

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038226**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.27

(21) Номер заявки
201992235

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(51) Int. Cl. **C07D 231/12** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07C 245/06 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ИНГИБИТОРА MCL-1

(31) **62/479,493**

(32) **2017.03.31**

(33) **US**

(43) **2020.02.29**

(86) **PCT/EP2018/058056**

(87) **WO 2018/178227 2018.10.04**

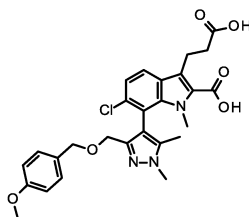
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Стюарт Крейг, Харди Саймон (GB),
Старк Эндрю, Хирд Александер, Е
Цин, Чжен Сяолань (US), Феррар
Кати, Кук Ян (NL), Хазра Дебазис (US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2017182625
US-A1-2016106731**

(57) В изобретении предложено соединение



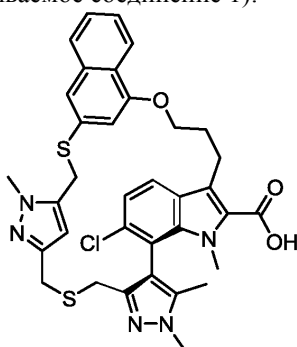
или его соль.

B1**038226****038226****B1**

Уровень техники

Ассоциированный с клетками при миелоидном лейкозе белок 1 (Mcl-1) является важным антиапоптозным членом семейства белков BCL-2 и основным регулятором выживания клеток. Амплификацию гена MCL1 и/или сверхэкспрессию белка Mcl-1 наблюдали при многих типах рака, и он обычно вовлечен в развитие опухоли. В действительности, MCL1 является одним из наиболее часто амплифицируемых генов при раке у человека. Во многих злокачественных новообразованиях Mcl-1 является критическим фактором выживания, и было показано, что он опосредует устойчивость к лекарственным средствам в отношении ряда противораковых средств.

Mcl-1 способствует выживанию клеток путем связывания с проапоптозными белками, такими как Bim, Noxa, Bak и Bax, и нейтрализации индуцирующих их гибель видов активности. За счет этого подавление Mcl-1 обеспечивает высвобождение данных проапоптозных белков, зачастую приводя к индукции апоптоза в опухолевых клетках, зависимых от Mcl-1 в отношении выживания. Следовательно, терапевтически целенаправленное воздействие на Mcl-1 отдельно или в комбинации с другими средствами терапии является многообещающей стратегией лечения множества злокачественных новообразований и преодоления устойчивости к лекарственному средству при многих видах рака у человека. Соединение с химическим названием (R_a)-(+)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентааза гептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (называемое соединение 1):

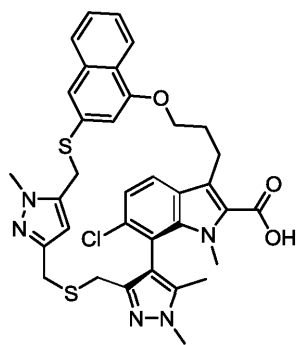


соединение 1,

является сильным ингибитором Mcl-1, описанным более подробно ниже. Соответственно, существует необходимость в разработке новых способов синтеза соединения 1 эффективным образом.

