.9, 2.6 Гц, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.41-7.40 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 3H), 5.53 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Гц, 1H), 4.76 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.05-2.01 (dd, 1H), 1.83-1.58 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 8.7 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО-d_6) δ 175.9, 160.7, 159.1, 153.6, 152.3, 152.3, 149.8, 145.2, 139.9, 132.7, 132.6, 128.8, 127.9,

127.2, 127.1, 125.5, 119.0, 118.9, 118.3, 107.2, 107.0, 68.8, 57.0, 37.1, 36.0, 34.7, 28.4, 27.9, 27.5, 26.1, 15.8; МСВР-ИЭР: рассчитано для $C_{27}H_{28}FN_2O_3$ $[M + H]^+$: 447,2079; найдено: 447,2091.

Пример 6

(*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановая кислота



[00246] В химический реактор объемом 1800 л (1), покрытый с внутренней стороны эмалью, в потоке азота вносили 254,1 кг ТГФ и 57,0 кг (*R*)-3-((*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноил)-4-фенилоксазолидин-2-она и затем 127,0 кг ТГФ. К данной смеси добавляли 66,9 кг 30% раствора (масса/массу) пероксида водорода (4,6 экв.) в воде и затем 2,0 кг воды. Данную смесь нагревали до 25°C, и добавляли в течение 4 часов раствор LiOH моногидрата (8,7 кг) в воде (57,3 кг), поддерживая температуру при 25°C и уровень кислорода <2,5%. Затем в реактор добавляли 9,9 кг воды и 152,4 кг ТГФ. Реакцию проводили до тех пор, пока полностью не завершалось превращение.

[00247] Смесь охлаждали до 5°C, и медленно добавляли 73,2 кг бисульфита натрия в воде (171,8 кг), поддерживая температуру <30°C. Смесь выдерживали в течение 30 минут при перемешивании, затем выдерживали в течение 30 минут без перемешивания. Фазы разделяли, и нижний водный слой удаляли. К смеси добавляли 161,0 кг *N*,*N*-диметилацетамида (DMAC) и 48,9 кг ТГФ, и затем выполняли перегонку под вакуумом при 130 мбар, пока температура не достигала 70°C. К смеси добавляли при 70°C 26,8 кг DMAC и затем добавляли в течение 30 минут 154,6 кг воды. Содержимое реактора выдерживали в течение 1,5 часа при 70°C, и добавляли в течение 30 минут 103,0 кг воды. Содержимое реактора выдерживали в течение 1,5 часа при 70°C. Затем смесь охлаждали в течение 6 часов до 20°C и выдерживали в течение 60 часов. Полученную суспензию фильтровали и дважды промывали смесью DMA:вода (1:1; 167 кг). Фильтрационный осадок два раза промывали смесью ацетонитрил:вода (1:3; 162

кг) и сушили при 50°C под вакуумом с получением 35,0 кг белого твердого вещества (выход: 91,1%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.95 (уш. s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 3.38 (уш. 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 1.86 - 1.61 (m, 9H), 1.09 (d, 3H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 177.7, 159.9 (d, 1C), 152.2 (d, 1C), 149.8 (d, 1C), 145.1, 132.6 (d, 1C), 127.2 (d, 1C), 118.9 (d, 1C), 118.7, 107.1 (d, 1C), 39.1, 37.2, 35.7, 28.7, 27.8, 27.2, 26.2, 15.6; ЖХ-МС ИЭР (+) *m/z:* 302 (M+H).

[00248] ВЭЖХ-анализ: Колонка: Ascentis Express C18 2,7 мкм, внутренний диаметр 150 x 4,6 мм; Растворитель A: 0,05% ТФУ в смеси вода:ацетонитрил (95:5); Растворитель B: 0,05% ТФУ в смеси вода:ацетонитрил (5:95); Градиент:% B: 0 мин 15%; 12 мин 60%; 14 мин 100%; 16 мин 100%; Время остановки: 16 мин; Скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 218 нм. Время удерживания (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановой кислоты составляло 7,0 мин.

Пример 6A

[00249] В химический реактор вносили ТГФ (640 кг) и (*R*)-3-((*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноил)-4-фенилоксазолидин-2-он (144 кг, 1,0 экв.) и затем ТГФ (320 кг). В реактор добавляли 35% (по массе) водный раствор пероксида водорода (144 кг, 4,6 экв.) и затем воду (14 кг). Данную смесь нагревали до 25°C, и интенсивность потока азота регулировали таким образом, чтобы контролировать в реакторе содержание выделяющегося кислорода во время добавления раствора LiOH. Добавляли в течение 6 часов в два приема (по 3 часа каждый) раствор безводного LiOH (12,4 кг, 1,6 экв.) в воде (144 кг), поддерживая температуру 25°C и уровень кислорода в свободном объеме реактора <2,5%. После добавления первой порции раствора LiOH добавляли ТГФ (128 кг). После добавления второй порции раствора LiOH в реактор добавляли воду (14 кг) и ТГФ (128 кг). Реакцию проводили в течение 3 часов.

