

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038214

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.23

(21) Номер заявки
201890522

(22) Дата подачи заявки
2016.09.16

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

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

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

(32) 2015.09.18; 2016.01.06

(33) US

(43) 2018.08.31

(86) PCT/US2016/052128

(87) WO 2017/049080 2017.03.23

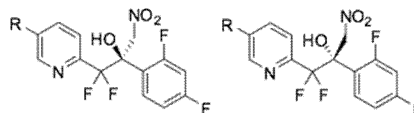
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МАЙКОВИА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вирт Дэвид Дэйл, Йейтс
Кристофер М., Хекстра Уиллиам Дж.
(US), Биндль Мартин Ф., Хартманн
Эдуард (DE)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

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

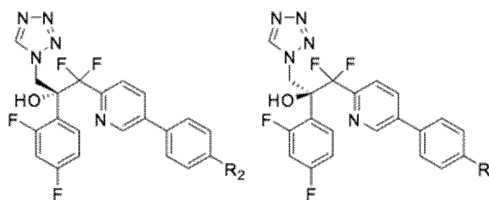
(57) Изобретение относится к способу получения соединения формулы 1 или 1* или их смеси



1

1*,

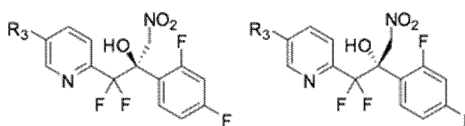
соединения формулы 5 или 5* или их смеси



5

5*,

которое полезно в качестве противогрибкового средства. В частности, изобретение обеспечивает новую методику получения соединения 7, 7*



7

7*

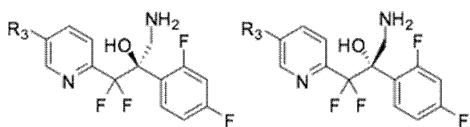
B1

038214

038214

B1

и 11, 11*



11

11*;

и их замещенных производных.

038214 B1

038214 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

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

Уровень техники

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

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

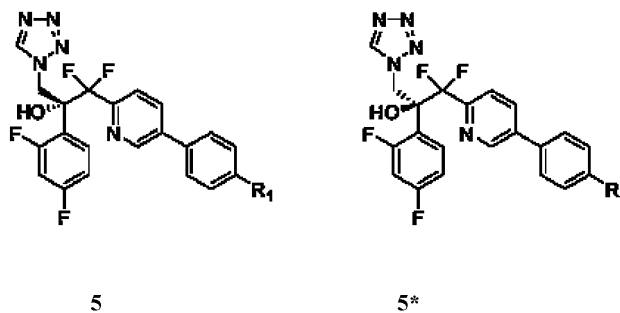
При создании клинически безопасных и эффективных ингибиторов металлоферментов критическое значение имеет применение металлсвязывающей группы, наиболее подходящей для конкретной цели и клинической индикации. Если применяется слабо связывающая металлсвязывающая группа, эффективность может быть субоптимальной.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

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

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

Сущность изобретения

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

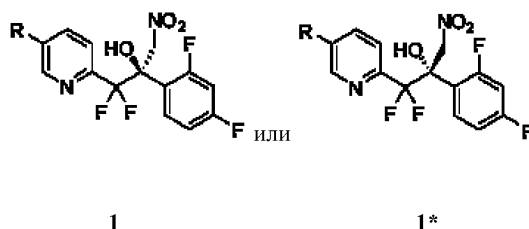


Соединения согласно изобретению включают те, которые идентифицируются как достигающее аффинности, по меньшей мере частично, с металлоферментом, путем образования одной или более из следующих типов химических взаимодействий или связей с металлом: сигма-связи, ковалентные связи, ковалентно-координационные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

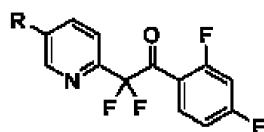
Способы содействия металл-лиганд связывающим взаимодействиям известны в данной области техники, как приведено в ссылках, включающих, например, "Principles of Bioinorganic Chemistry" by Lipard and Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" by Basolo and Pearson John Wiley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

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

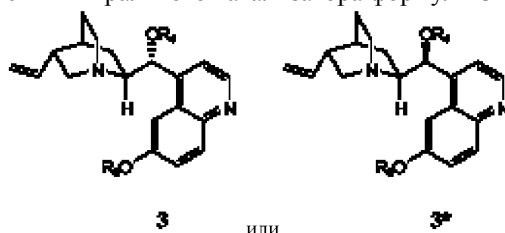
Одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы 1 или 1* или их смеси



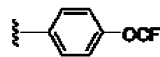
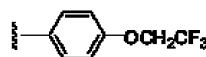
способ включает реакцию соединения формулы 2

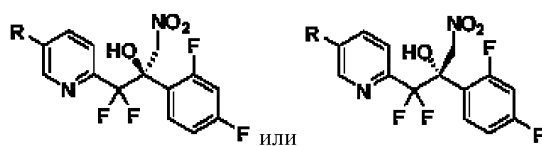


с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3 или 3*



где каждый R₄ независимо представляет собой H; и каждый R₅ независимо представляет собой H; с обеспечением соединения формулы 1 или 1* или их смеси;

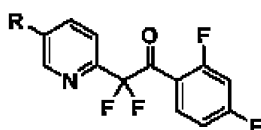
где каждый R независимо представляет собой гало,  , или  ,
 Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы 1 или 1* или их смеси



1

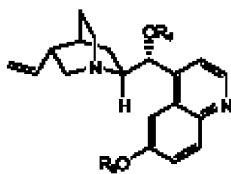
1*

способ включает реакцию соединения формулы 2



2

с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3


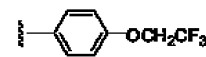


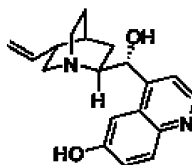
3

где R₄ представляет собой H; и

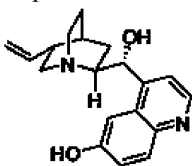
R₅ представляет собой H;

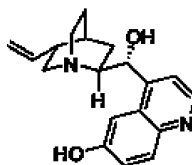
с обеспечением соединения формулы 1 или 1* или их смеси;

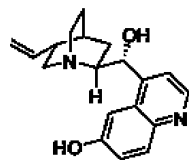
где каждый R независимо представляет собой гало,  , или  .

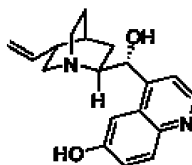


В другом варианте хиральным катализатором является

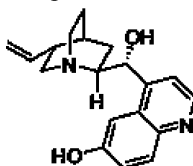


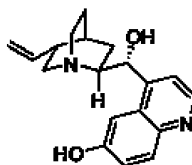
В другом варианте мольные проценты  , применяемого в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляют около 0.5-50. В другом варианте мольные проценты



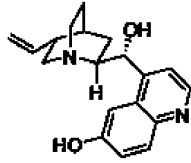
 , применяемого в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляют

около 0.5-25. В другом варианте мольные проценты



 , применяемого в любом из спосо-

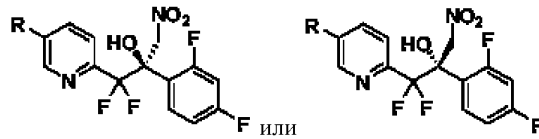
бов, представленных в настоящей заявке, составляют около 1-10. В другом варианте мольные проценты



применяемого в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляют около 5.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения число эквивалентов нитрометана, применяемых в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 1-25. В другом варианте число эквивалентов нитрометана, применяемых в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 5-15. В другом варианте число эквивалентов нитрометана, применяемых в любом из способов, представленных в настоящей заявке, составляет около 10.

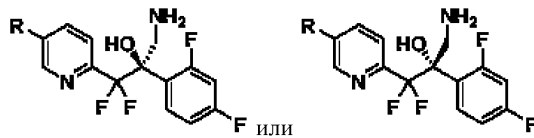
В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ восстановления соединения формулы 1 или 1* или их смеси



1

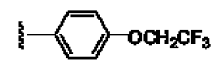
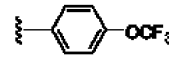
1*

с обеспечением соединения формулы 4 или 4*, или их смеси



4

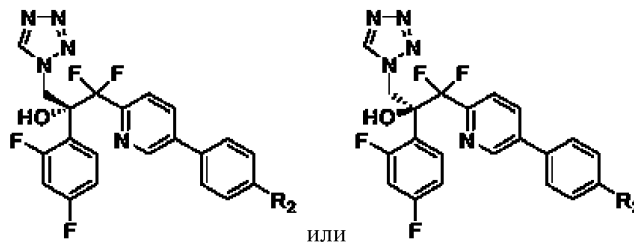
4*;



или

где каждый R независимо представляет собой гало,

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

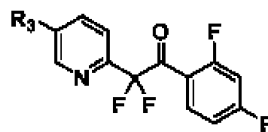


5

5*

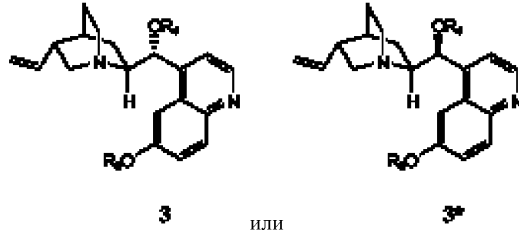
причем способ включает:

а) реакцию соединения формулы 6

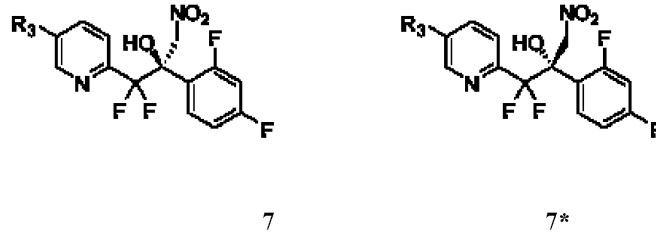


6

с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3 или 3*



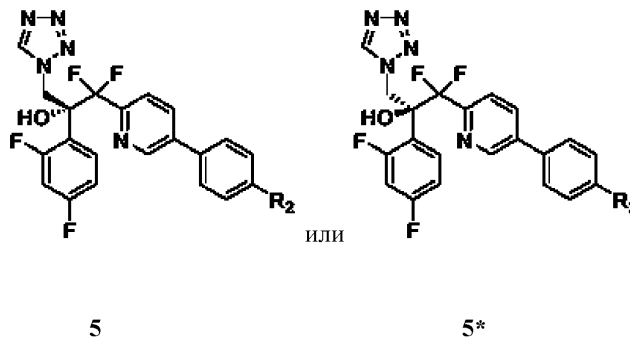
где каждый R₄ независимо представляет собой H; и
каждый R₅ независимо представляет собой H;
с обеспечением соединения формулы 7 или 7* или их смеси; и



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

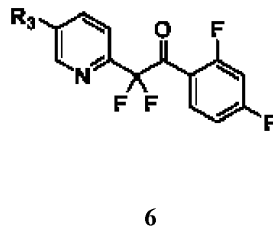
где каждый R₂ независимо представляет собой OCF₃ или OCH₂CF₃; и каждый R₃ независимо представляет собой гало.

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

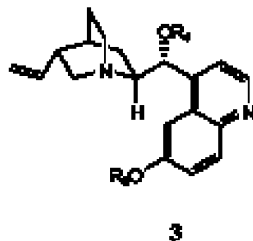


причем способ включает:

a) реакцию соединения формулы 6



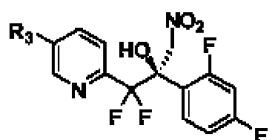
с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы 3



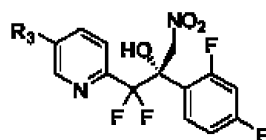
где R₄ представляет собой H; и

R₅ представляет собой H;

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



7



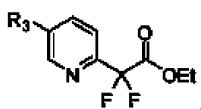
7*

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

где каждый R_2 независимо представляет собой OCF_3 или OCH_2CF_3 ; и каждый R_3 независимо представляет собой гало.

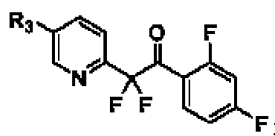
В другом варианте любой из представленных в настоящей заявке вариантов выполнения настоящего изобретения может включать

арилирование сложного эфира 9



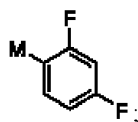
9

с получением кетона 6



6

где каждый R_3 независимо представляет собой гало. В другом варианте способ включает реакцию сложного эфира 9 с

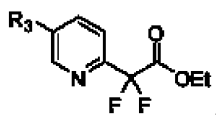


где M представляет собой Mg или MgX , Li, AlX_2 ; X представляет собой галоген, C_{1-12} -алкил или C_{6-14} -арил; и

R_3 независимо представляет собой гало. В другом варианте M представляет собой Mg или MgX , и X представляет собой галоген.

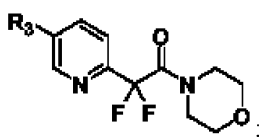
В другом варианте любой из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, может включать:

a) амидирование сложного эфира 9



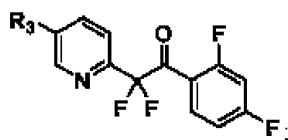
9

с обеспечением морфолинамида 10; и



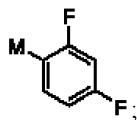
10

b) арилирование морфолинамида 10 с получением кетона 6



6

где каждый R_3 независимо представляет собой гало. В другом варианте стадия b) включает реакцию морфолинамида 10 с



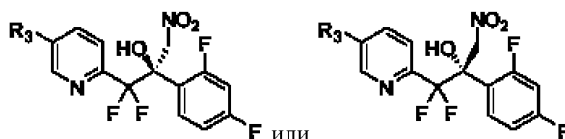
где M представляет собой Mg или MgX, Li, AlX₂; X представляет собой галоген, C₁₋₁₂-алкил или C₆₋₁₄-арил; и

R_3 независимо представляет собой гало.

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

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

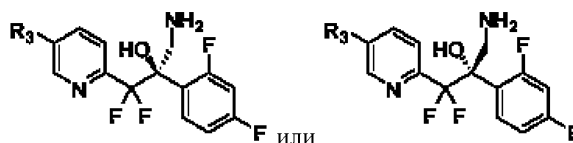
восстановление соединения формулы 7 или 7* или их смеси



7

7*

с получением соединения формулы 11 или 11* или их смеси



11

11*;

где каждый R_3 независимо представляет собой гало.