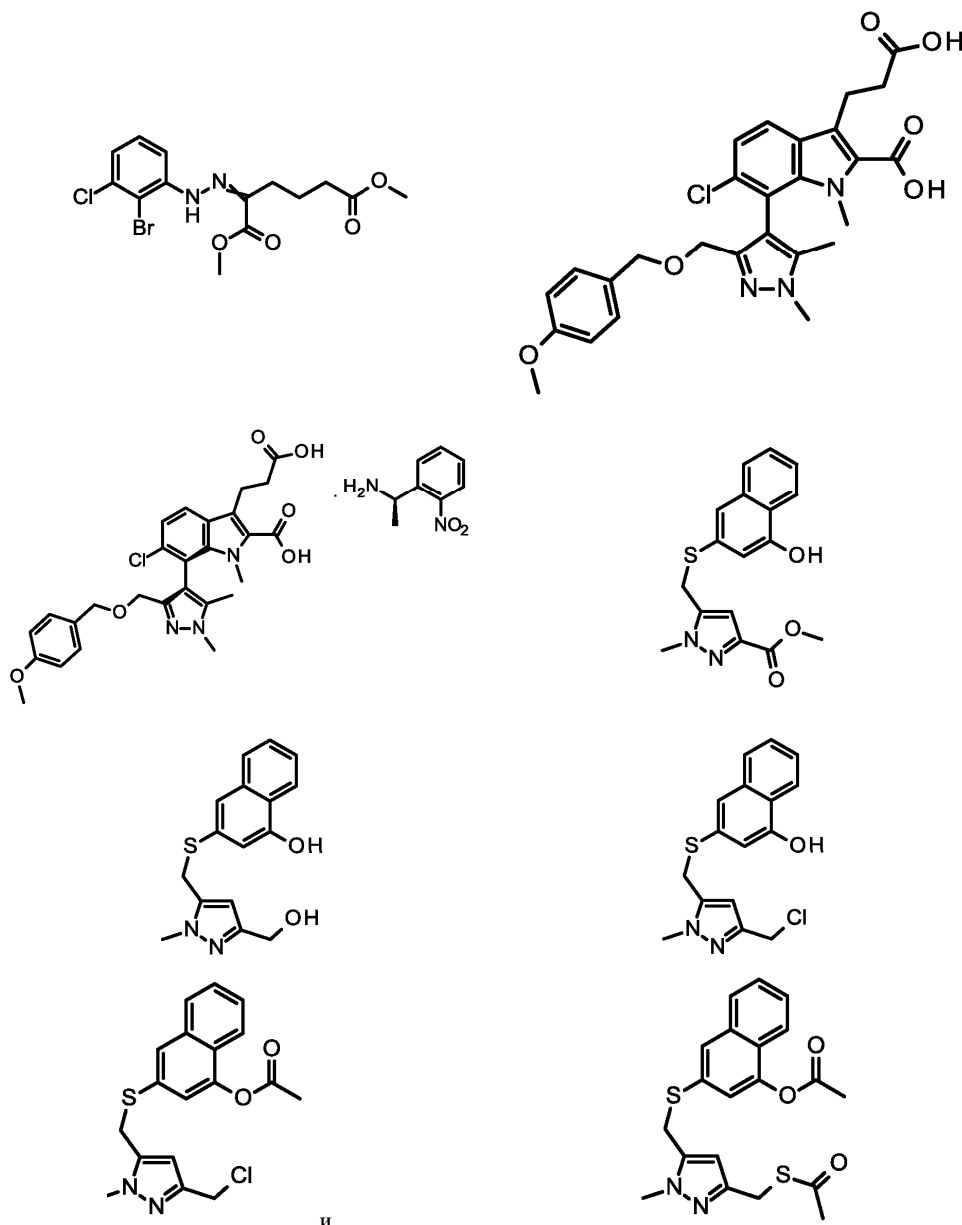
Краткое описание изобретения

В данном документе предусмотрены способы и промежуточные соединения, применяемые для синтеза соединения 1:



соединение 1.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты следующие промежуточные соединения и любые их соли, и их синтез:



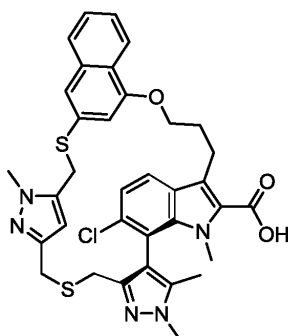
Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А моногидрата (R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 2 показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термogrавиметрического анализа (TGA) формы А (моногидрата R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы и промежуточные соединения, применяемые для синтеза (R_a)-(+)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекан-23-карбоновой кислоты (соединение 1):

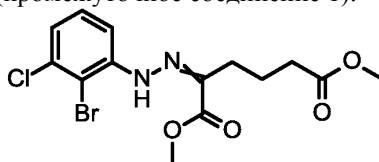


соединение 1.

Соединение 1 представляет собой сильный ингибитор Mcl-1, как проиллюстрировано в примере 1 ниже, и может применяться при лечении рака, включая гематологические злокачественные опухоли, острый миелоидный лейкоз, множественную миелому, лимфому из клеток мантийной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому и солидные опухоли, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелко-клеточный рак легкого (SCLC), рак молочной железы, нейробластому, рак предстательной железы, меланому, рак поджелудочной железы, рак матки, эндометрия и толстой кишки. Вследствие структурной сложности соединения 1 достижение эффективного синтеза может быть важным аспектом в разработке соединения 1 в качестве потенциального средства для лечения рака.

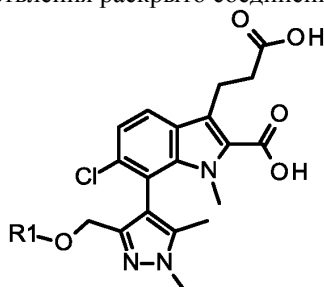
Промежуточные соединения

В некоторых вариантах осуществления раскрыт (E/Z)-диметил-2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)гександиоат (промежуточное соединение 1):



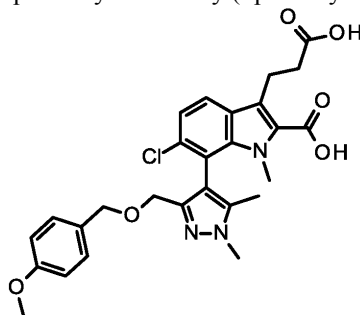
промежуточное соединение 1.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (d):



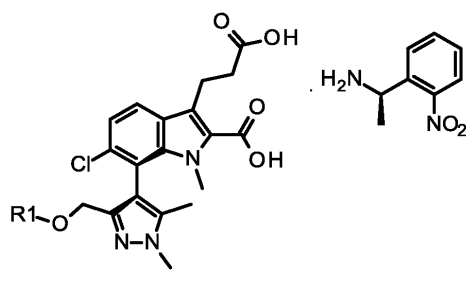
(d),

где R1 представляет собой защитную группу или водород. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой п-метоксибензил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (a) представляет собой (±)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 6):

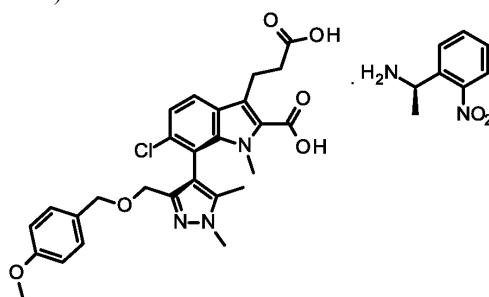


промежуточное соединение 6.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (e):