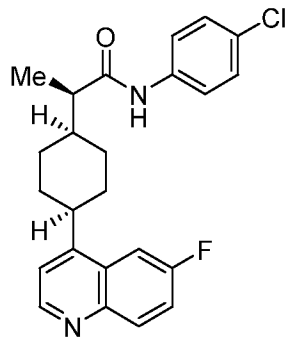
[00250] Затем смесь охлаждали до 10°C, и медленно добавляли 30% (по массе) водный раствор бисульфита натрия (601 кг), поддерживая температуру <35°C. После перемешивания в течение 30 минут смесь выдерживали до разделения фаз, и нижний водный слой удаляли. Затем в смесь добавляли *N*,*N*-диметилацетамид (DMAc) (541 кг). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C и затем фильтровали через фильтр тонкой очистки в дистилляционный

сосуд. Фильтр тонкой очистки промывали с использованием ТГФ (128 кг), который затем переносили в дистилляционный сосуд, фильтрат подвергали вакуумной дистилляции при 130 мбар, пока температура не достигала 70°C. В реактор добавляли DMAc (68 кг) при 70°C, затем в течение 30 минут добавляли воду (389 кг). Содержимое реактора выдерживали в течение 1,5 часа при 70°C, затем добавляли в течение 2 часов дополнительную порцию воды (158 кг). Содержимое реактора выдерживали в течение 1,5 часа при 70°C. Смесь охлаждали до 20°C в течение 6 часов и затем выдерживали в течение по меньшей мере 8 часов. Полученную суспензию фильтровали и промывали раствором, предварительно полученным путем смешивания DMAc (203 кг) и воды (216 кг). Твердое вещество дополнительно промывали раствором, предварительно полученным путем смешивания ацетонитрила (171 кг) и воды (648 кг). Затем твердое вещество сушили при 50°C под вакуумом с получением 86,5 кг продукта (выход: 89%; площадь пика: 99,7 процента от площади ВЭЖХ-хроматограммы) в виде белого твердого вещества.

[00251] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.06 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Гц, 1H), 7.91 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Гц, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 9.1, 8.2, 2.8 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 3.41-3.27 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО-d_6) δ 177.7, 159.9, 152.2, 149.8, 145.1, 132.6, 127.2, 118.9, 118.7, 107.1, 39.1, 37.2, 35.7, 28.7, 27.8, 27.2, 26.2, 15.6; МСВР-ИЭР: рассчитано для $C_{18}H_{21}FNO_2$ $[M + H]^+$: 302,1551; найдено: 302,1563.

Пример 7

(*R*)-*N*-(4-Хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид



[00252] В химический реактор объемом 50 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, в атмосфере азота вносили 13,75 кг ацетонитрила, затем 2,68 кг *N*,*N*,*N*′,*N*′-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (TCFH), и реактор

промывали ацетонитрилом (2,0 кг). Добавляли 2,03 кг *N*-метилимидазола и затем 1,95 кг ацетонитрила. Добавляли 2,48 кг (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановой кислоты и затем 1,05 кг ацетонитрила. Данную смесь выдерживали в течение 0,5 часа, затем добавляли 1,21 кг 4-хлоранилина и затем 1,0 кг ацетонитрила. Температуру смеси поддерживали на уровне 20°C, пока реакция не завершалась согласно ВЭЖХ-анализу. Затем полученный раствор нагревали до 60°C, и добавляли 9,25 кг воды. Затем раствор охлаждали до 40°C, смесь выдерживали в течение 1 часа, добавляли затравочные кристаллы (32 г), и промывали смесью вода:ацетонитрил (2:1; 1,15 кг), полученную суспензию выдерживали в течение 1 часа. Затем суспензию охлаждали до 20°C, и добавляли 25,75 кг воды. Суспензию фильтровали, и фильтрационный осадок промывали три раза смесью вода:ацетонитрил (2:1; 6,9 кг). Фильтрационный осадок сушили под вакуумом при 50°C с получением 3,33 кг (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида гидрата в виде белого твердого вещества (выход: 94,1%).

[00253] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 8.08 (dd, *J* = 9.0, 5.6 Гц, 1H), 7.95 (dd, *J* = 10.9, 2.6 Гц, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 4.5 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Гц, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.99 - 1.55 (m, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 175.0, 159.9, 152.4, 149.7, 145.2, 138.1, 132.7, 128.5, 127.2, 126.7, 120.8, 119.0, 118.6, 107.2, 40.2, 37.4, 35.6, 28.5, 27.6, 27.4, 26.3, 16.1; МСВР-ИЭР: рассчитано для $C_{24}H_{24}ClFN_2O$ ($[M + H]^+$) 411,1619; найдено 411,1649.

Пример 7A

[00254] В химический реактор вносили *N*,*N*,*N*′,*N*′-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (TCFH) (95 кг, 1,25 экв.) и ацетонитрил (237 кг). Добавляли *N*-метилимидазол (69 кг, 3,10 экв.) и затем ацетонитрил (32 кг). Добавляли (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановую кислоту (82,0 кг, 1,0 экв.) и затем ацетонитрил (63 кг). Данную смесь выдерживали в течение 0,5 часа, затем добавляли раствор 4-хлоранилина (40 кг, 1,15 экв.) в ацетонитриле (96 кг) и затем ацетонитрил (63 кг). Температуру смеси поддерживали в течение 3 часов, на уровне 20°C, затем добавляли ацетонитрил (128 кг). Затем полученный раствор нагревали до 60°C, и добавляли воду (303 кг). Раствор охлаждали до 40°C, добавляли затравочные

кристаллы (0,8 кг), и полученную суспензию выдерживали в течение 1 часа. Затем суспензию охлаждали в течение 3 часов до 20°C. Добавляли в течение 1,5 часа воду (820 кг), и суспензию выдерживали в течение 1 часа. Затем суспензию фильтровали, и фильтрационный осадок промывали три раза (3 x 455 кг) раствором, предварительно полученным путем смешивания воды (325 кг) и ацетонитрила (130 кг). Фильтрационный осадок сушили при 50°C, и высушенный фильтрационный осадок растворяли в этилацетате (1055 кг). В данный органический поток добавляли затравочные кристаллы (1,7 кг). Добавляли в течение 2 часов раствор метансульфоновой кислоты (28 кг) в этилацетате (453 кг), и данную суспензию выдерживали в течение 1 часа. Затем суспензию фильтровали и промывали этилацетатом (3 x 320 кг). Фильтрационный осадок сушили под вакуумом при 50°C с получением 124,8 кг продукта (выход: 90%; площадь пика: 99,94 процента от площади ВЭЖХ-хроматограммы) в виде белого твердого вещества.