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

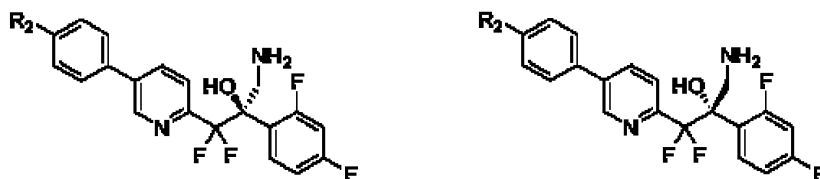
a) арилирование соединения формулы 11 или 11* или их смеси



11

11*

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

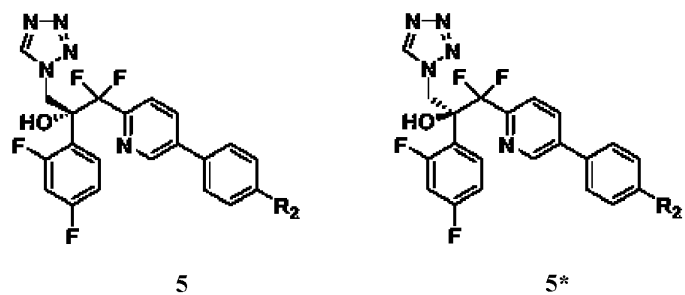


12

12*

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

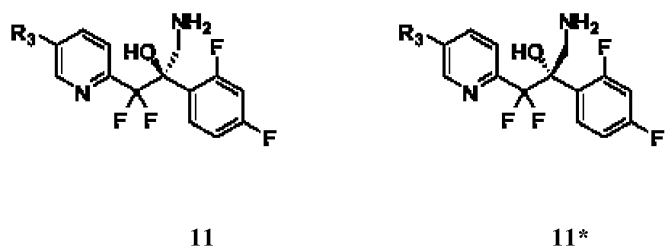
формулы 5 или 5* или их смеси



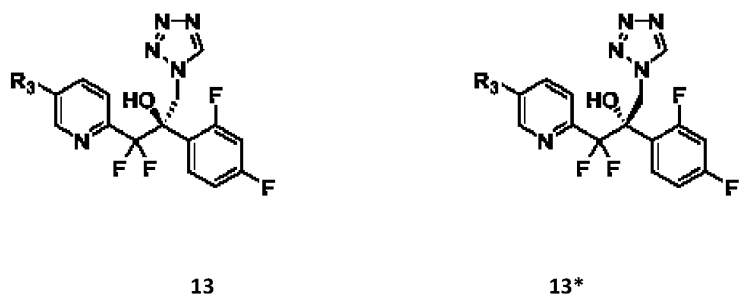
где каждый R_2 независимо представляет собой OCF_3 или OCH_2CF_3 ; и каждый R_3 независимо представляет собой гало.

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

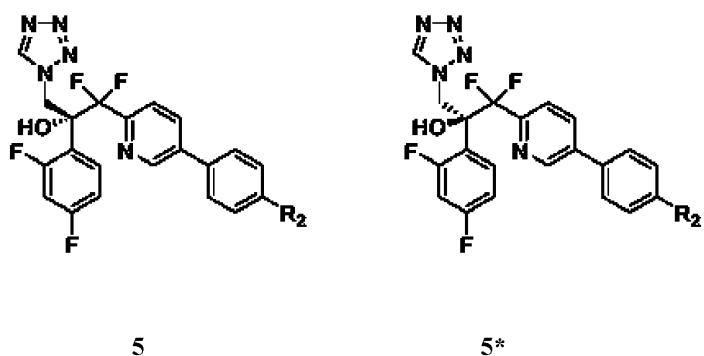
а) образование тетразола соединения формулы 11 или 11* или их смеси



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



б) арилирование соединения формулы 13 или 13* или их смеси с получением соединения формулы 5 или 5* или их смеси



где каждый R_2 независимо представляет собой OCF_3 или OCH_2CF_3 ; и каждый R_3 независимо представляет собой гало.

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

На стадии способа асимметричной реакции Генри в одном варианте реакцию осуществляют (и выбирают катализатор) так, что энантиомерное соотношение продуктов составляет более 50:50; более

60:40; более 72:25; более 80:20; более 85:15; более 90:10; более 95:5; или более 97:3.

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

- (i) кристаллизацию указанной смеси энантиомерных соединений с хиральной кислотой в подходящем растворителе или смеси растворителей, где подходящий растворитель или смесь растворителей выбирают из ацетонитрила, изопропанола, этанола, воды, метанола или их комбинаций;
- (ii) выделение энантиобогащенной смеси хиральных солей; и
- (iii) получение свободного основания энантиобогащенной смеси хиральных солей с получением энантиобогащенной смеси соединений.

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

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

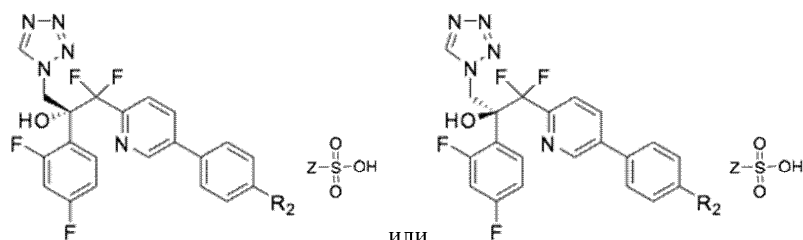
В другом варианте выполнения настоящего изобретения подходящий растворитель или смесь растворителей в любых представленных в настоящем изобретении вариантах выполнения представляет собой 1-пропанол, 1-бутанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, толуол, метил-трет.-бутиловый простой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

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

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

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

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

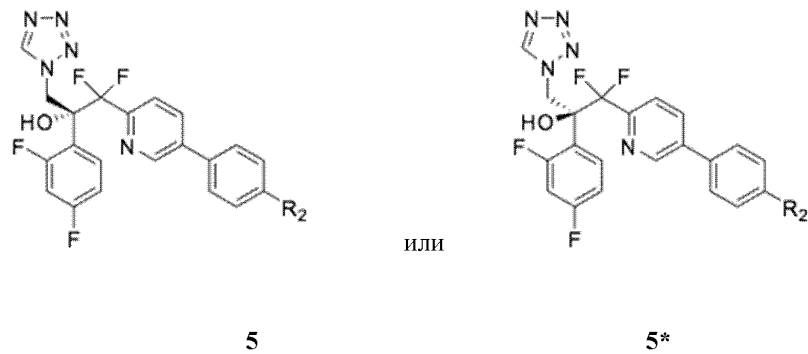


14

14*;



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



(ii) разбавление смеси со стадии (i) соразстворителем для кристаллизации или смесью соразстворителей для кристаллизации; и

(iii) выделение соединения формулы 14 или 14* или их смеси, где каждый Z независимо представляет собой арил, замещенный арил, алкил или замещенный алкил; и

каждый R₂ независимо представляет собой OCF₃ или OCH₂CF₃.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Подробное описание изобретения

Определения.

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

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

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

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

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

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

Формы единственного числа относятся к "одному или более", при применении в описании настоящего изобретения, включая формулу изобретения. Таким образом, ссылка на "образец" включает множество образцов, если из контекста ясным образом не следует иное (например, множество образцов), и так далее.

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

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

Термин "ингибитор" в описании настоящего изобретения означает молекулу, которая проявляет ингибирующую активность в отношении металлофермента. Термин "ингибировать" при применении в описании настоящего изобретения означает понижение активности металлофермента по сравнению с активностью металлофермента в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения термин "ингибирование" означает понижение активности металлофермента по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95%. В других вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на от около 5% до около 25%, от около 25% до около 50%, от около 50% до около 75% или от около 75% до 100%. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение

активности металлофермента на около 95-100%, например, понижение активности фермента на 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Такие понижения могут быть измерены с применением множества методик, которые известны специалистам в данной области техники. Конкретный анализ измерения индивидуальной активности описывается ниже.

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

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода. Термин "низший алкил" относится к C₁-C₆ алкильной цепи. Примеры алкильных групп включают метил, этил, n-пропил, изопропил, трет-бутил и n-пентил. Алкильные группы могут быть при необходимости замещены одним или более заместителями.

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

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

sr² или sr углероды алкенильной группы и алкинильной группы, соответственно, могут при необходимости быть точкой присоединения алкенильной или алкинильной групп.

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

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

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

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

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

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

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

Термин "гетероциклоалкил" относится к неароматической 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической или 10-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома в случае моноцикла, 1-6 гетероатома в случае бицикла или 1-9 гетероатомов в случае трицикла, причем указанные гетероатомы выбираются из O, N, S, B, P или Si, где неароматическая кольцевая сис-

тема является полностью насыщенной. Гетероциклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца гетероциклоалкильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-диоксолан, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тииренил и тому подобное.

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

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

Алкилирующие агенты представляют собой любой реагент, который способен эффективно алкилировать рассматриваемую функциональную группу (например, атом кислорода спирта, атом азота аминогруппы). Алкилирующие агенты известны в данной области техники, включая приведенные ссылочные источники, и включают алкилгалогениды (например, метил иодид, бензилбромид или хлорид), алкилсульфаты (например, метилсульфат) или другие комбинации алкильная группа-уходящая группа, известные в данной области техники. Уходящими группами являются любые стабильные группы, которые могут быть отделены от молекулы в ходе реакции (например, реакция элиминирования, реакция замещения) и известны в данной области техники, включая приведенные в описании настоящего изобретения ссылочные источники, и включают галогениды (например, I-, Cl-, Br-, F-), гидроксиды, алкокси (например, -OMe, -O-t-Bu), ацилокси анионы (например, -OAc, -OC(O)CF₃), сульфонаты (например, мезил, тозил), ацетамиды (например, -NHCO₂Me), карбаматы (например, N(Me)C(O)Ot-Bu), фосфонаты (например, -OP(O)(OEt)₂), воду или спирты (протонсодержащие условия) и тому подобное.

В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения заместители при любой группе (как например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил) могут находиться при любом атоме этой группы, где любая группа, которая может быть замещена (как, например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил) может быть необязательно замещена одним или более заместителями (которые могут быть одинаковыми или различными), причем каждый замещает атом водорода. Примеры подходящих заместителей включают, но без ограничения к этому, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, галоген, галоалкил, циано, нитро, алкокси, арилокси, гидроксил, гидроксилалкил, оксо (т.е., карбонил), карбоксил, формил, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, арилоксикарбонил, гетероарилокси, гетероарилоксикарбонил, тио, меркапто, меркаптоалкил, арилсульфонил, амино, аминоалкил, диалкиламино, алкилкарбониламино, алкиламинокарбонил, алкоксикарбониламино, алкиламино, ариламино, диариламино, алкилкарбонил или ариламино-замещенный арил; арилалкиламино, аралкиламинокарбонил, амидо, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, имино, карбамидо, карбамил, тиоуреидо, тиоцианато, сульфоамидо, сульфониалкил, сульфониларил, меркаптоалкокси, N-гидроксиамидил или N'-арил, N"-гидроксиамидинил.

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

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

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

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

Фармацевтические композиции.

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

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

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

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "фармацевтически приемлемый носитель", согласно его значению, включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями в зависимости от конкретных заместителей, обнаруживаемых в соединениях, описанных в описании настоящего изобретения. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем контакте нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательного основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей основного добавления включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органическую аминосоль или соль магния, или подобную соль. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательной кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей кислотного добавления включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, моногидрокарбоновая кислота, фосфорная кислота, моногидрофосфорная кислота, дигидрофосфорная кислота, серная кислота, моногидросерная кислота, иодистоводородная кислота или фосфорная кислота,

и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, изомаляновая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, пробковая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, *p*-толилсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота и тому подобное. Сюда также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, как, например, глюконовой или галактуриновой кислот, и тому подобное (см., например, Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)). Определенные специфические соединения согласно настоящему изобретению содержат как основную, так и кислотную функциональные группы, что позволяет соединениям превращаться либо в соли основного добавления, либо в соли кислотного добавления. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, подходят согласно настоящему изобретению.

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

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

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

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В варианте выполнения настоящего изобретения соединение вводится субъекту с применением фармацевтически приемлемого состава, например фармацевтически приемлемого состава, который обеспечивает пролонгированную доставку соединения субъекту в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48 ч, 1, 2, 3, 4 недели после введения субъекту фармацевтически приемлемого состава.

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

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

Термин "фармацевтически эффективное количество", как применяется в описании настоящего изобретения, означает количество соединения согласно изобретению, достаточно высоко для существенной положительной модификации состояния, которое подлежит лечению, но достаточно низко, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при целесообразном соотношении благоприятный эффект/риск), по результатам тщательной медицинской клинической оценки. Фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от

конкретной цели, которая должна быть достигнута, возраста и физического состояния пациента, подлежащего лечению, серьезности излечиваемого заболевания, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии и конкретного применяемого соединения. Например, терапевтически эффективное количество, вводимое ребенку или новорожденному, будет пропорционально уменьшено в соответствии с тщательной медицинской клинической оценки. Эффективным количеством соединения согласно настоящему изобретению будет, таким образом, минимальное количество, которое будет обеспечивать желательный эффект.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Для трансмукозального введения в составе применяются пенетранты, подходящие для барьера, че-

рез который необходимо проникнуть. Такие пенетранты известны в данной области техники.

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

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

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

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

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

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

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с применением доступных для приобретения коммерческим путем устройств для распыления в нос, включает следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0.5-20 мг/мл); бензалкония хлорид (0.1-0.2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлозу или микрокристаллическая целлюлозу (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл); и декстрозу (20-50 мг/мл). Значение pH конечной суспензии может быть доведено до интервала от около 5 до 7, причем pH около 5.5 является типичным.

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

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

Если желательнo, фармацевтические композиции могут присутствовать в виде набора или разда-

точного устройства, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активное соединение (активные соединения). Набор может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, как, например, блистерная упаковка. Набор или блистерная упаковка могут сопровождаться инструкциями по применению.

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

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

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

Эффективные дозы могут быть оценены первоначально на основе анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения на животных может быть получена для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, которая равно или больше IC_{50} конкретного соединения, как измерено в анализе *in vitro*, как, например, *in vitro* грибковая MIC или MFC и других *in vitro* анализах, описанных в разделе "примеры". Расчет доз для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке учитывает биодоступность конкретного соединения, что входит в компетенцию специалиста в данной области техники. Для руководства см. Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, 12th edition, McGraw-Hill Professional, и ссылки, приведенные там, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

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

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

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

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

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

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

Сельскохозяйственные применения.

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

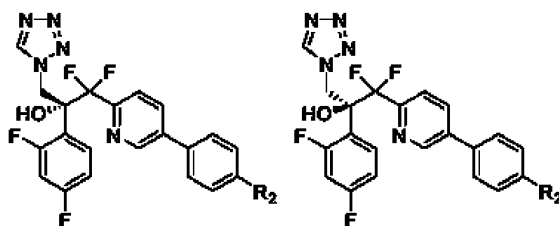
Примеры

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

Общие экспериментальные методики.