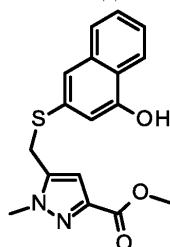


где R1 представляет собой защитную группу или водород. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой п-метоксибензил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (b) представляет собой соль (R_a)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты - (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин (1:1) (промежуточное соединение 7):



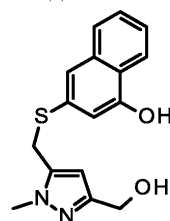
промежуточное соединение 7.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт метил-5-(((4-гидроксинафталин-2-ил)тио)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (промежуточное соединение 12):



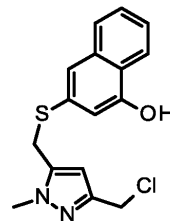
промежуточное соединение 12.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт 3-(((3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ол (промежуточное соединение 13):



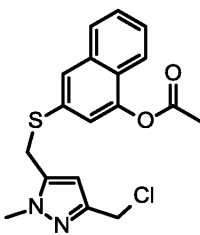
промежуточное соединение 13.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ол (промежуточное соединение 14):



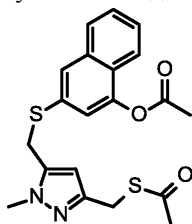
промежуточное соединение 14.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ила ацетат (промежуточное соединение 15):



промежуточное соединение 15.

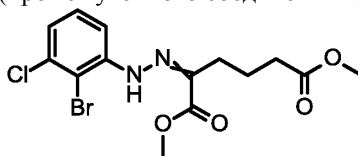
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза 3-(((3-((ацетилтио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ила ацетат (промежуточное соединение 16):



промежуточное соединение 16.

Синтез

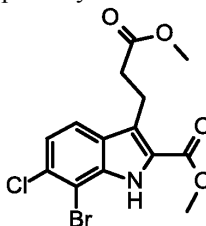
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза (E/Z)-диметил 2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)гександиоата (промежуточного соединения 1):



промежуточное соединение 1,

включающий стадии (i) приведения в контакт 2-бром-3-хлоранилина с метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилатом в присутствии диазотирующего средства в кислотной водной системе; (ii) добавления метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата и водного основания к кислотной водной системе; (iii) выделения полученного гидразона; (iv) приведения в контакт гидразона с кислотным раствором и (v) выщелачивания (E/Z)-диметил 2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)гександиоата (промежуточного соединения 1). В некоторых вариантах осуществления диазотирующее средство представляет собой NaNO_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ или KNO_2 . В некоторых вариантах осуществления диазотирующее средство представляет собой NaNO_2 . В некоторых вариантах осуществления кислотная водная система содержит протонсодержащую кислоту и воду. В некоторых вариантах осуществления протонсодержащая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления водное основание представляет собой ацетат калия, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат калия, карбонат натрия или фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления водное основание представляет собой ацетат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный раствор содержит кислоту и спирт. В некоторых вариантах осуществления кислотный раствор содержит концентрированную серную кислоту и метанол, метансульфоновую кислоту и метанол или п-толуолсульфоновую кислоту и метанол. В некоторых вариантах осуществления кислотный раствор содержит концентрированную серную кислоту и метанол.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 2):

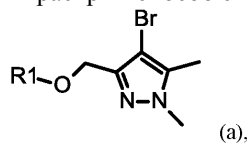


промежуточное соединение 2,

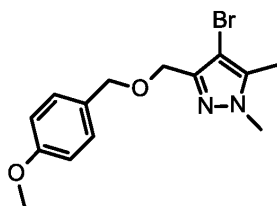
включающий стадии (i) приведения в контакт (E/Z)-диметил 2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)гександиоата (промежуточного соединения 1) с кислотным раствором и (ii) выщелачивания метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 2). В некоторых вариантах осуществления кислотный раствор содержит кислоту и спирт. В некоторых вариантах осуществления кислотный раствор содержит концентрированную серную кислоту

и метанол, метансульфоновую кислоту и метанол или п-толуолсульфоновую кислоту и метанол. В некоторых вариантах осуществления кислотный раствор содержит концентрированную серную кислоту и метанол. В некотором варианте осуществления способ синтеза промежуточного соединения 2 дополнительно включает стадию нагревания кислотного раствора перед выделением промежуточного соединения 2.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза соединения формулы (a):