[00255] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 5.7 Гц, 1H), 8.40 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Гц, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Гц, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.7 Гц, 1H), 8.04 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 3.64 (ddt, *J* = 10.8, 7.3, 3.8 Гц, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО-d_6) δ 175.0, 162.7, 161.1, 145.4, 138.2, 136.8, 128.6, 128.1, 126.7, 126.4, 123.3, 120.8, 119.8, 109.0, 39.8, 39.7, 38.6, 35.5, 28.3, 27.6, 27.2, 26.1, 16.2; МСВР-ИЭР: рассчитано для $C_{24}H_{25}ClFN_2O$ $[M + H]^+$ 410,1634; найдено 410,1625.

Пример 8

(*R*)-*N*-(4-Хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида соли и сокристаллы

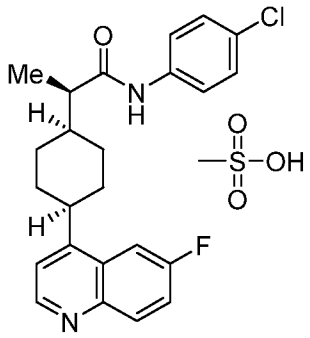
[00256] В химический реактор объемом 10 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, в атмосфере азота добавляли 349 г *N*,*N*,*N*′,*N*′-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (TCFH) и 2 л ацетонитрила. Добавляли 245 г *N*-метилимидазола и затем 0,3 л ацетонитрила. Добавляли 300 г (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановой кислоты и затем 0,3 л ацетонитрила. Данную смесь выдерживали в течение 0,5 часа, затем добавляли 139 г 4-хлоранилина и затем 0,4 л ацетонитрила. Температуру смеси поддерживали на уровне 20°C, пока реакция не завершалась согласно ВЭЖХ-

анализу. Затем полученный раствор нагревали до 60°C, и добавляли 1,2 л воды. Затем раствор охлаждали до 40°C, добавляли затравочные кристаллы (3 г), и полученную суспензию выдерживали в течение 1 часа. Затем суспензию охлаждали до 20°C, и добавляли 2,7 л воды. Суспензию фильтровали, и фильтрационный осадок промывали три раза смесью вода:ацетонитрил (2:1; 3 л).

[00257] Фильтрационный осадок растворяли приблизительно в 5 л органического растворителя, и данный раствор подвергали дистилляции под вакуумом при температуре приблизительно 40°C до получения объема приблизительно 4 л. Полученную суспензию охлаждали до приблизительно 20°C, и добавляли подходящее количество кислоты или вещества для образования сокристаллов в виде раствора, например, в воде или органическом растворителе. Затем данную суспензию фильтровали, промывали и сушили с получением приблизительно 445 г (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1S,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в виде соли или сокристалла.

Пример 9

(*R*)-*N*-(4-Хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида метансульфонат



[00258] В химический реактор объемом 10 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, в атмосфере азота вносили 349 г *N*,*N*,*N*′,*N*′-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (TCFH) и 2 л ацетонитрила. Добавляли 245 г *N*-метилимидазола и затем 0,3 л ацетонитрила. Добавляли 300 г (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановой кислоты и затем 0,3 л ацетонитрила. Данную смесь выдерживали в течение 0,5 часа, затем добавляли 139 г 4-хлоранилина и затем 0,4 л ацетонитрила. Температуру смеси поддерживали на уровне 20°C, пока реакция не завершалась согласно ВЭЖХ-анализу. Затем полученный раствор нагревали до 60°C, и добавляли 1,2 л воды. Затем раствор охлаждали до 40°C, добавляли затравочные кристаллы (3 г), и

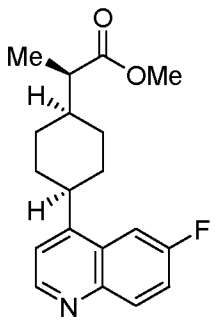
полученную суспензию выдерживали в течение 1 часа. Затем суспензию охлаждали до 20°C, и добавляли 2,7 л воды. Суспензию фильтровали, и фильтрационный осадок промывали три раза смесью вода:ацетонитрил (2:1; 3 л). Фильтрационный осадок растворяли в 5,1 л этилацетата, и данный раствор подвергали дистилляции под вакуумом при температуре 41°C до получения объема 4,2 л. Полученную суспензию охлаждали до 20°C, добавляли 4,14 г затравочных кристаллов, и добавляли раствор метансульфоновой кислоты (95,7 г) в этилацетате (2,9 л). Затем данную суспензию фильтровали, промывали два раза этилацетатом (1,65 л) и сушили под вакуумом при 50°C с получением 445 г (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида метансульфоната в виде белого твердого вещества (выход: 88%).

[00259] ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 5.7 Гц, 1H), 8.40 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Гц, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Гц, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.7 Гц, 1H), 8.04 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 3.64 (ddt, *J* = 10.8, 7.3, 3.8 Гц, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 - 1.60 (m, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 175.0, 162.7, 161.1, 145.4, 138.2, 136.8, 128.6, 128.1, 126.7, 126.4, 123.3, 120.8, 119.8, 109.0, 39.8, 39.7, 38.6, 35.5, 28.3, 27.6, 27.2, 26.1, 16.2 МС-ИЭР: рассчитано для $C_{24}H_{24}ClFN_2O$ ($[M + H]^+$) 410,16; найдено 410,15.