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

Синтез 5 или 5*



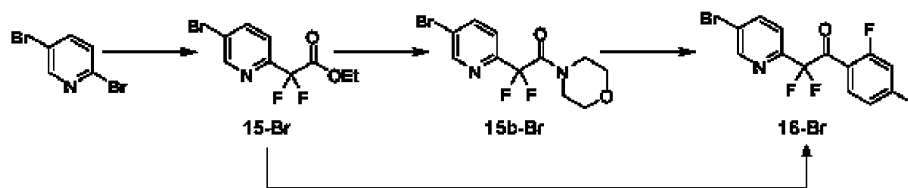
5

5*

где каждый R_2 независимо представляет собой OCF_3 или OCH_2CF_3 .

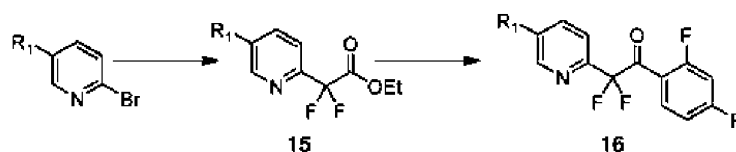
Раскрывается способ получения энантиоочистого соединения 5 или 5*. Синтез 5 или 5* может осуществляться, применяя примеры синтеза, которые показаны далее (схемы 1-4). Получение предшественника кетона 16-Bg осуществляется, начиная с реакции 2,5-дибромпиридина с этил-2-бромдифтороацетатом с получением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

Схема 1. Синтез кетона 16-Br



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

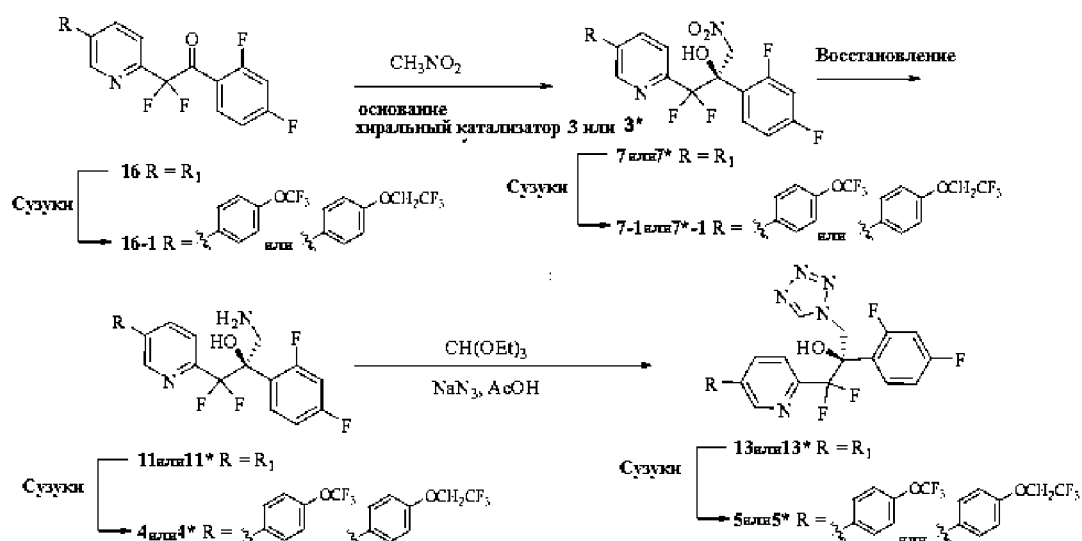
Схема 2. Синтез кетона 16



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

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

Схема 3. Асимметричная реакция Генри



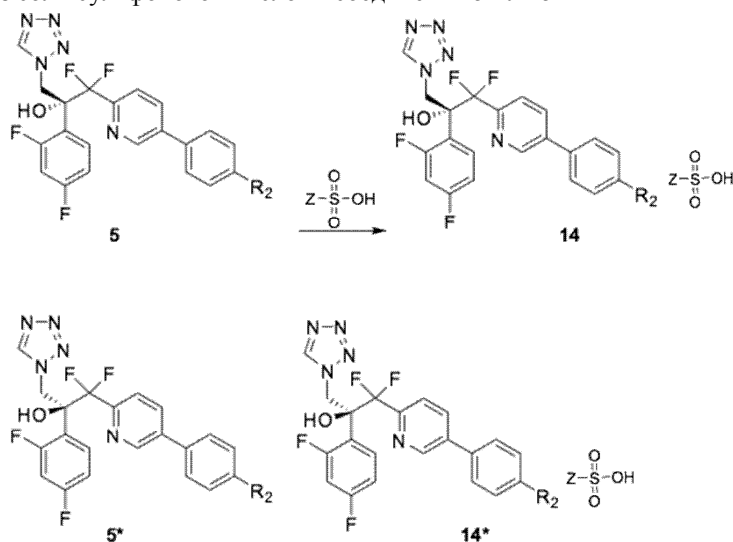
$R_1 =$ гало, $-O(C=O)-$ алкил, $-O(C=O)-$ замещенный алкил, $-O(C=O)-$ арил, $-O(C=O)-$ замещенный арил, $-O(C=O)-O$ -алкил, $-O(C=O)-O$ -замещенный алкил, $-O(C=O)-O$ -арил, $-O(C=O)-O$ -замещенный арил, $-O(SO_2)-$ алкил, $-O(SO_2)-$ замещенный алкил, $-O(SO_2)-$ арил, или $-O(SO_2)-$ замещенный арил.

Соединение 5 (или 5*, энантиомер 5, или их смеси), полученное любым из способов, представленных в настоящей заявке, может быть превращено в соль сульфоновой кислоты формулы 14 (или 14*,

энантиомер 14, или их смеси), как показано на схеме 4. Это может быть осуществлено путем а) объединения соединения 5 (или 5*, энантиомера 5 или их смесей), растворителя для кристаллизации или смеси растворителей для кристаллизации (например, EtOAc, iso-PrOAc, EtOH, MeOH или ацетонитрила или их

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

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



Далее описывается ВЭЖХ способ, применяемый для оценки чистоты по ВЭЖХ примеров и промежуточных соединений, представленных далее.

Колонка: Waters XBridge Shield RP18, 4.6×150 мм, 3.5 мкм.

Подвижная фаза: А = 0.05% TFA/H₂O, В = 0.05% TFA/ACN.

Автоматический впрыск: 1:1 ACN/H₂O.

Разбавитель: 1:1 ACN/H₂O.

Скорость потока: 1.0 мл/мин.

Температура: 45°C.

Детектор: УФ 275 нм.

Параметры насоса

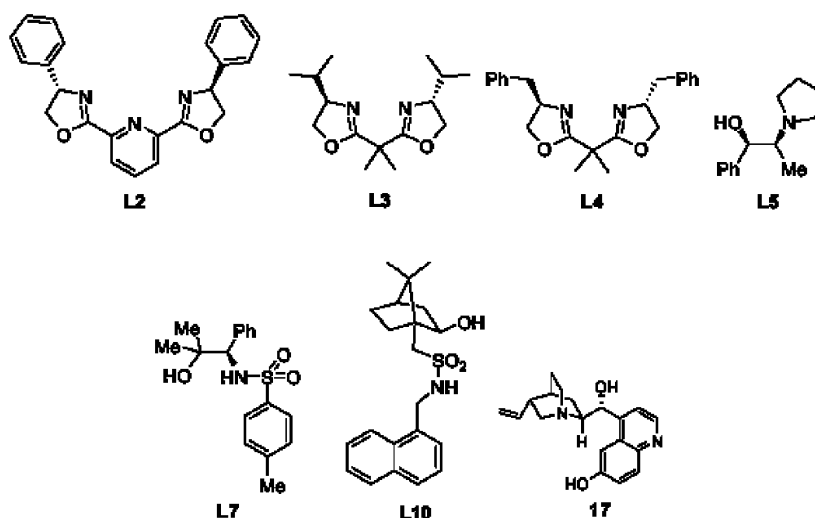
Стадия	Время сегмента	А	В	Кривая
0	0.5	80.0	20.0	0
1	15.0	60.0	40.0	1
2	10.0	15.0	85.0	1
3	5.0	0.0	100.0	1
4	2.0	0.0	100.0	0
5	8.0	80.0	20.0	0

Разработка способа - выбор катализатора.

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

Таблица 1

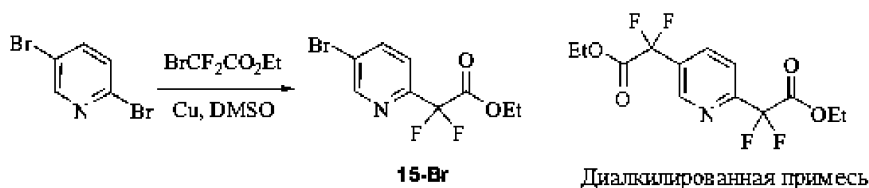
Пункт	Лиганд	Cu(II)	CH ₃ NO ₂	основа- ние	раствори- тель	Темп./ время	% прев.	э.с. 1-Br:1*- Br
1	–	–	5 экв	K ₂ CO ₃ (1.0 экв)	–	RT, 2ч	92%	50:50
2	–	–	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 45 ч	–	50:50
3	L7 (0.05 экв)	–	10 экв	–	THF	RT, 23.5 ч	>95%	90:10
4	L2 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09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



Асимметричные реакции Генри, в которых применяются хиральные лиганды L2, L3, L4, L5, L7, и L10 практически не приводят к превращению и не демонстрируют стереоселективность. Напротив, асимметричная реакция Генри, в которой применяется хиральный лиганд 17, приводит к полному превращению и высокой энантиоселективности (см., пункт 3 в табл. 1). Не желая связываться конкретной теорией, полагают, что бициклическая природа и высокая основность хиральных лигандов формулы 3

или 3* (например, хиральный лиганд 17) могут объяснить повышенное превращение и энантиоселективность, по сравнению с моноциклической или менее основной природой хиральных лигандов L2, L3, L4, L5, L7 и L10.

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



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

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

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

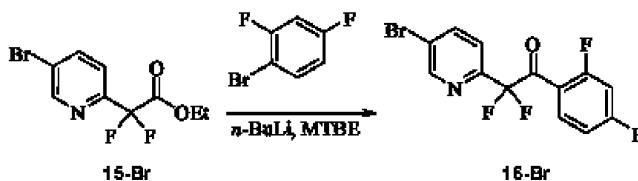
Выход после дистилляции: 47.7% с > 93% чистотой по GC (жидкость бледно-желтого цвета). Другой выход 10% был получен посредством повторной дистилляции фракций примеси с получением общего выхода ~ 55-60%.

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

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

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

А. Одностадийный способ



1-Бром-2,4-дифторбензол (268.7 г; 1.3 экв) растворили в метил-трет-бутиловом простом эфире (MTBE, 3.78 л, 12.6 об) при 20-35°C и реакционную смесь охладили до от -70 до -65°C, применяя баню ацетон/сухой лед. н-Бутиллитий (689 мл, 1.3 экв; 2.5М) затем добавили к реакционной смеси, поддерживая температуру реакции менее -65°C (необходимо отметить: контролируемое добавление н-бутиллития к реакционной смеси необходимо для поддержания температуры реакционной смеси ниже -65°C). После поддержания реакционной смеси при этой температуре в течение 30-45 мин, 15-Br (300 г, 1 экв), растворенный в MTBE (900 мл, 3 об.), добавили к реакционной смеси при температуре ниже -65°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при этой температуре в течение 60-90 мин, и развитие реакции контролировали с помощью GC.

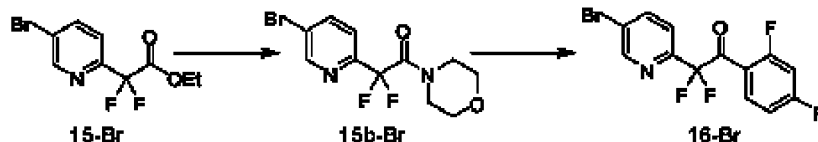
Реакцию погасили посредством медленного добавления 20 мас./мас.% раствора хлорида аммония (750 мл, 2.5 об.) при температуре ниже -65°C. Реакционную смесь постепенно нагрели до 20-35°C, и добавили дополнительное количество 20 мас./мас.% раствора хлорида аммония (750 мл, 2.5 об.). Водный слой отделили, органический слой промыли с помощью 10 мас./мас.% раствора бикарбоната натрия (600

мл, 2 об.) и затем промыли с помощью 5% хлорида натрия (600 мл, 2 об.). Органический слой высушили над сульфатом натрия (60 г; 0.2-кратный мас./мас.), отфильтровали и сульфат натрия промыли с помощью МТВЕ (300 мл, 1 об.). Органический слой вместе с промывками отогнали при менее 45°C при пониженном давлении пока растворитель не перестал поступать в сосуд-приемник. Температуру дистилляции увеличили до 55-60°C, поддерживали при высоком вакууме в течение 3-4 ч и охладили до 20-35°C с получением 275 г (73.6% выход, 72.71% чистота по ВЭЖХ) соединения 16-Br в виде жидкости бледно-желтого цвета.

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

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

В. Двухстадийный способ через 15b-Br



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

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

В ходе образования реакции Гриньяра, в колбу с рубашкой, объемом 2 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термоэлементом и капельной воронкой загрузили морфолинамид 15b-Br (129.0 г) и THF (645 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока твердое вещество не растворилось, и затем раствор охладили до -8.7°C. Раствор реагента Гриньяра добавили через капельную воронку за около 30 мин. При температуре от -5 до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и в конце провели анализ ВЭЖХ. Реакционную смесь охладили до -5°C и погасили посредством медленного добавления 2Н HCl за 1 ч при ≤10°C. Смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем слоям позволили отстояться и разделили. Водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (280 мл). Объединенные органические слои промыли с помощью 9% NaHCO₃ (263 г) и 20% NaCl (258 мл). Органический слой концентрировали на роторном испарителе с THF промывками для переноса всего раствора в дистилляционную колбу. Добавили еще THF (100 мл) и толуол (3×100 мл) и дистиллировали для удаления остаточной воды из продукта. После сушки в вакууме остаток составил 159.8 г воскообразного твердого вещества темно-коричневого цвета (>теоретический). Чистота по результатам анализа ВЭЖХ составила 93%.

Получение реагента Гриньяра/реакция связывания 2.

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

перемешивали при 15-20°C с получением раствора до охлаждения до -5 - 0°C.

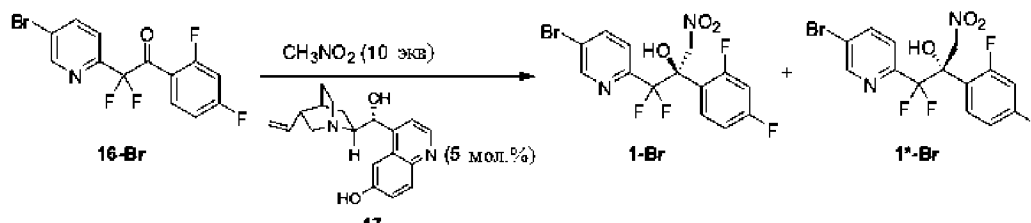
Раствор реагента Гриньяра добавили в раствор морфолинамида в THF при от -3 до 2°C за 50 мин и раствор перемешивали при около 0°C за 1 ч. Образец реакционной смеси подвергли анализу GC. Образец объемом 1 мл растворили в 2М растворе соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (2 мл).