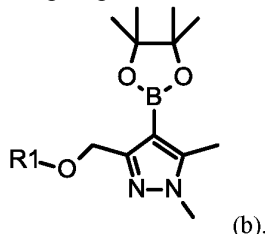


где R1 представляет собой защитную группу или водород, включающий стадии: (i) приведения в контакт этил 1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилата с восстанавливающим средством в присутствии первого растворителя с образованием первого раствора; (ii) выделения (1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола; (iii) приведения в контакт (1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола с бромлирующим средством в присутствии второго растворителя с образованием (4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола; (iv) выделения (4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола; (v) приведения в контакт (4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола с основанием, необязательно катализатором межфазового переноса и предшественником защитной группы в третьем растворителе и (v) выделения соединения формулы (a). В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из алюмогидрида лития (LAH), гидрида диизобутилалюминия (DIBAL), борогидрида лития (LiBH_4), бис(2-метоксietокси)алюминий гидрида натрия (Red-Al®) и борогидрида натрия (NaBH_4). В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой алюмогидрид лития. В некоторых вариантах осуществления первый растворитель выбран из толуола, THF, 2-метилтетрагидрофурана, MTBE, метанола, этанола и диэтилового эфира. В некоторых вариантах осуществления первый растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления второй растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления бромлирующее средство представляет собой 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH). В некоторых вариантах осуществления бромлирующее средство представляет собой N-бромсукцинимид. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрид натрия, гидрид лития или гидрид калия. В некоторых вариантах осуществления применяют катализатор межфазового переноса, например, $\text{Bu}_4\text{N}\cdot\text{HSO}_4$ или бензилтриметиламмония хлорид. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид калия, и катализатор межфазового переноса представляет собой тетрабутиламмония бисульфат. В некоторых вариантах осуществления предшественник защитной группы представляет собой 1-(хлорметил)-4-метоксибензол. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой п-метоксибензил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (a) представляет собой 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол (промежуточное соединение 3):



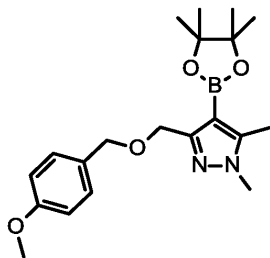
промежуточное соединение 3.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза соединения формулы (b):



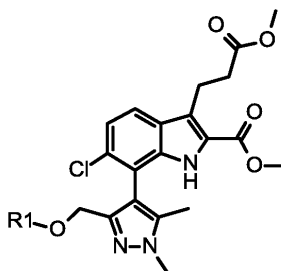
где R1 представляет собой защитную группу или водород, включающий стадии: (i) приведения в контакт соединения формулы (a) с металлирующим средством в присутствии растворителя; (ii) добавления 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана; (iii) добавления раствора кислотного растворителя и (iv) выделения соединения формулы (b). В некоторых вариантах осуществления металлирующее средство представляет собой н-бутиллитий. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления раствор на основе кислотного растворителя содержит уксусную кислоту и толуол. В некоторых вариантах осуществления R1

представляет собой п-метоксибензил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (а) представляет собой 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол (промежуточное соединение 3). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (b) представляет собой 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 4):



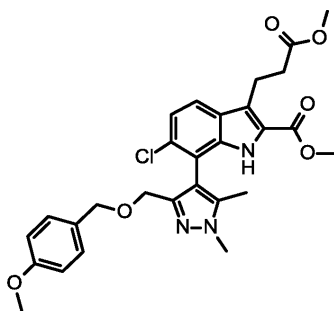
промежуточное соединение 4.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза соединения формулы (с):



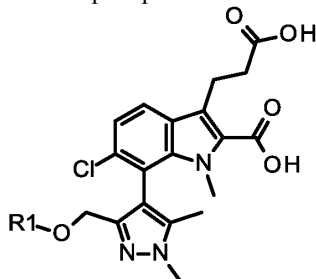
(с).

где R1 представляет собой защитную группу или водород, включающий стадии: (i) приведения в контакт соединения формулы (b) с метил 7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1Н-индол-2-карбоксилатом (промежуточным соединением 2) с палладиевым катализатором в присутствии основания и растворителя и (ii) выделения соединения формулы (с). В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор выбран из тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат калия или фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор представляет собой 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой диоксан, воду или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой п-метоксибензил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (b) представляет собой 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 4). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (с) представляет собой (±)-метил 6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 5):



промежуточное соединение 5.

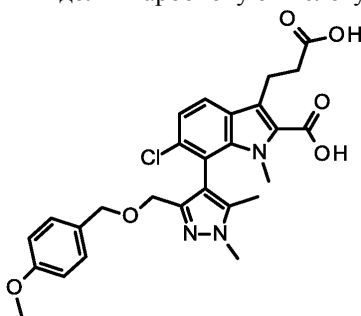
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза соединения формулы (d):



(d),

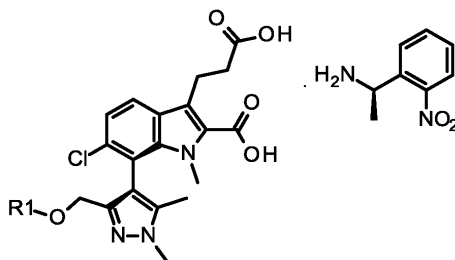
где R1 представляет собой защитную группу или водород, включающий стадии (i) приведения в контакт соединения формулы (c) с метилирующим средством в растворителе; (ii) обработки полученного метилированного производного с помощью реагента для сложноэфирного гидролиза и (iii) выделения соединения формулы (d). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (c) представляет собой промежуточное соединение 5. В некоторых вариантах осуществления реагент для сложноэфирного гидролиза представляет собой основание в виде гидроксида, выбранное из гидроксида лития, гидроксида калия и гидроксида натрия. В некоторых вариантах осуществления метилирующее средство выбрано из метилиодида, диметилсульфата и диметилформамида-диметилацетата (DMF-DMA). В некоторых вариантах осуществления метилирующее средство представляет собой диметилформамид-диметилацеталь. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол.