[00260] ВЭЖХ-анализ: Колонка: Sigma-Aldrich Supelco Ascentis Express C18 2,7 мкм, внутренний диаметр 150 x 4,6 мм; Растворитель A: 0,05% ТФУ, содержащий смесь MeCN:вода (5/95 об./об.); Растворитель B: 0,05% ТФУ, содержащий смесь MeCN:вода (95/5 об./об.); Градиент:% B: 0 мин 15%; 1 мин 15%; 13 мин 55%; 19 мин 65%; 24 мин 100%; 24,1 15%; 28 мин 15%; Время остановки: 24 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; Температура колонки: 30°C; длина волны: 218 нм. Время удерживания (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, согласно пику на ВЭЖХ-хроматограмме, составляло 12,6 мин.

Пример 10

Метил (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноат

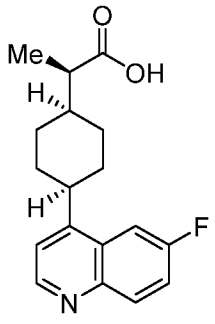


[00261] В стеклянный химический реактор объемом 250 мл вносили метанол (300,0 мл) и затем $Y(OTf)_3$ (0,606 г, 1,12 ммоль) в атмосфере азота, затем смесь нагревали в течение 1 часа до 60°C. Добавляли за один прием (4*R*)-3-[(2*R*)-2-[4-(6-фтор-4-хинолил)циклогексил]пропаноил]-4-фенил-оксазолидин-2-он (10,00 г, 22,40 ммоль) в виде твердого вещества. Затем данную реакционную смесь выдерживали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 30°C и концентрировали досуха под вакуумом.

[00262] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 - 3.20 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.63 (m, 7H), 1.21 (d, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 177.2, 160.5 (d, 1C), 152.0 (d, 1C), 149.6, 145.6, 132.9 (d, 1C), 127.7 (d, 1C), 119.0 (d, 1C), 118.3, 106.7 (d, 1C), 51.5, 39.9, 38.3, 36.3, 29.4, 27.9, 27.7, 26.9, 15.7; ЖХ/МС-ИЭР (+) *m/z:* 316 (M+H). ВЭЖХ-анализ: Колонка: Ascentis Express C18 2,7 мкм, внутренний диаметр 150 x 4,6 мм; Растворитель A: 0,05% ТФУ в смеси вода:ацетонитрил (95:5); Растворитель B: 0,05% ТФУ в смеси вода:ацетонитрил (5:95); Градиент:% B: 0 мин 15%; 12 мин 60%; 14 мин 100%; 16 мин 100%; Время остановки: 16 мин; Скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 218 нм. Время удерживания метил (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноата составляло 9,2 мин.

Пример 11

(*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановая кислота

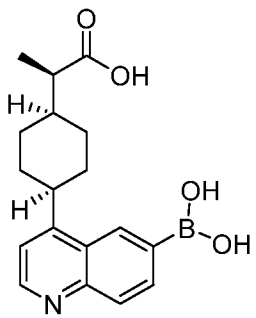


[00263] К неочищенному метил (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаноату при 30°C добавляли DMAC (50,0 мл), и затем добавляли 5,0 M NaOH (13,0 мл, 65,0 ммоль). Данную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 часов. Медленно добавляли 50% (по массе) раствор лимонной кислоты (25,0 мл) для подведения pH. Реакционную смесь нагревали до 70°C, затем в течение 2 часов добавляли воду (20 мл), и затем смесь выдерживали в течение 1 часа. Полученную суспензию охлаждали до 20°C в течение 6 часов, затем выдерживали в течение ночи. Суспензию фильтровали, промывали смесью DMAC/вода (1:1; 30 мл), MeCN/вода (1:3; 2 x 30 мл), затем сушили в сушильной печи при 50°C с промыванием азотом. (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановую кислоту (5,52 г, 18,3 ммоль, выход: 81,8%) выделяли в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.95 (уш. s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 3.38 (уш. 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 1.86 - 1.61 (m, 9H), 1.09 (d, 3H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 177.7, 159.9 (d, 1C), 152.2 (d, 1C), 149.8 (d, 1C), 145.1, 132.6 (d, 1C), 127.2 (d, 1C), 118.9 (d, 1C), 118.7, 107.1 (d, 1C), 39.1, 37.2, 35.7, 28.7, 27.8, 27.2, 26.2, 15.6; ЖХ/МС-ИЭР (+) *m/z:* 302 (M+H).

[00264] ВЭЖХ-анализ: Колонка: Ascentis Express C18 2,7 мкм, внутренний диаметр 150 x 4,6 мм; Растворитель A: 0,05% ТФУ в смеси вода:ацетонитрил (95:5); Растворитель B: 0,05% ТФУ в смеси вода:ацетонитрил (5:95); Градиент:% B: 0 мин 15%; 12 мин 60%; 14 мин 100%; 16 мин 100%; Время остановки: 16 мин; Скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 218 нм. Время удерживания (*R*)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановой кислоты составляло 7,0 мин.