Органический слой подвергли анализу, который показал 0.76% оставшегося морфолинамида.

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

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

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



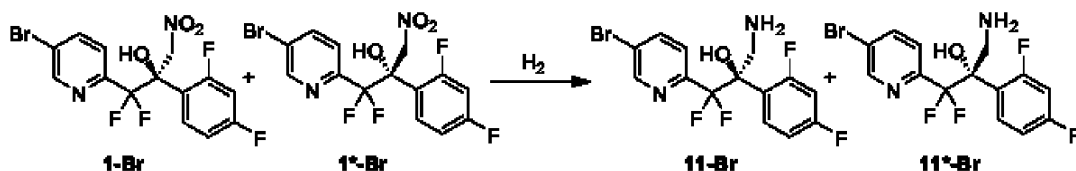
В реакционную колбу загружали соединение 16-Br (1,3 г, 3,7 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (3,3 мл), получая желтый раствор. Органокатализатор 17 (59 мг, 0,19 ммоль, 0,05 экв.), полученный в соответствии с J. Am. Chem. Soc. 2012, 164, 169-172, добавляли к смеси и содержимое охлаждали до 5°C. Затем добавляли нитрометан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

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

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

Параметры ВЭЖХ	
Колонка ВЭЖХ	Chiralpack AD 250 мм x 4,6 мм x мкм
Температура колонки	25°C
Температура образца	25°C
Скорость потока	0.8 мл/мин
Объем впрыска	3 мкл
Длина волны	254
Время выполнения	20 мин
Подвижная фаза А	гексан
Подвижная фаза В	н-пропанол

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



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

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (CDCl₃; 400 МГц): 8.59 (1H, d, J=2.1 Гц), 7.83 (1H, dd, J=8.4 Гц, 2.2 Гц), 7.43 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=8.4 Гц), 6.80-6.67 (2H, m), 5.20 (2H, s), 3.89 (1H, d, J=14.2 Гц), 3.47 (1H, d, J=14.2 Гц).

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

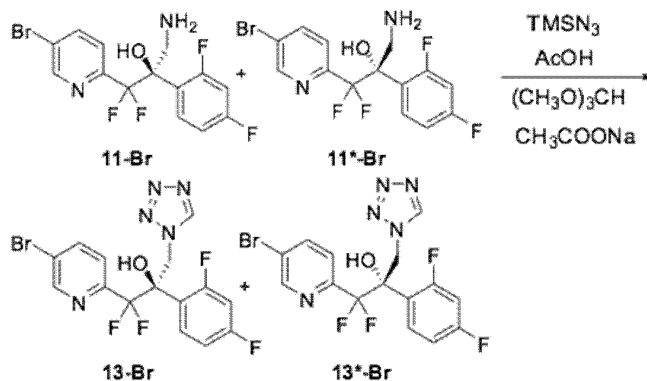
Параметры ВЭЖХ	
Колонка ВЭЖХ	Agilent Bonus RP 75 мм x 4,6 мм 1,8 мкм
Температура колонки	25°C
Температура образца	25°C
Скорость потока	0.8 мл/мин
Объем впрыска	3 мкл
Длина волны	254
Время выполнения	18 мин
Подвижная фаза А	вода + 0.1% TFA
Подвижная фаза В	ACN + 0.1% TFA

Энантиобогащение 11-Br/11*-Br.

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

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

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



11-Br/11*-Br (20.0 г, 1 экв.) добавили в уксусную кислоту (50 мл, 2.5 об.) при 25-35°C, а затем доба-

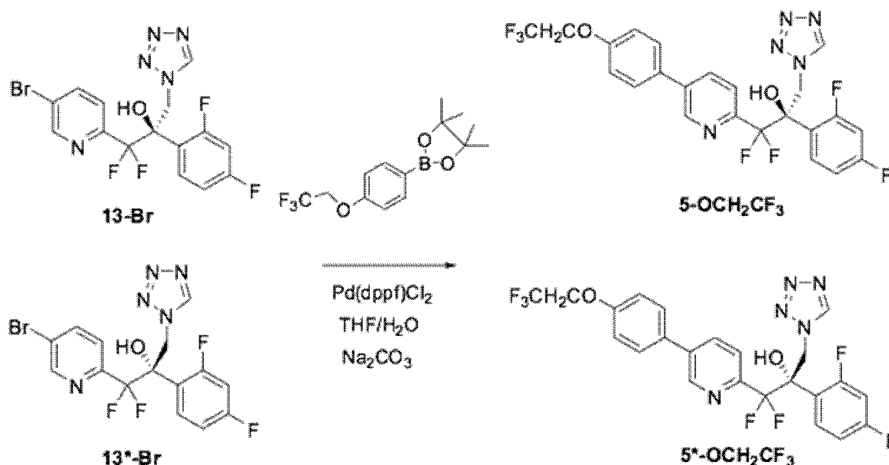
вили безводный ацетат натрия (4.32 г, 1 экв), триметилортоформиат (15.08 г, 2.7 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 15-20 мин при этой температуре и триметилсилилазид (12.74 г, 2.1 экв) добавили в реакционную смесь (охлажденная вода циркулировала через конденсатор для минимизации потерь триметилсилилазида из реакционной смеси при испарении). Реакционную смесь затем нагрели до 70-75°C и поддерживали при этой температуре в течение 2-3 ч. Развитие реакции контролировали посредством ВЭЖХ. Как только реакция завершилась, реакционную смесь охладили до 25-35°C и добавили воду (200 мл, 10 об.). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл, 20 об.) и водный слой подвергли обратной экстракции с помощью этилацетата (100 мл, 5 об.). Объединенные органические слои промыли 10% раствором карбоната калия (3×200 мл; 3×10 об.), а затем 10% NaCl (1×200 мл, 10 об.). Органический слой отогнали при пониженном давлении при температуре ниже 45°C. Неочищенное вещество подвергли азеотропной перегонке с гептанами (3×200 мл) с получением 21.5 г (94% выход, 99.26 5 чистота) тетразола соединения 13-Br/13*-Br в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (твердое вещество с низкой температурой плавления).

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц ЯМР инструмент): 9.13 (1H, Ar-H), 8.74 (1H, Ar-H), 8.22-8.20 (1H, m, Ar-H), 7.44 (1H, d, J=7.2 Гц, Ar-H), 7.29 (1H Ar-H), 7.23-7.17 (1H, m, Ar-H), 6.92-6.88 (1H, Ar-H), 5.61 (1H, d, J=11.2 Гц, -OCH₂Н_В-), 5.08 (1H, d, J=5.6 Гц, -OCH₂Н_В-).

¹³C ЯМР: 163.67-161.59 (dd, Ar-C-), 160.60-158.50 (dd, Ar-C-), 149.65 (Ar-C), 144.99 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 131.65 (Ar-C), 124.26 (Ar-C), 122.32 (d, Ar-C), 119.16 (t, -CF₂-), 118.70 (d, Ar-C), 111.05 (d, Ar-C) 104.29 (t, Ar-C), 76.79 (f, -C-OH), 59.72 (Ar-C), 50.23 (-OCH₂N-).

Пример 6. Получение 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃).

А. Получение 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃ через 13-Br или 13*-Br



Синтез 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолана.

Карбонат калия (59.7 г, 2.2 экв.) добавили к суспензии DMF (190 мл, 3,8 об.), 4-бромфенола (37,4 г, 1,1 экв.) и 2,2,2-трифторэтилтозилата (50.0 г, 1.0 экв.) при 20-35°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагрели до 115-120°C и поддерживали при этой температуре в течение 15-18 ч. Развитие реакции контролировали с помощью GC. Реакционную смесь затем охладили до 20-35°C, толуол (200 мл, 4,0 об.) и воду (365 мл, 7,3 об.) добавили при этой же температуре, перемешали в течение 10-15 мин и разделили слои. Водный слой экстрагировали толуолом (200 мл, 4,0 об.). Органические слои объединили и промыли с помощью 2М раствора гидроксида натрия (175 мл, 3,5 об.), а затем 20% раствором хлорида натрия (175 мл, 3,5 об.). Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и отфильтровали. Слой толуола перенесли в чистый реактор, продули аргоном в течение не менее 1 ч. Бис(пинаколато)диборан (47 г, 1,1 экв.), ацетат калия (49.6 г, 3,0 экв.) и 1,4-диоксан (430 мл, 10 об.) добавили при 20-35°C и продули реакционную смесь аргоном в течение по меньшей мере 1 ч. Pd(dppf)Cl₂ (6.88 г, 0.05 экв.) добавили к реакционной смеси и продолжали продувать аргоном в течение 10-15 мин. Температуру реакционной смеси увеличили до 70-75°C, поддерживали температуру в атмосфере аргона в течение 15-35 ч и контролировали развитие реакции с помощью GC. Реакционную смесь охладили до 20-35°C, отфильтровали реакционную смесь через слой целита и промыли этилацетатом (86 мл, 2 об.). Фильтрат промыли водой (430 мл, 10 об.). Водный слой экстрагировали этилацетатом (258 мл, 6 об.) и промыли объединенные органические слои 10% раствором хлорида натрия (215 мл, 5 об.). Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия (43 г, 1 раз мас./мас.), отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении при температуре ниже 45°C с получением неочищенного 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (65 г; 71% выход с чистотой 85.18% по GC). Неочищенный 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолан (65 г, 1 экв.) растворили в 10% этилацетат - н-гептан (455 мл, 7 об.) и перемешивали в течение 30-50 мин при 20-35°C. Раствор отфильт-

ровали через слой целита и промыли 10% этилацетатом в н-гептане (195 мл, 3 об.). Фильтрат и промывки объединили, концентрировали при вакууме ниже 45°C с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолана в виде густого сиропа (45.5 г; 70% получено). Затем растворили в 3% этилацетате-н-гептане (4 об.) и абсорбировали на 100-200М силикагеле (2 раза), элюировали через силикагель (4 раза), применяя 3% этилацетат - н-гептан. Обогащенные продуктом фракции объединили и концентрировали в вакууме. Очищенные на колонке фракции (> 85% чистота) перенесли в круглодонную колбу, оборудованную дистилляционной установкой. Соединение отогнали при высоком вакууме при температуре ниже 180°C и собрали в виде множества фракций. Чистоту фракций проанализировали с помощью GC (должно быть > 98% с одной максимальной примесью < 1.0%). Менее чистые фракции (> 85% и < 98% чистота фракций) объединили и дистилляцию повторили с получением 19 г (32% выход) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолана в виде жидкости бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 7.64 (2H, d, 6.8 Гц), 7.06 (2H, d, J=6.4 Гц), 4.79 (2H, q, J=6.8 Гц), 1.28 (12H, s).

¹³C ЯМР: 159.46 (Ar-C-O-), 136.24 (2×Ar-C-), 127.77-120.9 (q, -CF₃), 122.0 (Ar-C-B), 114.22 (2×Ar-C-), 64.75 (q, J=27.5 Гц).

Синтез 2-(2А-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1Н-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃).

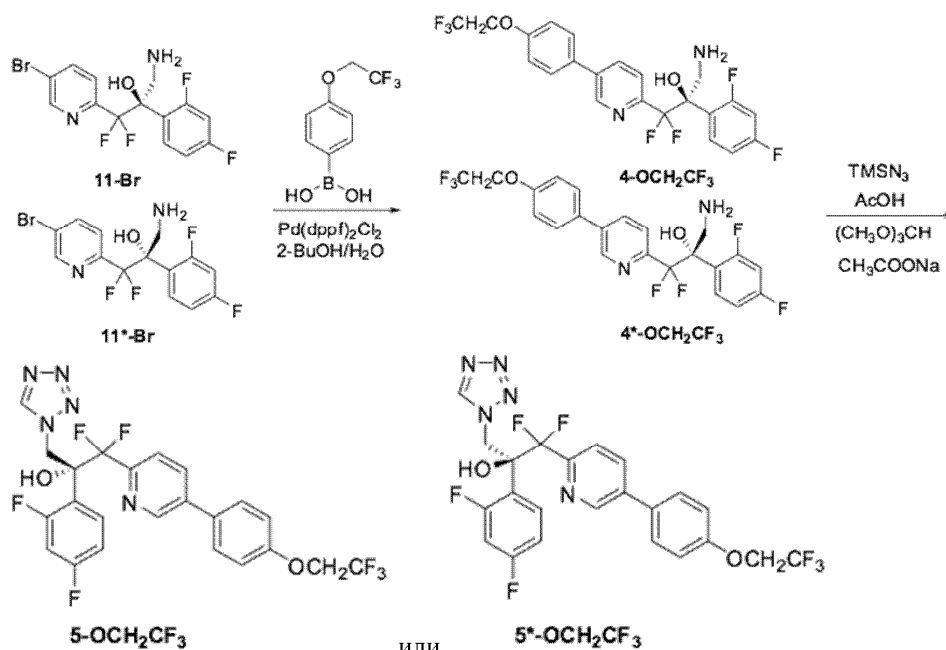
13-Br/13*-Br (14g, 0.03 моль, 1 экв) добавили к тетрагидрофурану (168 мл, 12 об.) при 25-35°C и полученный раствор нагрели до 40-45°C. Реакционную смесь поддерживали при этой температуре в течение 20-30 мин при барботировании аргона. Карбонат натрия (8.59 г, 0.08 моль, 2.5 экв) и воду (21 мл, 1.5 об.) добавили в реакционную смесь и барботирование аргона продолжали в течение еще 20-30 мин. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолан (10.76 г, 1.1 экв), растворенный в тетрагидрофуране (42 мл, 3 об.), добавили в реакционную смесь и барботирование аргона продолжали в течение еще 20-30 мин. Pd(dppf)Cl₂ (2.65 г, 0.1 экв) добавили в реакционную смесь при барботировании аргона и перемешивали в течение 20-30 мин (реакционная смесь стала темно-красного цвета). Реакционную смесь нагрели до 65-70°C и поддерживали при этой температуре в течение 3-4 ч. Развитие реакции контролировали с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охладили до 40-45°C и растворитель удалили при пониженном давлении. Толуол (350 мл, 25 об.) добавили в реакционную смесь и перемешивали в течение 10-15 мин с последующим добавлением воды (140 мл, 10 об.). Реакционную смесь отфильтровали через Нуфло (42 г, 3 раза), слои разделили и органический слой промыли водой (70 мл, 5 об.) и 20 мас./мас.% раствором хлорида натрия (140 мл, 10 об.). Органический слой обработали углем (5.6 г, 0.4 кратный, нейтральный уголь), отфильтровали через Нуфло. (1S)-10-камфорсульфоновую кислоту (7.2 г, 1 экв.) добавили в слой толуола и полученную смесь нагрели до 70-75°C в течение 2-3 ч. Реакционную смесь постепенно охладили до 25-35°C и перемешивали в течение 1-2 ч. Твердые вещества отфильтровали, промыли толуолом (2×5 об.) и затем высушили в вакууме при температуре ниже 45°C с получением 18.0 г твердого вещества грязновато-белого цвета. Твердые вещества (13.5 г, 1 экв.) суспендировали в толуоле (135 мл, 10 об.) и нейтрализовали путем добавления 1М раствора NaOH (1.48 об, 1.1 экв) при 25-35°C и перемешивали в течение 20-30 мин. Воду (67.5 мл, 5 об.) добавили в реакционную смесь и перемешивали в течение 10-15 мин и затем слои разделили. Органический слой промыли водой (67.5 мл, 5 об.) для удаления следов CSA. Толуол удалили при пониженном давлении при температуре ниже 45°C с получением неочищенного соединения 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃. Следы толуола удалили при азеотропной перегонке с этанолом (3×10 об.), после чего получили неочищенное твердое вещество 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃ (7.5 г, 80% выход) светло-коричневого цвета.