В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой п-метоксибензил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (c) представляет собой (±)-метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 5). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (d) представляет собой (±)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 6):



промежуточное соединение 6.

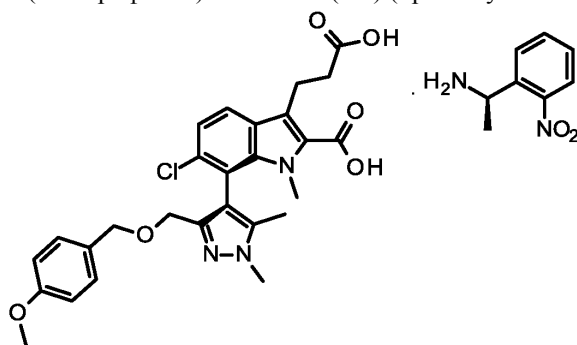
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза соединения формулы (e):



(e),

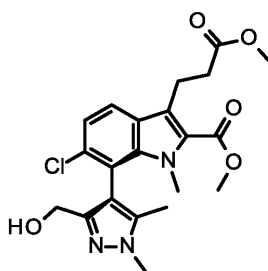
где R1 представляет собой защитную группу или водород, включающий стадии: (i) приведения в контакт соединения формулы (d) с (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин гидрохлоридом в присутствии основания и растворителя и (ii) выделения соединения формулы (e). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия, гидроксид калия, диизопропилэтиламин или триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, THF, метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол, метилэтилкетон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, этанол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой п-метоксибензил. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (d) представляет (±)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 6). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (e) представляет собой соль (R_a)-3-(2-карбоксиэтил)-6-

хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты - (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин (1:1) (промежуточное соединение 7):



промежуточное соединение 7.

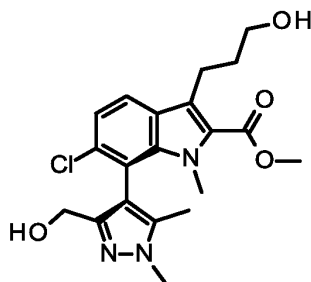
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза (R_a)-метил 6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 8):



промежуточное соединение 8,

включающий стадии (i) приведения в контакт соединения формулы (е) с кислотой в присутствии первого растворителя; (ii) выделения компонента, представляющего собой свободную кислоту, соединения формулы (е); (iii) обработки свободной кислоты с помощью метилирующего средства или метанола во втором растворителе; (iv) удаления защитной группы, необязательно в третьем растворителе, и (v) выделения (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 8). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (е) представляет собой соль (R_a)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты - (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин (1:1) (промежуточное соединение 7). В некоторых вариантах осуществления первый растворитель представляет собой тетрагидрофуран, толуол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления метилирующее средство представляет собой DMF-DMA. В некоторых вариантах осуществления второй растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления третий растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления защитную группу удаляют с помощью ацетилхлорида. В некоторых вариантах осуществления защитную группу удаляют с помощью ацетилхлорида в метаноле. В некоторых вариантах осуществления защитную группу удаляют с помощью кислоты, например, хлористоводородной кислоты, образованной *in situ* посредством реакции ацетилхлорида с метанолом.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 9):

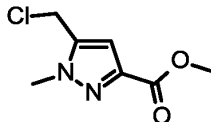


промежуточное соединение 9,

включающий стадии (i) приведения в контакт (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного со-

единения 8) с восстанавливающим средством в присутствии растворителя и (ii) выделения (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 9). В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой диизобутиллалюминийгидрид. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой THF, гексан или их комбинацию.

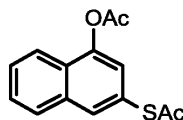
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза метил-5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соединения 10):



промежуточное соединение 10,

включающий стадии (i) приведения в контакт диметил-1-метил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилата с восстанавливающим средством в присутствии растворителя; (ii) выделения метил-3-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата; (iii) приведения в контакт метил-3-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата с хлорирующим средством и (iv) выделения метил-5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соединения 10). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь метанола и 2-метилтетрагидрофурана. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой борогидрид натрия или борогидрид лития. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой борогидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол, этанол, воду, 2-метилтетрагидрофуран, диметилацетамид, DCM, THF, циклопентилметилловый эфир, ацетонитрил или их смесь. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь метанола и 2-метилтетрагидрофурана.

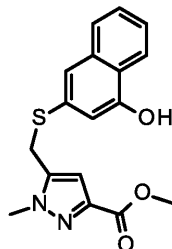
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза 3-(ацетилтио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 11):



промежуточное соединение 11,

включающий стадии (i) приведения в контакт натрия 4-гидроксинафталин-2-сульфоната с трифенилфосфином и йодом в растворителе; (ii) выделения 3-меркаптонафталин-1-ола; (iii) приведения в контакт 3-меркаптонафталин-1-ола с ацилирующим средством в присутствии основания в виде амина и нуклеофильного катализатора и (iv) выделения 3-(ацетилтио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 11). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления ацилирующее средство представляет собой уксусный ангидрид или ацетилхлорид. В некоторых вариантах осуществления ацилирующее средство представляет собой уксусный ангидрид. В некоторых вариантах осуществления основание в виде амина выбрано из триэтиламина, пиридина или диизопропилэтиламина. В некоторых вариантах осуществления основание в виде амина представляет собой триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор выбран из 4-диметиламинопиридина, пиридина и N-метилимидазола. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза метил-5-(((4-гидроксинафталин-2-ил)тио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соединения 12):