Пример 12

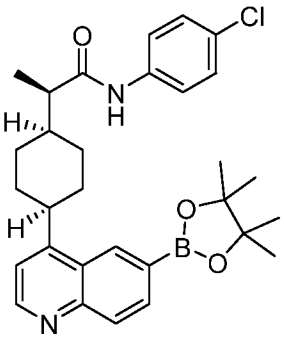
Получение



[00265] В пустую круглодонную колбу объемом 250 мл вносили соединение, описанное в Примере 11 (9,5 г, 30 ммоль), тетрагидроксидибор (7,28

г, 78,8 ммоль) и якорь магнитной мешалки. Добавляли 100 мл метанола и затем *N*,*N*-диизопропилэтиламин (19,4 мл, 110 ммоль), и данный раствор барботировали в течение 20 минут. В отдельной круглодонной колбе (RBF, аббрев. от англ. round bottom flask) объемом 100 мл смешивали нитрат никеля (0,463 г, 1,58 ммоль) и трициклогексилфосфония тетрафторборат (1,29 г, 3,47 ммоль) в 50 мл метанола с получением бледно-зеленого раствора, который барботировали в течение 20 минут. После барботирования обоих растворов в течение 20 минут в RBF объемом 250 мл вносили с помощью канюли раствор Ni/PCy3. Объединенные смеси барботировали дополнительно в течение 45 мин при комнатной температуре с перемешиванием на магнитной мешалке. Затем смесь нагревали до 55°C. Через 5 часов и 15 минут смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 35 мл ТФУ, 170 мл воды и 50 мл метанола. Затем добавляли 400 мл гептана, смесь перемешивали, и фазы разделяли. Затем обогащенный водный слой наносили аликвотами по 75 мл прямо на колонку для очистки. Колонка: Biotage Ultra C18 400 г, сферические частицы диаметром 25 микрон. Подвижная фаза A: вода/ацетонитрил/ТФУ (95/5/0,2). Подвижная фаза B: ацетонитрил. Градиент: 0-3,7 объема колонки (CV, аббрев. от англ. column volume) (1 CV = 760 мл): 10-25% B (линейно изменяющийся), 50 мл/мин; 3,7-4,8 CV: 90% B (удерживающий), 50 мл/мин; 4,8-5,8 CV: 10% B (удерживающий), 50 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли водой (7,4 л) и наносили за один прием на ту же самую колонку для твердофазной экстракции. Загруженную колонку промывали смесью вода/ацетонитрил (95/5) и элюировали с использованием 100% ТГФ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением 5,52 г желаемого соединения в виде белого твердого вещества (выход: 56%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.14 (уш. s, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.6 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (уш. s, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.6 Гц, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 1.87 (уш. d, *J* = 10.3 Гц, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 7H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 177.8, 153.4, 150.8, 148.8, 133.8, 132.1, 130.2, 128.4, 125.7, 118.0, 39.1, 37.2, 35.7, 29.0, 28.1, 27.4, 26.5, 15.7. МСВР-ИЭР:; рассчитано для $C_{18}H_{23}O_4NB$ ($[M + H]^+$) 328,1715; найдено 328,1718.

Пример 13

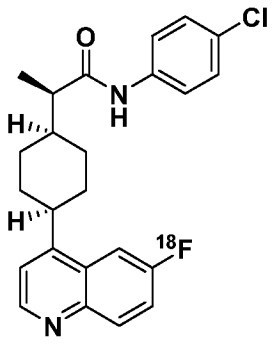


Получение

[00266] В пустую круглодонную колбу объемом 25 мл вносили соединение, описанное в Примере 12 (A, 0,500 г, 1,53 ммоль), пинакол (0,190 г, 1,61 ммоль) и тетрагидрофуран (5,00 мл, 61,4 ммоль). Данную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C, и добавляли 1-метилимидазол (0,730 мл, 9,17 ммоль), и затем добавляли пропилфосфоновый ангидрид (1,67 моль/л) в этилацетате (4,58 мл, 7,65 ммоль) и 4-хлоранилин (391,0 мг, 3,065 ммоль). Реакция завершалась через 2 часа, и всю смесь вливали в 25 мл бикарбоната натрия (1,03 моль/л) и воды (15 мл, 832,649 ммоль), предварительно охлажденные до 0°C. Добавляли этилацетат (5 мл), и фазы разделяли с использованием разделительной воронки. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (40 мл, 400 ммоль). Обогащенные органические фазы объединяли и промывали смесью насыщенный $NaHCO_3$ (вод.):вода (15 мл; 1:1). Затем обогащенные органические фазы сушили с использованием 1 г $MgSO_4$ и фильтровали. Затем неочищенный фильтрат очищали путем колоночной хроматографии. Колонка: Biotage Ultra силикагель 25 г, сферические частицы диаметром 25 микрон. Подвижная фаза A: дихлорметан. Подвижная фаза B: этилацетат. Градиент: 0-20 CV (1 CV = 33 мл): 30-100% EtOAc в ДХМ (линейно изменяющийся), 26 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением 369 мг желаемого соединения в виде белого твердого вещества (выход: 59%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 3.46 (уш. t, J = 10.9 Гц, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.87 (уш. d, J = 12.6 Гц, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 6H), 1.33 (s, 12H), 1.13 (d, J = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 175.0, 170.3, 153.2, 151.4, 149.4, 138.1, 133.3, 130.4, 129.4, 128.5, 126.7,

125.6, 120.8, 118.5, 84.0, 59.7, 40.3, 37.2, 35.6, 28.6, 28.0, 27.6, 26.5, 24.7, 24.7, 20.7, 16.0, 14.1. МСВР-ИЭР:; рассчитано для $C_{30}H_{37}O_3N_2BCl$ ([M + H]$^+$) 519,2580; найдено 519,2579.