Неочищенное соединение 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃ (5 г) растворили в этаноле (90 мл, 18 об.) при 20-35°C и нагрели до 40-45°C. Воду (14 об.) добавили к раствору при 40-45°C, раствор поддерживали при этой температуре в течение 30-45 мин и затем постепенно охладили до 20-35°C. Полученную суспензию продолжали перемешивать в течение 16-18 ч при 20-35°C, дополнительное количество воды (4 об.) добавили и перемешивание продолжали в течение 3-4 ч. Твердые вещества отфильтровали с получением 4.0 г (80% получили) соединения 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃ (чистота по ВЭЖХ >98%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 9.15 (1H, s, Ar-H), 8.93 (1H, d, J=0.8 Гц, Ar-H), 8.22-8.20 (1H, m, Ar-H), 7.80 (2H, d, J=6.8 Гц, Ar-H), 7.52 (1H, d, J=6.8 Гц, Ar-H), 7.29 (1H, d, J=3.2 Гц, Ar-H), 7.27-7.21 (1H, m, Ar-H), 7.23-7.21 (2H, d, J=6.8 Гц, Ar-H), 7.19 (1H, d, J=6.8 Гц, Ar-H), 6.93-6.89 (1H, m, Ar-H), 5.68 (1H, J=12 Гц, -CH_AH_B), 5.12 (2H, d, J=11.6 Гц, -CH_AH_B), 4.85 (2H, q, J=7.6 Гц).

¹³C ЯМР: 163.93-158.33 (m, 2×Ar-C), 157.56 (Ar-C), 149.32 (t, Ar-C), 146.40 (Ar-C), 145.02 (Ar-C), 136.20 (Ar-C), 134.26 (2×Ar-C), 131.88-131.74 (m, Ar-C), 129.72 (Ar-C), 128.47 (2×Ar-C), 123.97 (q, -CF₂-), 122.41 (Ar-C), 119.30 (-CF₃), 118.99 (Ar-C), 115.65 (2×Ar-C), 110.99 (d, Ar-C), 104.22 (t, Ar-C), 77.41-76.80 (m, Ar-C), 64.72 (q, -OCH₂-CF₃), 50.54 (-CH₂-N-).

В. Получением 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃ через 11-Br или 11*-Br



Синтез 3-амино-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (4-OCH₂CF₃ или 4*-OCH₂CF₃).

Карбонат калия (30.4 г) и воду (53.3 г) загрузили в колбу объемом 1 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термоэлементом и входным клапаном для азота/вакуума и перемешивали до растворения. Бороновую кислоту (19.37 г), раствор 11-Br или 11*-Br в 2-бутаноле (103.5 г, 27.8 г теоретического 11-Br или 11*-Br) и 2-BuOH (147.1 г) добавили и перемешивали с образованием прозрачной смеси. В колбе создавали вакуумом и повторно наполняли азотом 3 раза. Pd(dppf)₂Cl₂ (0.30 г) добавили и перемешивали с образованием раствора светло-оранжевого цвета. В колбе создавали вакуумом и повторно наполняли азотом 4 раза. Смесь нагрели до 85°C и перемешивали всю ночь в конце провели анализ ВЭЖХ. Реакционную смесь охладили до 60°C и слоям позволили отстояться. Водный слой отделили. Органический слой промыли с помощью 5% раствора NaCl (5×100 мл) при 30-40°C. Органический слой отфильтровали и перенесли в чистую колбу с промывками 2-BuOH. Объединенный раствор составил 309.7 г, содержание воды 13.6 мас.% по анализу KF. Раствор разбавили 2-BuOH (189 г) и водой (10 г). Теоретически раствор содержал 34.8 г продукта, 522 мл (15 об.) 2-BuOH и 52.2 мл (1.5 об.) воды.

Синтез 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃).

L-винную кислоту (13.25 г) добавили и смесь нагрели до желаемой температуры 70-75°C. В ходе нагревания образовалась густая суспензия. Через около 15 мин при 70-72°C суспензия стала жидкой и легко перемешивалась. Суспензию охладили при скорости 10°C/ч до 25°C, затем перемешали при 25°C в течение около 10 ч. Продукт собрали на вакуумном фильтре и промыли с помощью 10:1 (об./об.) 2-BuOH/воды (50 мл) и 2-бутанола (40 мл). Соль высушили в вакуумной печи при 60°C при продувке азотом в течение 2 дней. Выход составил 40.08 г указанного в названии соединения в виде рыхлого твердого вещества серовато-белого цвета. Содержание воды составило 0.13 мас.% по анализу KF. Выход составил 87.3% с чистотой по ВЭЖХ, равной 99.48%.

В сосуд под давлением, объемом 350 мл, загрузили уксусную кислоту (73 мл), вышеуказанный продукт (34.8 г), ацетат натрия (4.58 г) и триметилортоформиат (16.0 г). Смесь перемешивали в течение 18 мин при комнатной температуре до получения равномерной суспензии. Азидотриметилсилан (8.88 г) добавили и сосуд запаляли. Сосуд погрузили на масляную баню и перемешали магнитным образом. Масляную баню запустили при 52°C и нагрели до 62-64°C за около 1/2 ч. Суспензию перемешивали при 62-64°C всю ночь. Через 20.5 ч суспензию охладили до комнатной температуры и взяли образец. Реакцию завершили анализом ВЭЖХ. Реакцию смесь объединили с тремя другими реакциями, в которых применяли такие же исходные вещества и общую методику (в общем 3.0 г дополнительного исходного вещества). Объединенные реакционные смеси разбавили этилацетатом (370 мл) и водой (368 мл) и перемешивали в течение около 1/2 ч при комнатной температуре. Слойм дали отстояться и разделили. Органический слой промыли с помощью 10% раствора K₂CO₃ (370 мл/ 397 г) и 20% раствора NaCl (370 мл/ 424 г). Органический слой (319 г) концентрировали, разбавили этанолом (202 г) и отфильтровали, промыли этанолом (83 г). Объединенный фильтрат концентрировали до 74 г янтарного раствора.

Раствор неочищенного 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃ в этаноле (74 г раствора, содержащего теоретически 31.9 г 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃) перенесли в колбу, объемом 2 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термоэлементом и капельной воронкой. Этанол (335 г) добавили, включая применяе-

мый для завершения переноса раствора 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃. Раствор нагрели до, как правило, 50°C и воду (392 г) добавили за 12 мин. В полученный мутный раствор добавили кристаллы 5-OCH₂CF₃ или 5*-OCH₂CF₃ и перемешивали при 50°C. Через около 1/2 ч смеси позволили охладиться до 40°C за около 1/2 ч, в ходе чего началась кристаллизация. Некоторое кускообразное твердое вещество более темной окраски отделилось от основной суспензии. Значение pH кристаллизующейся смеси довели до значения от 4.5 до 6, применяя 41% КОН (1.7 г). Через около 1 ч образовалась хорошая суспензия. Дополнительную воду (191 г) медленно добавили за 1/2 ч. Суспензию нагрели до 50°C и охладили при 5°C/мин до комнатной температуры. После перемешивания всю ночь суспензию охладили на водяной бане 16°C и отфильтровали через 1 ч. Влажный остаток на фильтре промыли с помощью 55:45 (об./об.) воды/этанола (2×50 мл) и высушивали воздухом на вакуумной фильтровальной воронке всю ночь. Дальнейшая сушка при 40°C в вакуумной печи с отводом азота не привела к дальнейшей потере массы. Выход составил 30.2 г тонкого порошка грязновато-белого цвета, а также некоторого количества гранулированного вещества более темного цвета. В процессе анализа ВЭЖХ не обнаружили разности между химической чистой более темного и более светлого веществ. Чистота составила 99.4%. Содержание воды составило 2.16 мас.% по анализу KF. Остаточный этанол составил 1.7 мас.%, как оценено посредством анализа ¹H ЯМР.

Скорректированный выход составил 29.0 г, 91.0% общий выход для образования и кристаллизации тетразола. Точка плавления составила 65°C по анализу DSC.

С. Альтернативное получение 5-OCH₂CF₃ через 11-Br.

В реактор объемом 5 л, оборудованный входом/выходом для азота, загрузили полученную соль дип-толуоил-L-винной кислоты и соединения 11-Br (0.145 кг, 0.253 моль) и МТВЕ (0.725 л). Суспензию перемешали и добавили раствор карбоната калия (0.105 кг, 0.759 моль; 3 экв.) в воде (0.945 кг). Реакционную смесь перемешивали в течение 0.25 ч, в течение этого времени образовался раствор. Перемешивание прекратили и фазам позволили разделиться. Нижний водный слой (pH 10) удалили и экстрагировали с помощью МТВЕ (0.725 л). Объединенные органические слои выпарили под вакуумом при <50°C с получением масла (0.105 кг). Добавили 2-бутанол (0.276 кг) и отогнали с удалением остаточного МТВЕ. Добавили 2-бутанол (0.39 кг). Массу раствора 11-Br (-) (0.502 кг) оценили как содержащую теоретическое свободное основание (0.096 кг) и 2-бутанол (0.406 кг).

Раствор карбоната калия (0.104 кг, 0.759 моль; 3 экв.) в воде (0.184 кг) получили и загрузили в реактор вместе с 4-(трифторэтокси)фенилбороновой кислотой (0.067 кг, 0.304 моль; 1.2 экв.) Добавили раствор 11-Br (-) в 2-бутаноле, а затем загрузили еще 2-бутанол (0.364 кг). Прозрачный раствор продули азотом в течение 0.5 ч перед добавлением катализатора Pd(dppf)Cl₂ (1.03 г, 0.5 моль %) и продолжали продувку азотом в течение еще 0.5 ч. Реакционную смесь нагрели до 85°C и поддерживали в течение 18 ч, после чего анализ ВЭЖХ ИРС показал, что все исходное вещество израсходовалось.

Реакционную смесь охладили до 60°C и нижний водный слой отделили (соли осадились при низких температурах). Органическую фазу промыли с помощью 5% раствора хлорида натрия (5×0.334 кг) при 30-40°C, где небольшой слой на границе раздела фаз удалился при конечной водной промывке. Органическую фазу отфильтровали через стеклянный волоконный фильтр и промыли с помощью 2-бутанола (0.065 л). Общая масса раствора (0.921 кг) составила 15.7% по анализу KF (0.145 кг содержится), как оценено для теоретического свободного основания 4-OCH₂CF₃ по Сузуки (0.120 кг) и 2-бутанола (0.656 кг). Добавили еще 2-бутанол (0.793 кг) и воду (0.036 кг). Теоретический состав реакционной смеси составил 0.120 кг продукта, 15 объемов 2-бутанола и 1.5 объемов воды.

Добавили L-винную кислоту (0.046 кг, 0.304 моль; 1.2 экв.) и реакционную смесь нагрели до 70-75°C. В ходе периода нагревания суспензия загустела, но разжижилась при температуре. Нагревание поддерживали в течение 1 ч перед охлаждением до 20-25°C при около 10°C/ч и перемешивали в течение около 16 ч. Продукт выделили путем фильтрации и промыли с помощью 10:1 (об./об.) 2-бутанол/вода (0.17 л) и 2-бутанола (0.14л). Твердое вещество высушили под вакуумом при 60°C с получением 8а тартрата (0.132 кг, 83%) в виде твердого вещества грязновато белого/серого цвета. Содержание воды составило 2.75% согласно анализу KF и ВЭЖХ показала 99.5%.

В реактор объемом 1 л, оборудованный конденсатором, температурным зондом и входом/выходом для азота, загрузили в атмосфере азота 8а тартрат (0.13 кг, 0.208 моль), ацетат натрия (0.017 кг, 0.208 моль) и уксусную кислоту (0.273 л). Триметилортоформат (0.132 кг, 1.248 моль; 6 экв.) добавили и суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 1.25 ч. Добавили азидотриметилсилан (0.033 кг, 0.287 моль; 1.4 экв.) и суспензию нагрели до 60-65°C и поддерживали при этой температуре в течение 16 ч. Образец, по которому провели анализ ВЭЖХ ИРС, показал 2% исходного вещества и 2.9% формамидной примеси.

Реакционную смесь охладили до 20-25°C и загрузили в реактор объемом 5 л с этилацетатом (1.38 л) и очищенной водой (1.38 л). Двухфазный раствор перемешали в течение 0.5 ч и водную фазу удалили (pH 4-5). Небольшой слой на границе раздела фаз удерживался органическими веществами. Органическую фазу промыли с помощью 10% водного раствора карбоната калия (2.2 кг) и отделили (водный pH 9.3). Органическую фазу промыли с помощью 20% раствора хлорида натрия (1.625 кг) и небольшой слой на границе раздела фаз удалили с водой.

Органическую фазу загрузили в реактор объемом 2 л в атмосфере азота с SiliaMetS тиопалладиевым поглотителем (9.2 г). Реакционную смесь нагрели до 50-55°C и поддерживали при этой температуре в течение 16 ч перед охлаждением до 20-25°C. Поглотитель удалили путем фильтрации через 0.7-микронный фильтр и промыли этилацетатом и фильтрат/промывку выпарили под вакуумом при <50°C до 100 мл. Добавили этанол (100%, 755 г) и раствор дополнительно выпарили до 377 г (около 440 мл). Раствор (теоретический состав: 109 г 5-OCH₂CF₃ и 267 г этанола) дополнительно разбавили этанолом (1.031 кг) и перенесли в реактор объемом 5 л). Раствор нагрели до 50°C и добавили очищенную воду (1.34 кг) при 45-50°C за 0.25 ч с получением мутного раствора. Перемешивали в течение 0.5 ч и значение pH довели до 6 с помощью 40% раствора карбоната калия (одна капля). Перемешивание продолжали в течение еще 1 ч при 40-42°C и второе добавление очищенной воды (0.65 кг) провели при этой температуре за 0.5 ч. Температуру увеличили до 50°C и поддерживали в течение 0.5 ч перед охлаждением при 10°C/ч до 20°C. Твердое вещество выделили путем фильтрации и промыли этанолом/водой (45:55) (2×0.17 л) и высушили в вакууме при 45-50°C с получением 5-OCH₂CF₃ X-гидрата (0.0937 кг, 85.3%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. Анализ ВЭЖХ (AUC) показал 99.62%, где 0.27% формамида и 0.11% RRT 0.98.