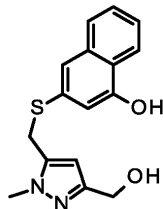


промежуточное соединение 12,

включающий стадии (i) приведения в контакт 3-(ацетилтио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 11) с метил-5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилатом (промежуточным соединением 10) в присутствии основания и растворителя и (ii) выделения 5-(((4-гидроксинафталин-2-ил)тио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соединения 12). В некоторых вариантах осуществления основание выбрано из карбоната калия, гидроксида лития, 1,8-

диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, гидроксида натрия, гидроксида калия и этоксида натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат калия. В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из метанола, этанола, воды и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

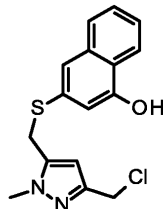
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза 3-(((3-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 13):



промежуточное соединение 13,

включающий стадии (i) приведения в контакт метил-5-(((4-гидроксинафталин-2-ил)тио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соединения 12) с восстанавливающим средством в растворителе и (ii) выделения 3-(((3-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 13). В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой диизобутилалюминия гидрид. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, гексаны или их комбинацию.

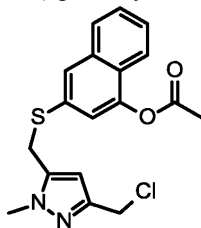
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 14):



промежуточное соединение 14,

включающий стадии (i) приведения в контакт 3-(((3-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 13) с хлорирующим средством и (ii) выделения 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 14). В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из THF, дихлорметана, диметилформамида и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее средство представляет собой метансульфонилхлорид или тионилхлорид. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее средство представляет собой метансульфонилхлорид. В некоторых вариантах осуществления стадия (i) дополнительно предусматривает хлорид лития.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 15):

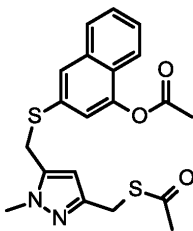


промежуточное соединение 15,

включающий стадии (i) приведения в контакт 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 14) с уксусным ангидридом, необязательно основанием в виде амина и нуклеофильным катализатором в растворителе и (ii) выделения 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 15). В некоторых вариантах осуществления основание в виде амина представляет собой триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор выбран из 4-диметиламинопиридина, N-метилимидазола или пиридина. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор представляет собой 4-диметиламинопиридин. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза 3-(((3-(ацетилтио)метил)-1-метил-

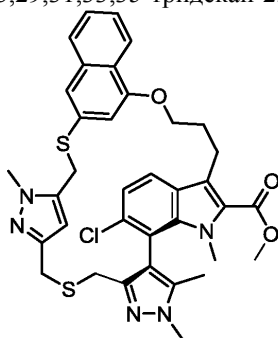
1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 16):



промежуточное соединение 16,

включающий стадии (i) приведения в контакт 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 15) с тиацетатом калия в растворителе и (ii) выделения 3-(((3-((ацетилтио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 16). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил.

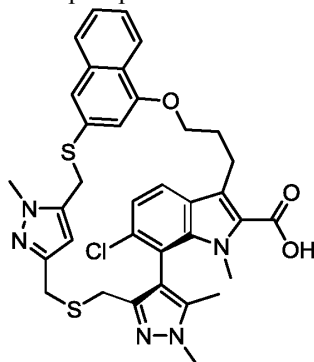
В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза (R_a)-(+)-метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]окта-триаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекан-23-карбоксилата:



промежуточное соединение 17,

включающий стадии: (i) приведения в контакт (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 9) с сульфонирующим средством в присутствии апротонного основания и растворителя с образованием первого раствора; (ii) добавления йодидной соли к первому раствору; (iii) выделения метил-6-хлор-7-[3-(йодметил)-1,5-диметил-пиразол-4-ил]-1-метил-3-(3-метилсульфонилоксипропил)индол-2-карбоксилата; (iv) приведения в контакт 3-(((3-((ацетилтио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ил ацетата (промежуточного соединения 16) с метоксидом натрия в метаноле с образованием второго раствора; (v) добавления метил-6-хлор-7-[3-(йодметил)-1,5-диметил-пиразол-4-ил]-1-метил-3-(3-метилсульфонилоксипропил)индол-2-карбоксилата ко второму раствору и (vi) выделения (R_a)-(+)-метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекан-23-карбоксилата. В некоторых вариантах осуществления апротонное основание представляет собой диизопропилэтиламин или N-метилморфолин. В некоторых вариантах осуществления апротонное основание представляет собой диизопропилэтиламин. В некоторых вариантах осуществления сульфонилирующее средство выбрано из метансульфонила ангидрида, метансульфонилхлорида и п-толуолсульфонового ангидрида. В некоторых вариантах осуществления сульфонирующее средство представляет собой метансульфонила ангидрид. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления апротонный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления йодидная соль представляет собой йодид лития.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ синтеза соединения 1:

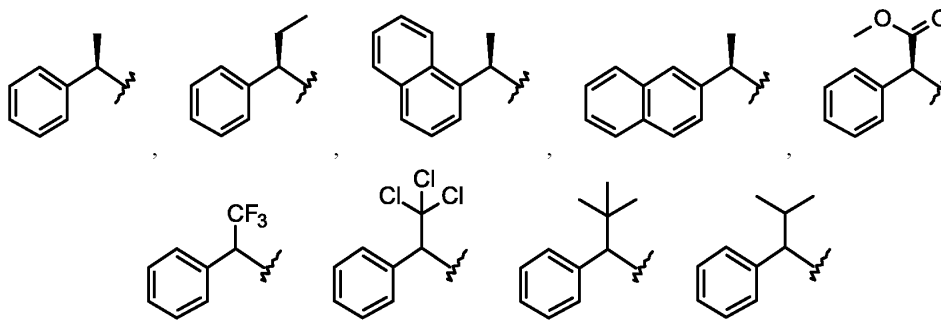


соединение 1,

включающий стадии (i) приведения в контакт (R_a)-(+)-метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилата с реагентом для сложноэфирного гидролиза в растворителе и (ii) выделения (R_a)-(+)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления реагент для сложноэфирного гидролиза представляет собой основание в виде гидроксида, выбранное из гидроксида лития, гидроксида натрия и гидроксида калия. В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, DMSO, воды и их комбинаций.

Термин "выделенный" означает любой подходящий способ получения желаемого соединения из реакционной смеси. Термин "выделенный" включает экстракцию, фильтрацию, высушивание, кристаллизацию, выпаривание, хроматографию (например, HPLC, колоночную хроматографию), удаление металлических примесей и т.п. Термин "выделенный" включает способы получения неочищенных и очищенных соединений из реакционной смеси. В некоторых вариантах осуществления соединение можно выделить из реакционной смеси с помощью экстракции и далее можно осуществить следующую стадию реакции, даже если соединение не было очищено или удалено из растворителя. Специалист в данной области техники сможет определить подходящие способы выделения желаемого соединения из реакционной смеси.

Термин "защитная группа" включает гидроксильные защитные группы, например, бензил, п-метоксибензил (PMB), тетрагидропиранил (THP), п-метоксифенил (PMP) и трет-бутилдиметилсилил (TBDMS),



и т.п. Специалист в данной области техники сможет идентифицировать подходящие гидроксильные защитные группы без излишних экспериментов.

Термин "предшественник защитной группы" включает реагенты, которые добавляют защитные группы к необходимому фрагменту. В некоторых вариантах осуществления предшественник защитной группы представляет собой предшественник гидроксильной защитной группы, например бензилхлорид, 4-метоксифенол, бромметилпиразол, дигидропиран, п-метоксифенол, хлорметилпиразол, трет-бутилдиметилхлорсилан, трет-бутилдиметилхлорсилан и 1-(хлорметил)-4-метоксифенол. Специалист в данной области техники сможет идентифицировать подходящий предшественник гидроксильной защитной группы без излишних экспериментов.

Термин "восстанавливающее средство" включает алюмогидрид лития, борогидрид натрия, диизобутилалюминия гидрид и т.п.

Термин "растворитель" включает неполярные растворители, апротонные растворители и протонные растворители. Термин "неполярный растворитель" включает пентан, циклопентан, гексан, гептан, циклогексан, бензол, толуол, хлороформ, диэтиловый эфир, цикlopентилметилловый эфир, трет-

бутилметилловый эфир, трет-амилметилловый эфир, дихлорметан и метилэтилкетон. Термин "апротонный растворитель" включает тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, диметилформамид, ацетонитрил, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилацетамид и диметилсульфоксид. Термин "протонный растворитель" включает п-бутанол, изопропиловый спирт, н-пропанол, этанол, метанол, уксусную кислоту и воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель может включать комбинации любых из вышеуказанных растворителей. Специалист в данной области техники сможет в рабочем порядке определить подходящий растворитель или комбинации растворителей для конкретной реакции.

Термин "бромирующее средство" включает 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH) и N-бромсукцинимид (NBS).

Термин "диазотирующее средство" включает нитрит натрия (NaNO_2), нитрит кальция ($\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$) и нитрит калия (KNO_2).

Термин "металлирующее средство" включает н-бутиллитий (n-BuLi).

Термин "средство для сложноэфирного гидролиза" включает гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (KOH), гидроксид лития (LiOH), хлорид натрия (NaCl) и йодид лития (LiI).

Термин "основание" включает ацетат калия (KOAc), карбонат калия (K_2CO_3), карбонат натрия (Na_2CO_3), фосфат калия (K_3PO_4), гидроксид калия, гидроксид натрия, бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), гидрид натрия (NaH), трет-бутил аммония бисульфат, н-бутиллитий, трет-бутиллитий (t-BuLi), магний, цинк, гидроксид лития, диизопропиламид лития (LDA), амид натрия (NaNH_2), трет-бутоксид калия, пиридин, триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIEA), 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), метоксид натрия (NaOMe) и этоксид натрия (NaOEt). Термин "основание" также включает основные катализаторы межфазового переноса, например, тетрабутиламмония бисульфат (Bu_4HSO_4), бензилтриметиламмония хлорид, полиэтиленгликоль и его производные, 18-краун-6 и другие краун-эфиры.