Пример 14



Получение

[00267] Автоматизированный синтез выполняли с использованием имеющегося в продаже синтезатора Synthera synthesis module (IBA) и самостоятельно подобранных компонентов ВЭЖХ-системы. Автоматический синтез [^{18}F](*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида выполняли с использованием IBA Synthera synthesis module кассетного типа с подобранным для данной реакции набором компонентов интегрированного жидкостного процессора. Затем выполняли перенос в автоматизированную систему из самостоятельно подобранных компонентов для очистки и изменения состава полученного продукта с использованием ВЭЖХ. Набор компонентов интегрированного жидкостного процессора (IFP) и самостоятельно подобранные компоненты автоматизированной системы, в которые вносили подходящие для синтеза предшественники, приведены в Таблице ниже. Очистку выполняли на установке ВЭЖХ от Varian с заполнением петлевого дозатора, регулируемым постоянным потоком азота.

Флакон 1 (V1)	6 мг трифторметансульфоната калия 1,5 мг карбоната калия 0,5 мл дистиллированной воды 1,0 мл ацетонитрила

QMA	Sep-Pak Accell Plus QMA Carbonate Plus Light Cartridge, 46 мг, размер частиц: 40 мкм (Waters: PN 186004540) Перед использованием картридж активируют с использованием: 1) 10 мл этанола 2) 900 мг трифторметансульфоната калия в 10 мл дистиллированной воды 3) 10 мл дистиллированной воды
Флакон 2 (V2)	2 мг (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида 7 мг трифторметансульфоната меди (II) 40 мкл пиридина 0,7 мл *N*,*N*-Диметилформамида
Флакон 4 (V4)	2,5 мл дистиллированной воды 1,5 мл ацетонитрила
ВЭЖХ: колонка	Phenomenex Luna, 5 мкм C18(2) 100 Å, 250 x 10 мм (PN 00G-4252-N0)
ВЭЖХ: растворитель	40% ацетонитрил в 0,1% водном растворе трифторуксусной кислоты
ВЭЖХ: скорость потока	4,0 мл/мин
Колба для разбавления	30 мл дистиллированной воды
Картридж	Phenomenex Strata C18-U (55 мкм, 70Å), 100 мг/флакон объемом 1 мл (PN 8B-S002-EAK) Перед использованием картридж активируют с использованием: 1) 5 мл этанола 2) 10 мл дистиллированной воды
Флакон 5 (V5)	1 мл этанола
Флакон для продукта	4 мл раствора хлорида натрия в воде (0,9%)

[00268] Водный раствор [^{18}F] фторида (2,0 мл, 59,2 ГБк/1,6 Ки) вносили в картридж Sep-Pak QMA Light (46 мг), который предварительно активировали. После завершения переноса водный [^{18}F] фторид высвобождали из QMA Sep-Pak путем добавления в реактор смеси для элюции (из "V1"). Растворитель выпаривали в слабом потоке азота и затем под вакуумом. Затем к высушенному [^{18}F] фториду добавляли раствор, содержащий предшественник ("V2"), и данную смесь нагревали в течение 30 минут при 110°C. Затем смесь разбавляли дистиллированной водой (2,5 мл) и ацетонитрилом (1,5 мл) (из "V4") и переносили в промежуточный флакон ("Пред-ВЭЖХ").

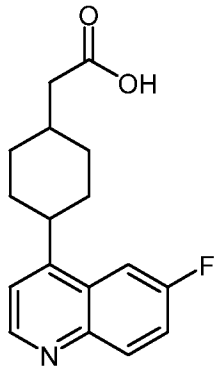
[00269] Затем данную смесь вводили в петлевой дозатор для образца объемом 5 мл и затем в полупрепаративную колонку для ВЭЖХ. Колонку промывали смесью 40% ацетонитрила в 0,1% водном растворе трифторуксусной кислоты со скоростью 4,0 мл/мин, под давлением 1850 psi (12,76x10^6 Па), УФ 220 нм. Продукт собирали в диапазоне от 22 до 24-й минуты в колбу для разбавления, которая содержала 30 мл дистиллированной воды. Все содержимое переносили в картридж C18 для твердофазной экстракции (предварительно активированный), который затем промывали 1 мл этанола (из "V5") в флакон для продукта, содержащий 4 мл водного раствора хлорида натрия, для получения 20% этанола в водном растворе хлорида натрия для ввода образца. Активность [^{18}F](*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляла 31,2 мКи (1,15 ГБк).

Данный продукт анализировали с использованием обратнофазовой ВЭЖХ и химически идентифицировали путем ввода вместе с (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидом в качестве нерадиоактивного образца для сравнения, определяли радиохимическую чистоту, химическую чистоту и удельную активность. Выделенный продукт, который элюировали вместе с нерадиоактивным образцом для сравнения на 16-ой минуте, имел радиохимическую чистоту 99%, химическую чистоту 95%, удельную активность 0,38 ГБк/нмоль (10,47 мКи/нмоль). Хиральную чистоту данного продукта анализировали с использованием хиральной ВЭЖХ путем ввода вместе с (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидом (10 мин) и (*S*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидом (11,5 мин) в качестве нерадиоактивных образцов для сравнения. Выделенный продукт, элюированный

вместе с нерадиоактивным образцом для сравнения на 10-й минуте, имел энантиомерный избыток >99,5%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

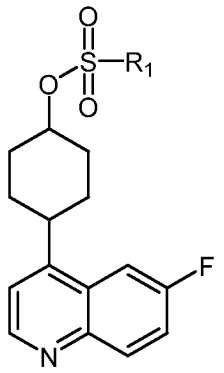
1. Способ получения соединения Формулы I, или его стереоизомера:



I,

включающий

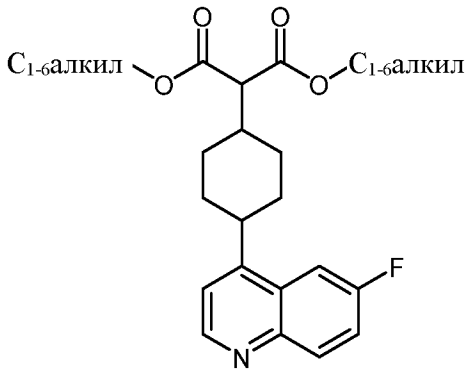
контактирование соединения Формулы II, или его стереоизомера:



II,

где R_1 представляет собой C_{1-6}алкил, арил или C_{1-6}галогеналкил;

со смесью C_{1-6}алкоксидной соли и ди-C_{1-6}алкил-малоната в подходящем органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для замены сульфонатной группы и образования соединения Формулы III, или его стереоизомера:



III,

и

контактирование соединения Формулы III, или его стереоизомера, с подходящей органической кислотой в подходящем водном органическом

растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для гидролиза и декарбоксилирования и получения соединения Формулы I, или его стереоизомера.

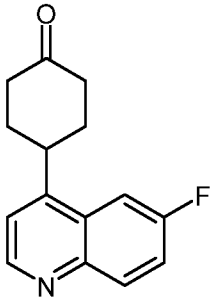
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что C_{1-6}алкоксидная соль представляет собой *трет*-амилат натрия и ди-C_{1-6}алкил-малонат представляет собой ди-*трет*-бутиловый эфир малоновой кислоты.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что органическая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_1 представляет собой метил.

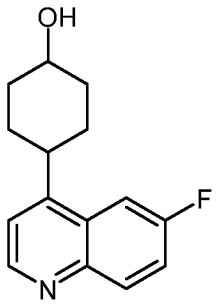
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что соединение Формулы II, или его стереоизомер, получают в результате

контактирования соединения Формулы IV:



IV,

с кислотой Льюиса и источником гидрида в подходящем спиртовом органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для восстановления карбонила и образования соединения Формулы V, или его стереоизомера:



V,

и

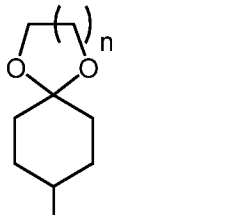
контактирование соединения Формулы V, или его стереоизомера, с $X\text{-}SO_2\text{-}R_1$, где X представляет собой атом галогена, или с $R_1\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}SO_2\text{-}R_1$ в присутствии алкил-аминового основания в подходящем безводном органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для вытеснения X с образованием соединения Формулы II, или его стереоизомера.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что галогенид церия представляет собой $CeCl_3$, или его гидрат, и гидридный источник представляет собой $NaBH_4$.

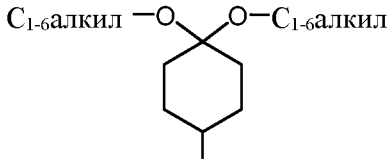
7. Способ по п. 5 или 6, отличающийся тем, что X представляет собой Cl и R_1 представляет собой метил.

8. Способ по любому из пп. 5-7, отличающийся тем, что алкил-аминовое основание представляет собой Et_3N.

9. Способ по любому из пп. 5-8, отличающийся тем, что соединение Формулы IV получают в результате контактирования соединения Формулы VI-A или VI-B:



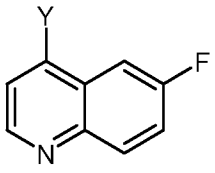
VI-A,



VI-B,

где n имеет значение 1 или 2,

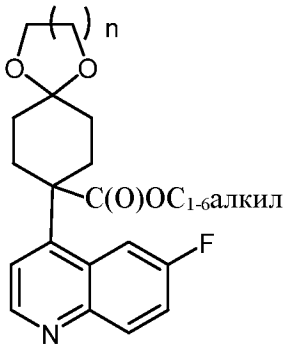
с соединением Формулы VII:



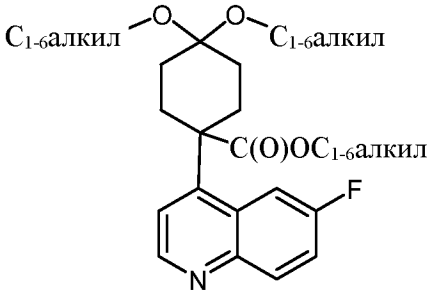
VII,

где Y представляет собой атом галогена,

в присутствии подходящего $C_{1\text{-}6}$алкилсилиламинового основания в подходящем органическом растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для вытеснения Y с образованием соединения Формулы VIII-A или Формула VIII-B:



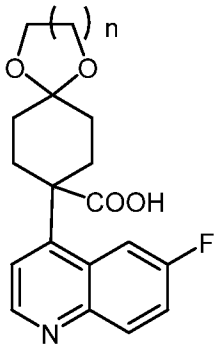
VIII-A,



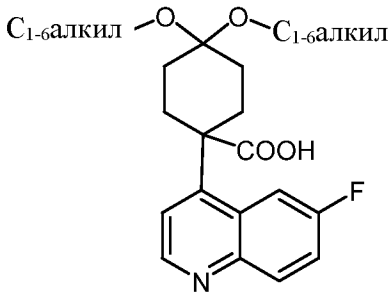
VIII-B,

и

контактирования соединения Формулы VIII-A или Формула VIII-B с подходящим гидроксидным основанием в подходящем водном растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для гидролиза с образованием соединения Формулы IX-A или Формула IX-B:



IX-A,



IX-B,

и

контактирования соединения Формулы IX-A или Формула IX-B с подходящей неорганической кислотой в подходящем водном растворителе в течение времени и при температуре, достаточных для гидролиза и декарбоксилирования с образованием соединения Формулы IV.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что n имеет значение 1.