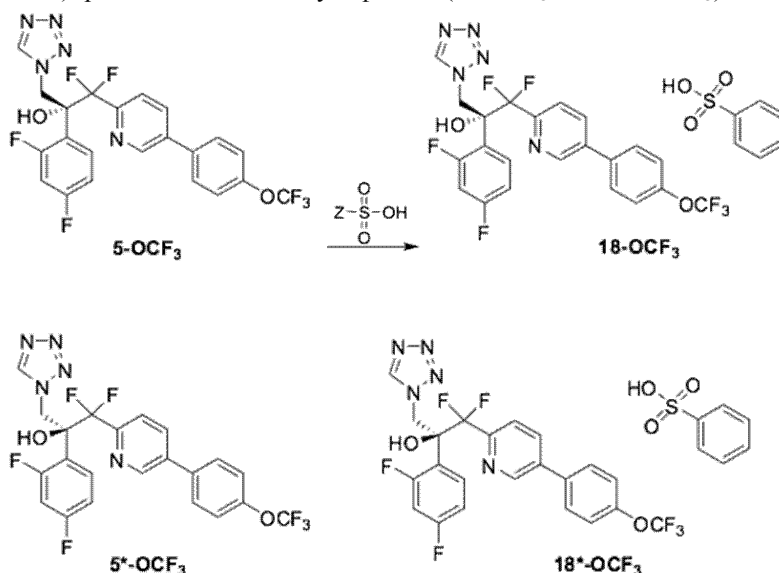
D. Получение 5-OCF₃ или 5*-OCF₃.

Аминоспирты 4-OCF₃ и 4*-OCF₃ (7.0 г, 15 ммоль) растворили в смеси ацетонитрила (84 мл) и метанола (21 мл). (D)-ди-паратолуолвинную кислоту ((D)-DPPTA (5.89 г, 15 ммоль)) добавили и реакцию нагрели до 50°C и сохраняли в течение 2.5 ч. Нагревание затем прекратили и суспензии позволили охладиться и перемешивали при 20-25°C в течение 65 ч. Суспензию охладили на ледяной бане и перемешивали в течение еще 2 ч. Твердое вещество выделили посредством вакуумной фильтрации и остаток на фильтре промыли холодным 8:2 ACN/MeOH (35 мл). После сушки при 50°C, 5.18 г соли 4-OCF₃/DPPTA выделили, чистота по ВЭЖХ = 99.0, ee = 74.

Соль 4-OCF₃/DPPTA (5.18 г) объединили с 8:2 ACN/MeOH (68 мл) и суспензию нагрели до 50°C и сохраняли в течение 20 мин после охлаждения до 20-25°C, смесь перемешивали в течение 16 ч. Твердое вещество выделили посредством вакуумной фильтрации и остаток на фильтре промыли холодным (30 мл) и высушили на воронке. 2.82 г соли 4-OCF₃/DPPTA получили, выход 44.4% (из смеси 4-OCF₃ и 4*-OCF₃), ee = 97.5. Полученные твердые вещества подвергли получению свободного основания с получением 4-OCF₃ с такой же ахиральной и хиральной чистотой, как и у DPPTA соли.

Методика, применяемая для получения соединения 5-OCF₃ или 5*-OCF₃, описана в US 4426531, табл. 12.

Пример 7. Получение 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(трифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола бензолсульфоната (18-OCF₃ или 18*-OCF₃)



46.6 г соединения 5-OCF₃ или 5*-OCF₃ растворили в этилацетате (360 мл). Раствор отфильтровали через стеклянный микроволокнистый фильтр и поместили в реакционную колбу, объемом 2 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, конденсатором и J-Кет терморпарой. Бензолсульфоновую кислоту фармацевтического качества (BSA, 14.39 г, 1 экв) растворили в этилацетате (100 мл). Раствор BSA отфильтровали через стеклянный микроволокнистый фильтр и добавили к перемешиваемому раствору 5-OCF₃ или 5*-OCF₃ в виде одной части. Смесь нагрели до 60-65°C; осаждение 18-OCF₃ или 18*-OCF₃ происходила в ходе периода нагревания. Суспензию сохраняли в течение 60 мин при 60-65°C. Суспензии позволили медленно охладиться до 22°C и перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. n-Гептан (920 мл) загрузили в виде одной части и суспензию перемешивали при 22°C в течение еще 90 мин. Суспензию отфильтровали и собранные твердые вещества промыли n-гептаном (250 мл). Выделенные твердые ве-

ральных солей в растворителе для суспендирования или смеси растворителей для суспендирования.

4. Способ по п.2, где подходящим растворителем или смесью растворителей является а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и метанола.

5. Способ по п.3, где растворителем для суспендирования или смесью растворителей для суспендирования является а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и метанола.

6. Способ по п.4, где смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% метанола.

7. Способ по п.5, где смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% метанола.

8. Способ по п.2, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуоилвинной кислоты.

9. Способ по п.3, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуоилвинной кислоты.

10. Способ по п.1, где мольный процент хирального катализатора составляет 0.5-50.

11. Способ по п.1, где мольный процент хирального катализатора составляет 0.5-25.

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

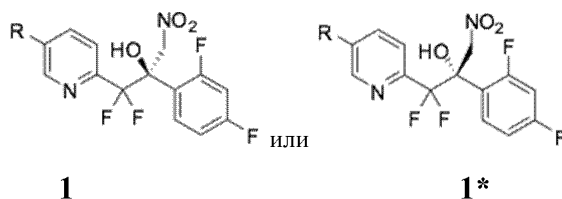
13. Способ по п.1, где мольный процент хирального катализатора составляет 5.

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

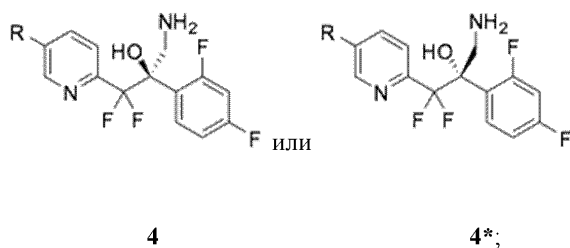
15. Способ по п.14, где число эквивалентов нитрометана составляет 5-15.

16. Способ по п.14, где число эквивалентов нитрометана составляет 10.

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



с получением соединения формулы 4 или 4* или их смеси



где каждый R независимо представляет собой гало,

18. Способ по п.17, дополнительно включающий обогащение энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений формулы 1 и 1* и/или обогащение энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений формулы 4 и 4*, включающий:

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

(ii) выделение энантиобогащенной смеси хиральных солей; и

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

19. Способ по п.17, дополнительно включающий ресуспендирование энантиобогащенной смеси хиральных солей в растворителе для суспендирования или смеси растворителей для суспендирования.

20. Способ по п.17, где подходящим растворителем или смесью растворителей является (а) ацетонитрил или (б) смесь ацетонитрила и метанола.

21. Способ по п.18, где растворителем для суспендирования или смесью растворителей для суспендирования является а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и метанола.

22. Способ по п.19, где смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% метанола.

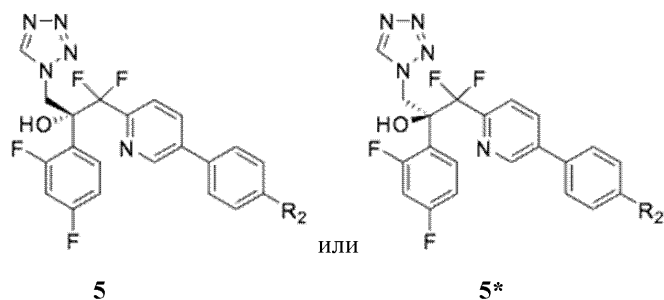
23. Способ по п.20, где смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20%

метанола.

24. Способ по п.18, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуилвинной кислоты.

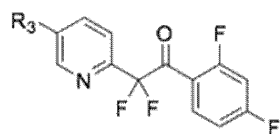
25. Способ по п.19, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуилвинной кислоты.

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



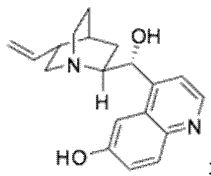
причем способ включает:

а) реакцию соединения формулы 6

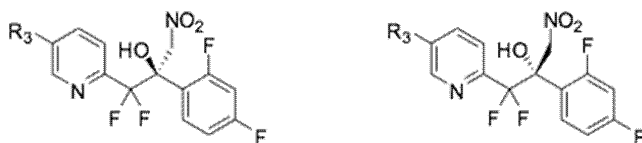


6

с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы



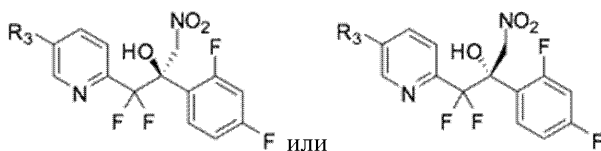
с обеспечением соединения формулы 7 или 7* или их смеси; и



7

7*

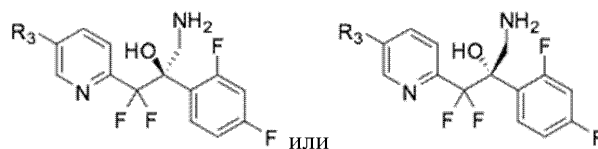
б) восстановление соединения формулы 7 или 7* или их смеси



7

7*

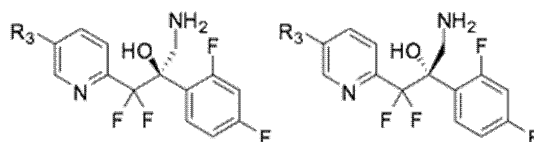
с получением соединения формулы 11 или 11* или их смеси



11

11*;

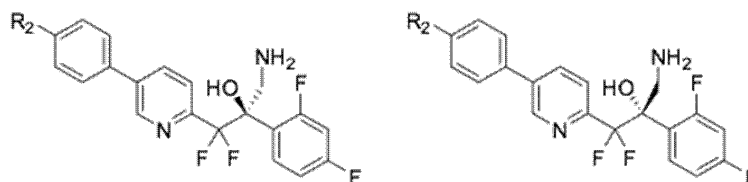
с) арилирование соединения формулы 11 или 11* или их смеси;



11

11*;

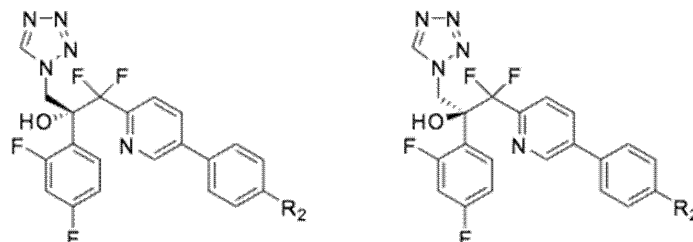
с получением соединения формулы 12 или 12* или их смеси; и



12

12*

д) образование тетразола соединения формулы 12 или 12* или их смеси с получением соединения формулы 5 или 5* или их смеси;

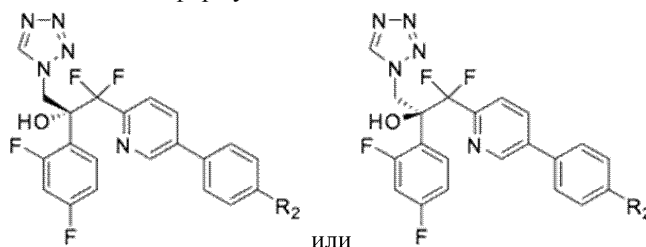


5

5*

где каждый R_2 независимо представляет собой OCF_3 или OCH_2CF_3 ; и каждый R_3 независимо представляет собой гало.

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

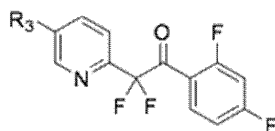


5

5*

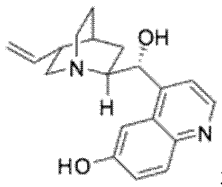
причем способ включает:

а) реакцию соединения формулы 6

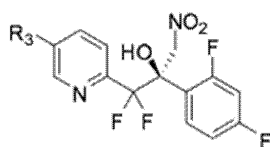


6

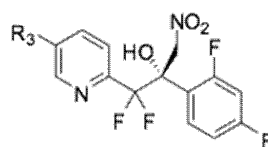
с нитрометаном в присутствии хирального катализатора формулы



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

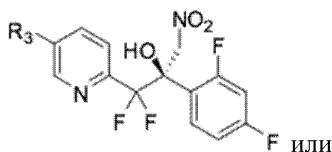


7

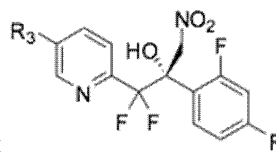


7*

b) восстановление соединения формулы 7 или 7* или их смеси

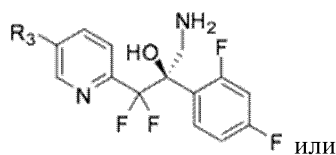


7

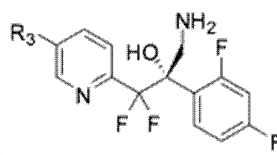


7*

с получением соединения формулы 11 или 11* или их смеси

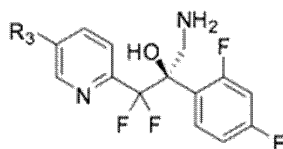


11

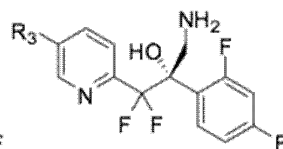


11*;

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

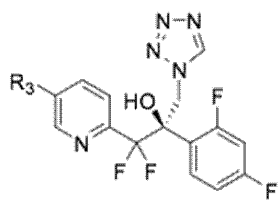


11

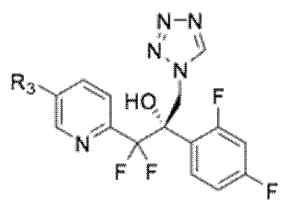


11*;

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

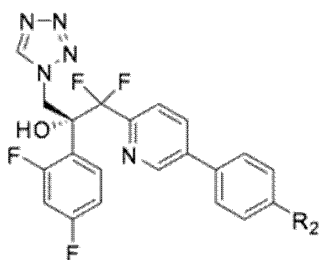


13

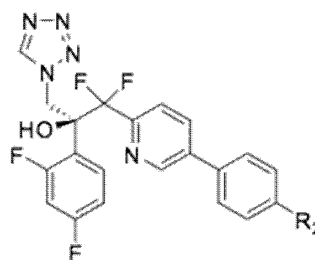


13*

d) арилирование соединения формулы 13 или 13* или их смеси с получением соединения формулы 5 или 5* или их смеси;



5

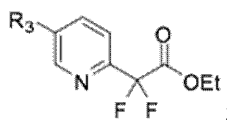


5*,

где каждый R_2 независимо представляет собой OCF_3 или OCH_2CF_3 ; и каждый R_3 независимо представляет собой гало.

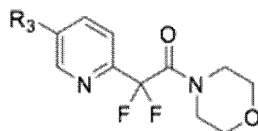
28. Способ по п.26 или 27, дополнительно включающий:

а) амидирование сложного эфира 9



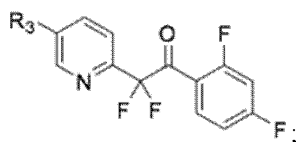
9

с получением морфолинамида 10; и



10

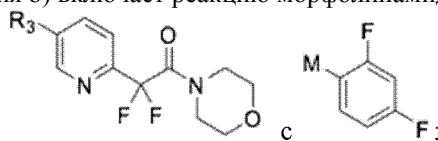
б) арилирование морфолинамида 10 с получением кетона 6



6

где каждый R_3 независимо представляет собой гало.

29. Способ по п.28, где стадия б) включает реакцию морфолинамида 10



где М представляет собой Mg или MgX, Li, AlX₂; и X представляет собой галоген, C₁₋₁₂-алкил или C₆₋₁₄-арил; и

R₃ независимо представляет собой гало.

30. Способ по п.29, где M представляет собой Mg или MgX и X представляет собой галоген.

31. Способ по п.26 или 27, дополнительно включающий обогащение энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений формулы 7 и 7* и/или обогащение энантиомерной чистоты смеси энантиомерных соединений формулы 11 и 11*, включающий:

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

(ii) выделение энантиобогащенной смеси хиральных солей; и

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

32. Способ по п.31, дополнительно включающий ресуспендирование энантиобогащенной смеси хиральных солей в растворителе для суспендирования или смеси растворителей для суспендирования.

33. Способ по п.31, где подходящим растворителем или смесью растворителей является а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и метанола.

34. Способ по п.32, где растворителем для суспендирования или смесью растворителей для суспендирования является а) ацетонитрил или б) смесь ацетонитрила и метанола.

35. Способ по п.34, где смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% метанола.

36. Способ по п.34, где смесь ацетонитрила и метанола содержит 80-90% ацетонитрила и 10-20% метанола.

37. Способ по п.31, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуоилвинной кислоты.

38. Способ по п.32, где хиральная кислота выбирается из группы, состоящей из винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, яблочной кислоты, камфорной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ди-п-толуоилвинной кислоты.

39. Способ по п.26 или 27, где мольный процент хирального катализатора составляет 0.5-50.

40. Способ по п.26 или 27, где мольный процент хирального катализатора составляет 0.5-25.

41. Способ по п.26 или 27, где мольный процент хирального катализатора составляет 1-10.

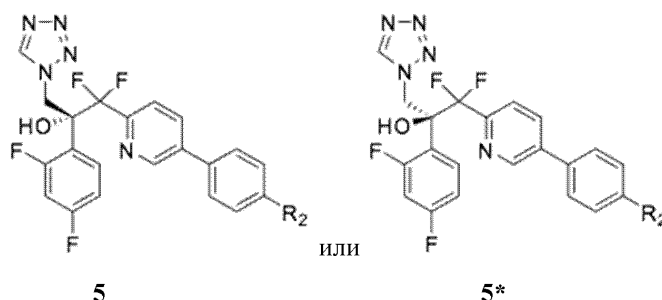
42. Способ по п.26 или 27, где мольный процент хирального катализатора составляет 5.

43. Способ по п.26 или 27, где число эквивалентов нитрометана составляет 1-25.

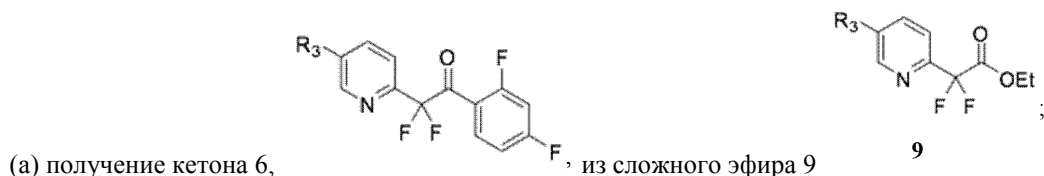
44. Способ по п.43, где число эквивалентов нитрометана составляет 5-15.

45. Способ по п.43, где число эквивалентов нитрометана составляет 10.

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

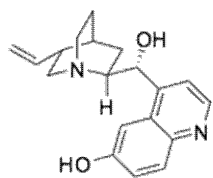


причем способ включает:

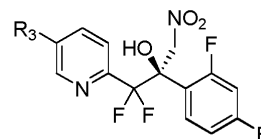
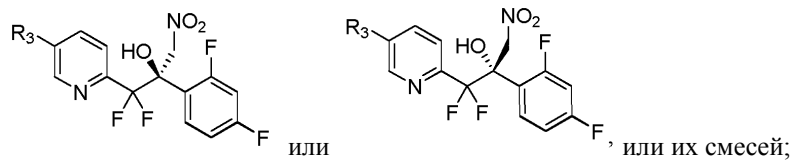


(a) получение кетона 6, из сложного эфира 9

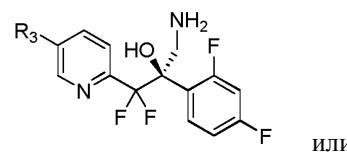
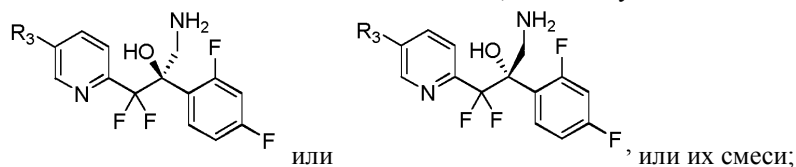
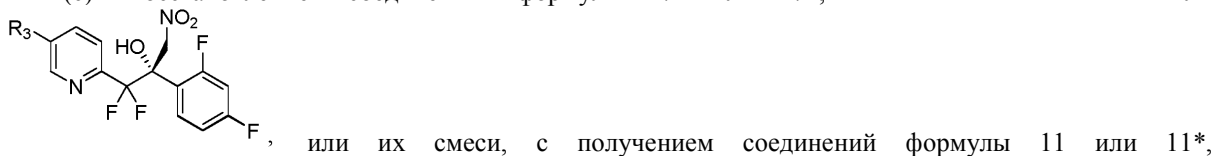
(b) реакцию кетона 6, с нитрометаном в присутствии хирального катали-



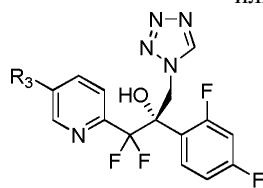
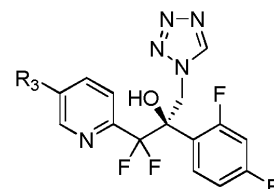
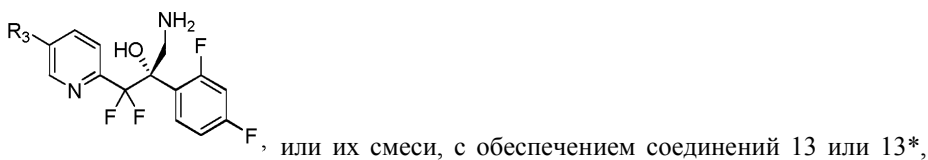
затра формулы , с получением соединений формулы 7 или 7*,



(c) восстановление соединения формулы 7 или 7*,

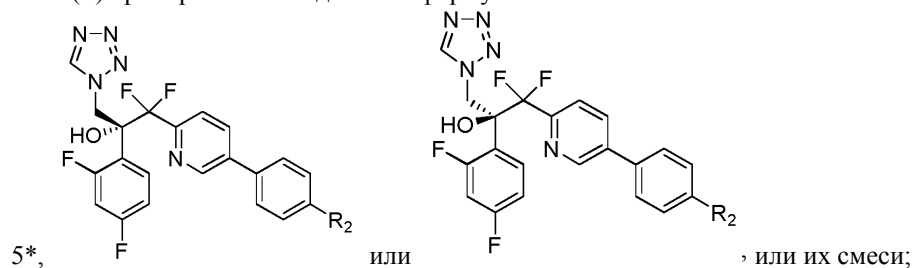


(d)(i) образование тетразола соединения 11 или 11*,



или

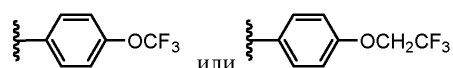
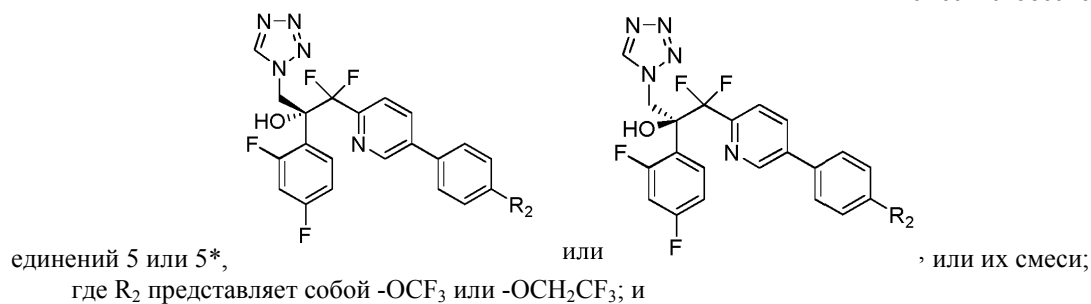
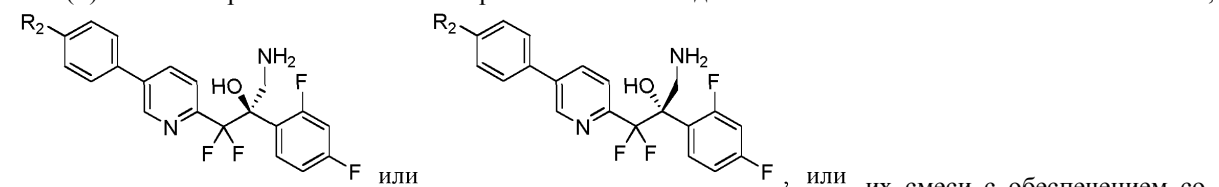
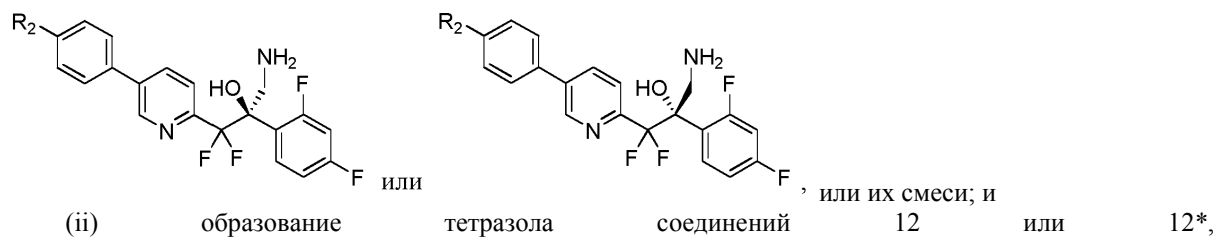
(ii) арилирование соединения формулы 13 или 13* или их смеси с обеспечением соединений 5 или



где R₂ представляет собой -OCF₃ или -OCH₂CF₃; и

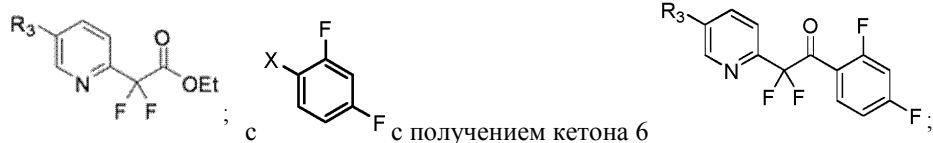
R₃ представляет собой гало, , или .

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



R_3 представляет собой гало,

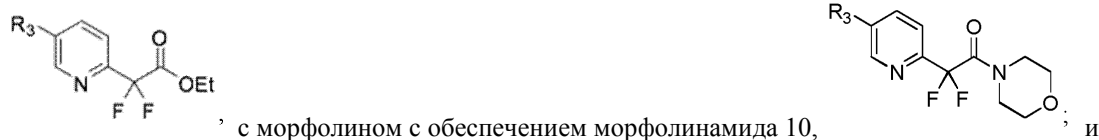
48. Способ по п.46 или 47, где кетон 6 получают посредством амидирования сложного эфира 9;



где R_3 представляет собой гало,

и X представляет собой галоген.