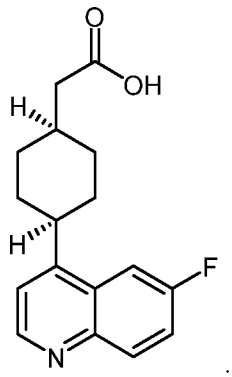
11. Способ по п. 9 или 10, отличающийся тем, что Y представляет собой Cl.

12. Способ по любому из пп. 9-11, отличающийся тем, что C_{1-6}алкилсилиламин представляет собой NaHMDS.

13. Способ по любому из пп. 9-12, отличающийся тем, что гидроксидное основание представляет собой KOH или NaOH.

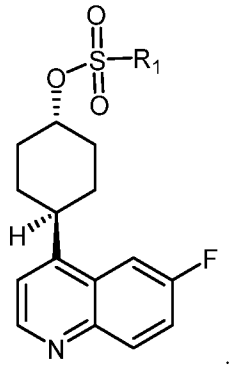
14. Способ по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что неорганическая кислота представляет собой HCl.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что соединение Формулы I представляет собой



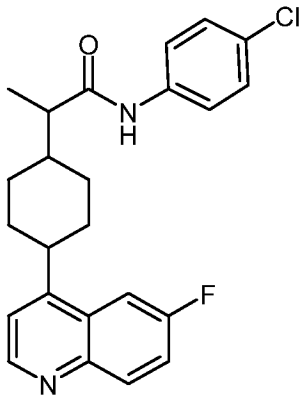
.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что соединение Формулы II представляет собой



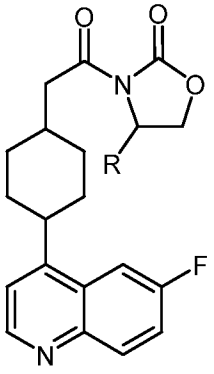
.

17. Способ получения Соединения 1, или его стереоизомера:



Соединение 1, включающий

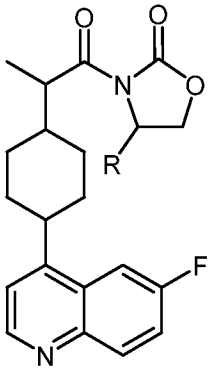
превращение соединения Формулы I, или его стереоизомера, полученного согласно любому из предшествующих пунктов, в Соединение 2, или его стереоизомер:



Соединение 2,

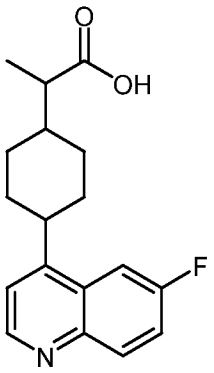
где R представляет собой фенил или бензил, и

превращение Соединения 2, или его стереоизомера, в Соединение 3, или его стереоизомер:



Соединение 3,

и превращение Соединения 3, или его стереоизомера, в Соединение 4, или его стереоизомер:

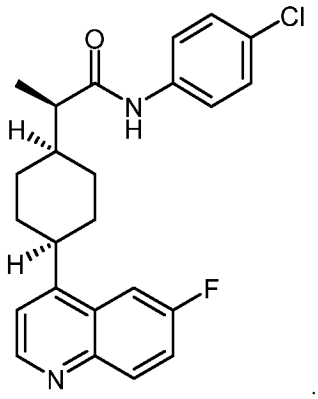


Соединение 4,

и превращение Соединения 4, или его стереоизомера, в Соединение 1, или его стереоизомер; и

необязательно получение фармацевтически приемлемой соли или сокристалла, например, соли метансульфоновой кислоты, Соединения 1.

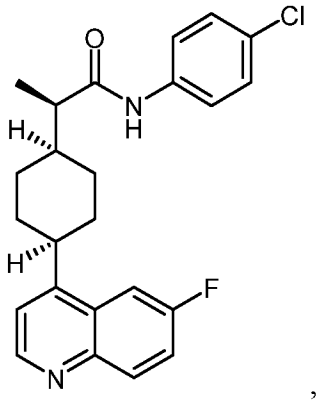
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что Соединение 1 представляет собой



.

19. Соединение 1, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, например, соль метансульфоновой кислоты, или его сокристалл, полученные согласно п. 17 или 18.

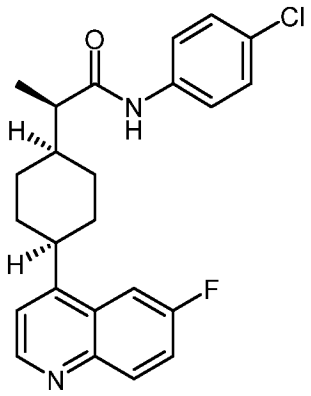
20. Соединение, которое представляет собой соль соединения



,

образованную с метансульфоновой кислотой.

21. Соединение, которое представляет собой

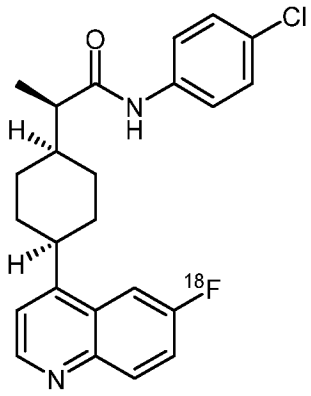


,

или его фармацевтически приемлемую соль,

или его сокристалл.

22. Соединение, которое представляет собой



,

или его фармацевтически приемлемую соль.