49. Способ по п.46 или 47, где кетон 6 получают посредством (i) реакции сложного эфира 9,



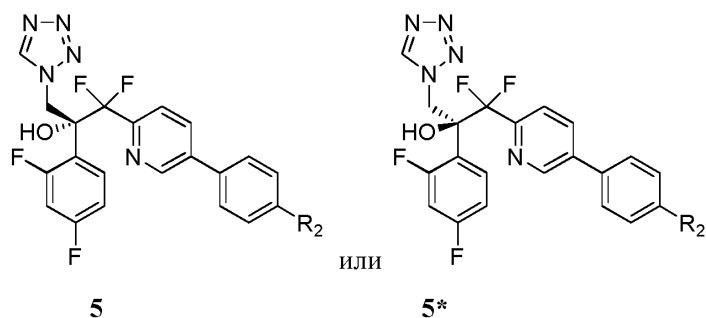
(ii) арилирования морфолинамида 10,



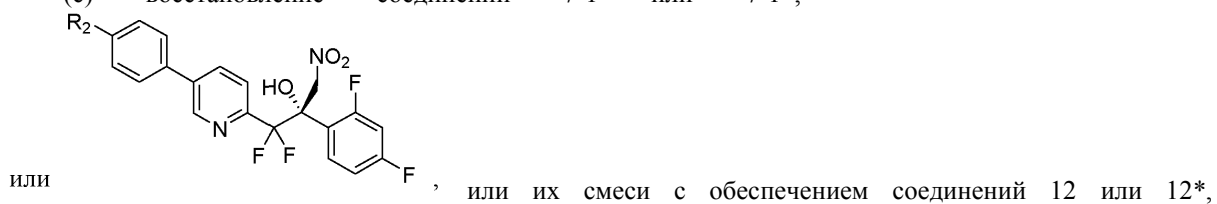
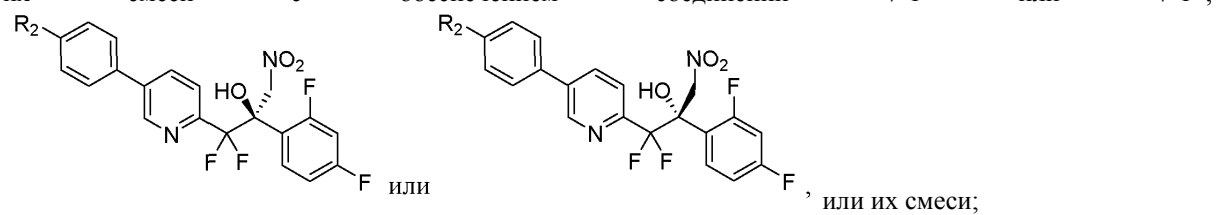
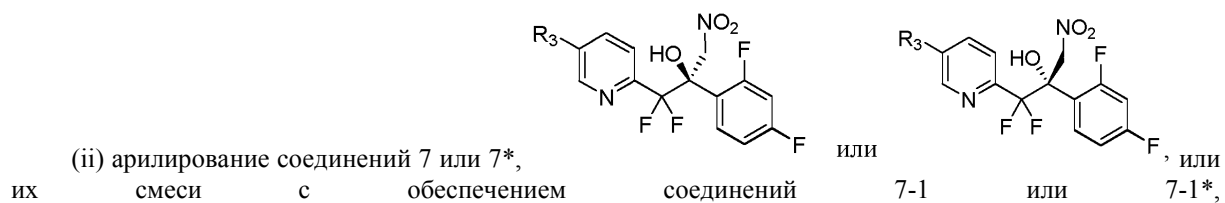
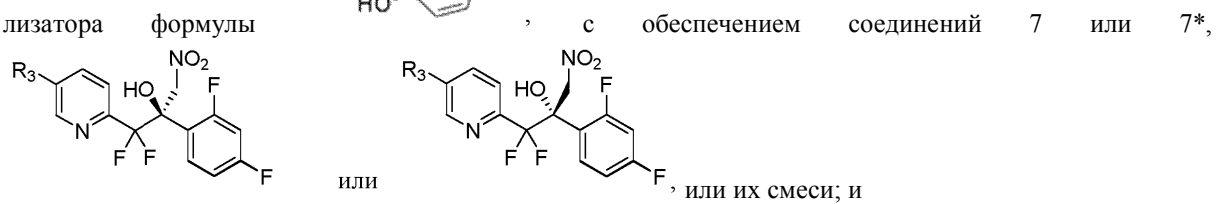
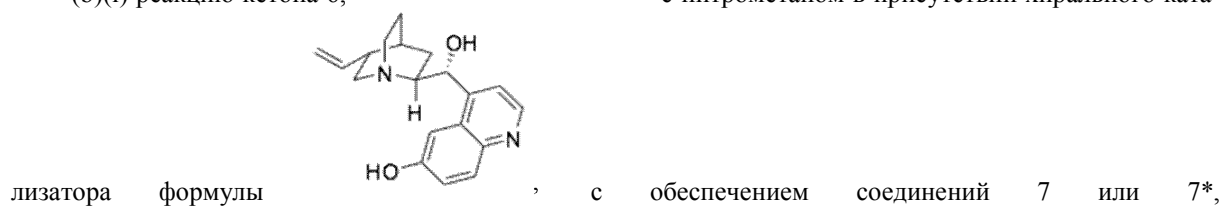
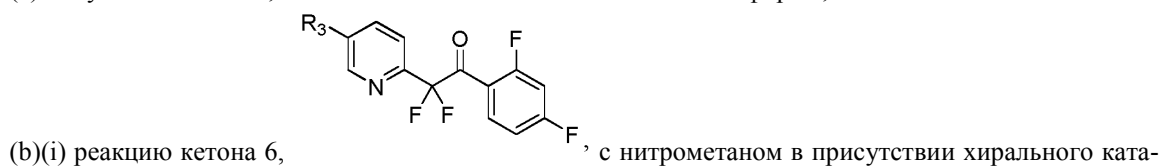
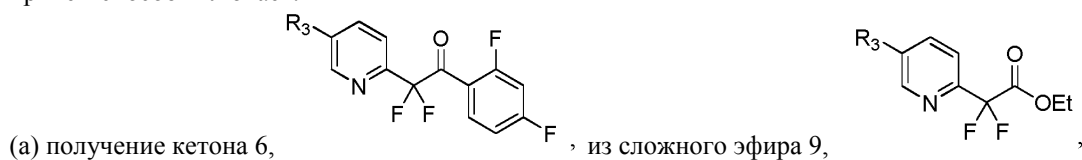
где R_3 представляет собой гало,

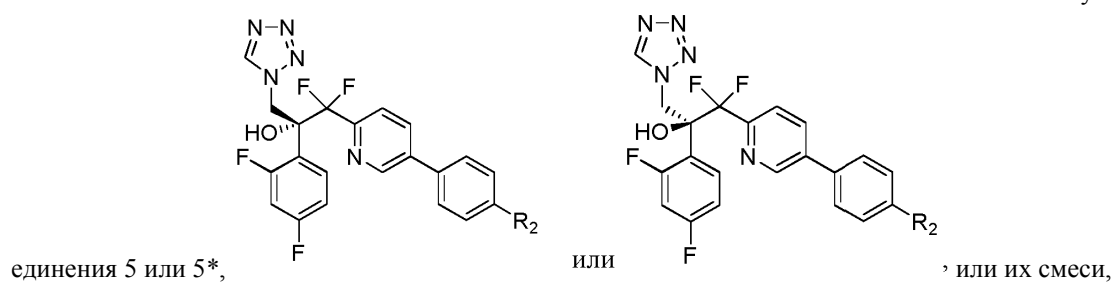
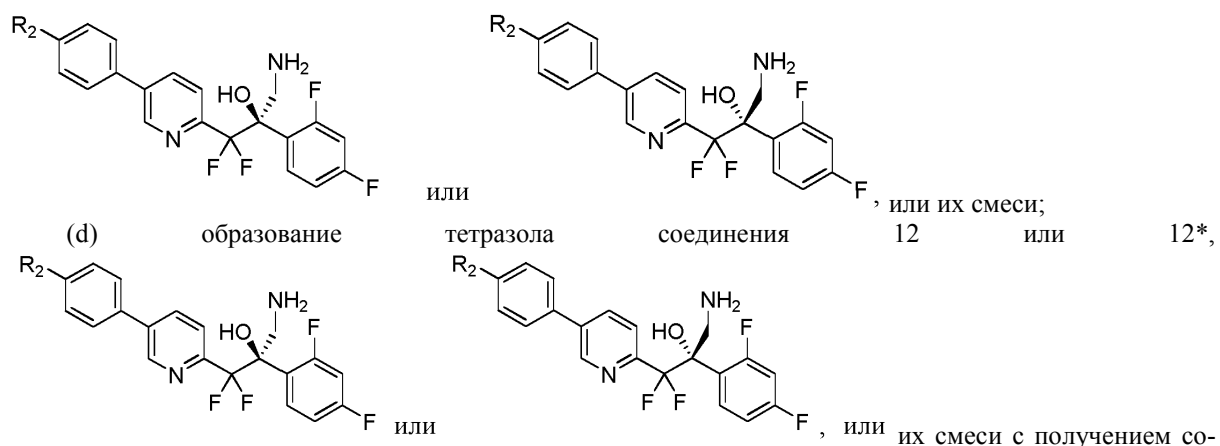
M представляет собой Mg или MgX, Li, AlX₂; и X представляет собой галоген.

50. Способ получения соединения 5 или 5* или их смеси



причем способ включает:

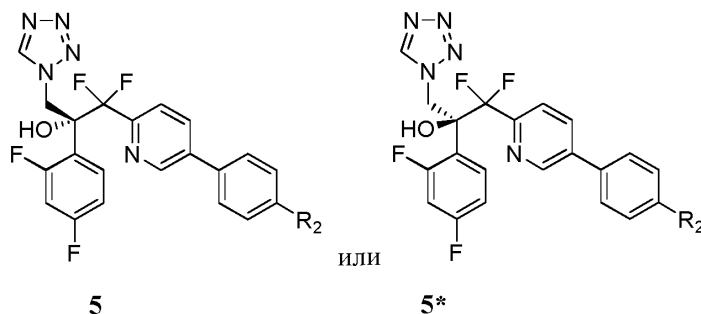




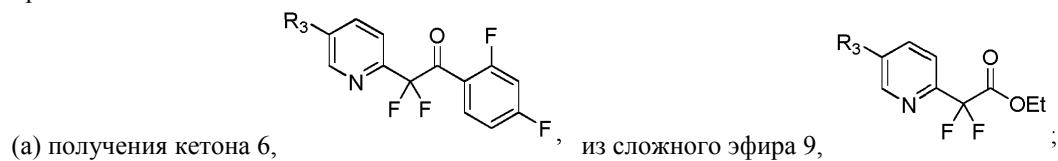
где R₂ представляет собой -OCF₃ или -OCH₂CF₃; и

R₃ представляет собой гало,

51. Способ получения соединения 5 или 5*, или их смеси



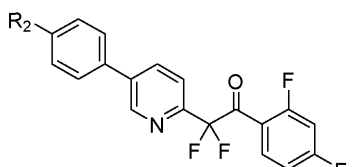
причем способ включает:



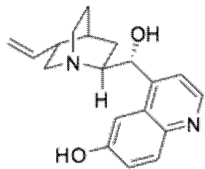
(b)(i) арилирование кетона 6,



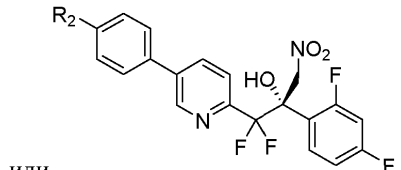
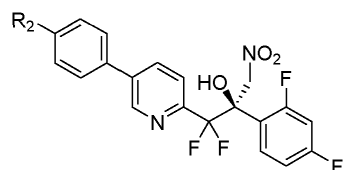
(ii) реакцию кетона 16,



катализатора формулы

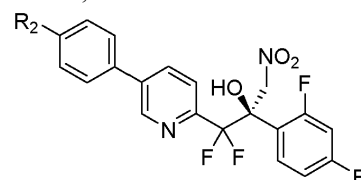


, с обеспечением соединений 7-1 или 7-1*,

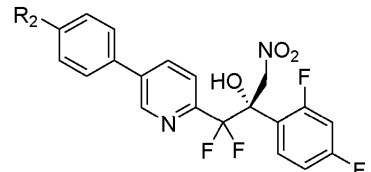


или

, или их смеси;

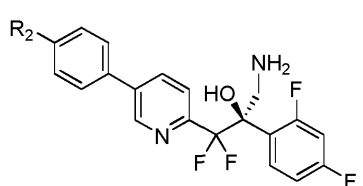


(c) восстановление соединений 7-1 или 7-1*,

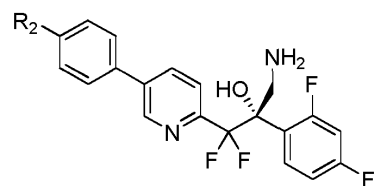


или

, или их смеси с обеспечением соединений 12 или 12*,

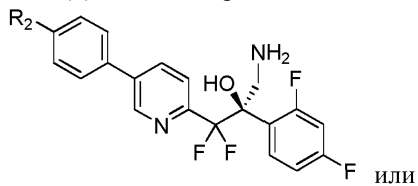


или

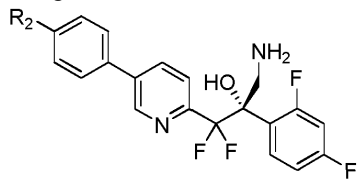


, или их смеси;

(d) образование тетразола соединения 12 или 12*,



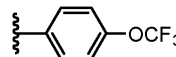
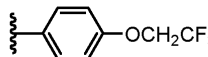
или



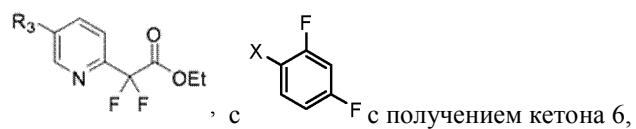
, или их смеси с получением соеди-

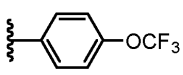
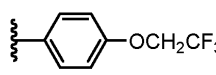
нения 5 или 5*,

где R₂ представляет собой -OCF₃ или -OCH₂CF₃; и

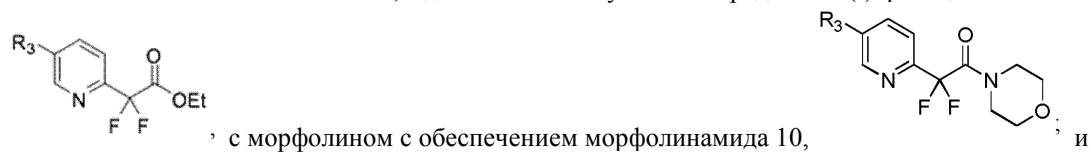
R₃ представляет собой гало, , или .

52. Способ по п.50 или 51, где кетон 6 получают посредством амидирования сложного эфира 9;

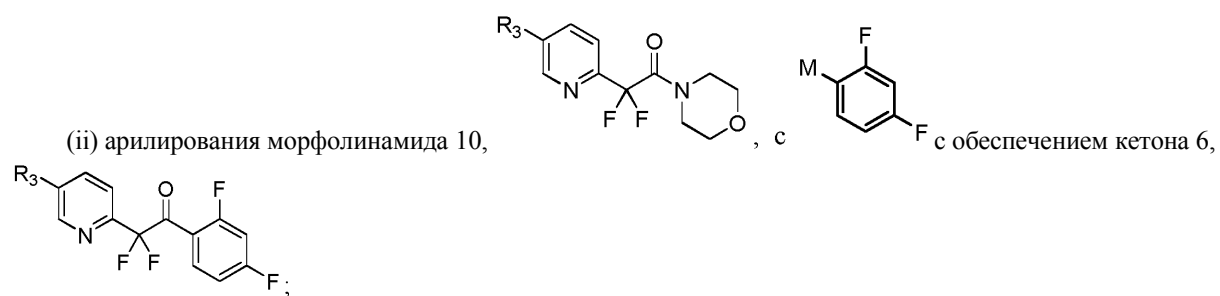


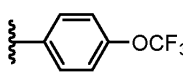
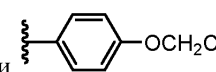
где R₃ представляет собой гало, , или , и X представляет собой галоген.

53. Способ по п.50 или 51, где кетон 6 получают посредством (i) реакции сложного эфира 9,



(ii) арилирования морфолинамида 10,



где R₃ представляет собой гало, , или , M представляет собой Mg или MgX, Li, AlX₂; и X представляет собой галоген.