Термин "кислота" включает хлористоводородную кислоту (HCl), серную кислоту (H_2SO_4), п-толуолсульфоновую кислоту (p-TsOH), метансульфоновую кислоту и уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота является концентрированной.

Термин "спирт" включает метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол и трет-бутиловый спирт.

Термин "восстанавливающее средство" включает алуминогидрид лития (LAH), комплекс боран-диметилсульфид, комплекс боран-тетрагидрофуран, диизобутилалюминия гидрид (DIBAL), борогидрид лития (LiBH_4), бис(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид натрия (Red-Al®) и борогидрид натрия (NaBH_4).

Термин "метилирующее средство" включает метилиодид, диметилсульфат и диметилформамид-диметилацеталь (DMF-DMA).

Термин "ацилирующее средство" включает уксусный ангидрид и ацетилхлорид.

Термин "нуклеофильный катализатор" включает диметиламинопиридин (DMAP), пиридин и N-метилимидазол.

Термин "основание в виде амина" включает триэтиламин, пиридин и диизопропилэтиламин.

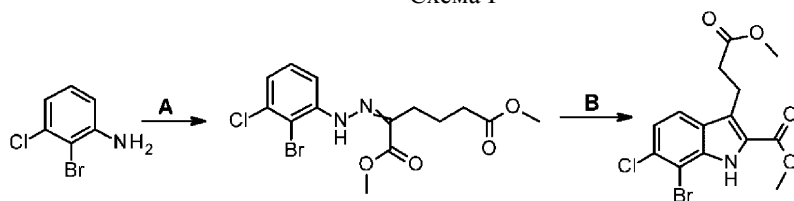
Термин "сульфонирующее средство" включает тозилловый ангидрид, метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид и метансульфонилангидрид.

Термин "йодидная соль" включает йодид лития, йодид натрия и йодид калия.

В некоторых вариантах осуществления термин "палладиевый катализатор" включает 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид, [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($\text{Pd } 188$, $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$), (R)-(-)-4,12-бис(дифенилфосфино)-[2.2]-парациклофан (R-Phanephos), (S)-(-)-4,12-бис(дифенилфосфино)-[2.2]-парациклофан (S-Phanephos), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (XPhos-G3-Palladacycle, XPhos-Pd-G3), (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (RuPhos-G3-Palladacycle, RuPhos-Pd-G3), (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (RuPhos-G3-Palladacycle, RuPhos-Pd-G3), [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (BrettPhos G3), tBuXPhos-Pd-G3, [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (tBu XPhos G3), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) и бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II).

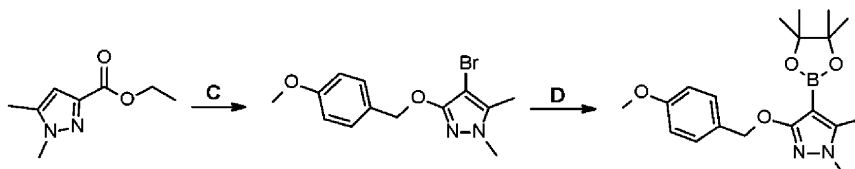
В некоторых вариантах осуществления соединение 1 может быть синтезировано, как представлено на схемах I-VII.

Схема I

**A****Промежуточное соединение 1****Промежуточное соединение 2**

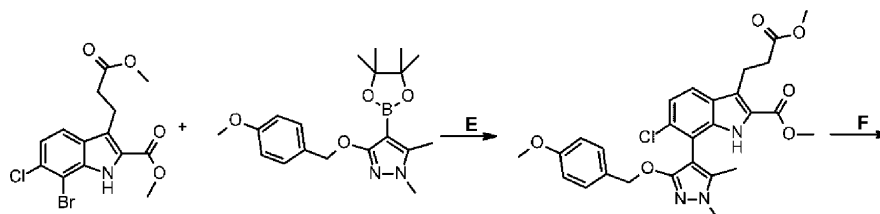
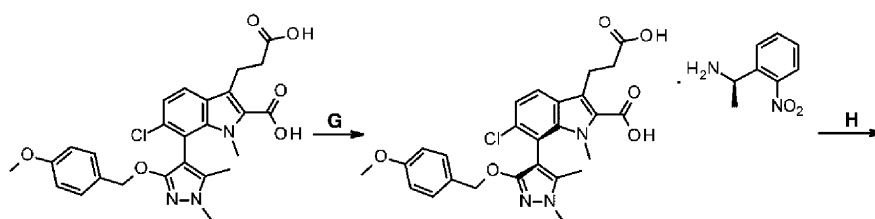
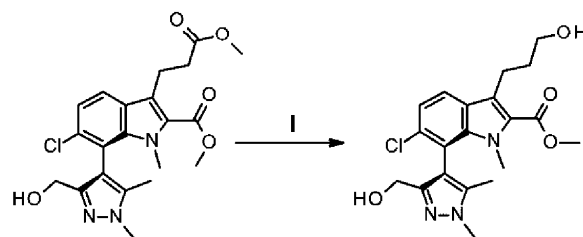
A = i) NaNO_2 , водн. HCl ; ii) метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат, водн. KOAc ; iii) H_2SO_4 , MeOH
 B = H_2SO_4 , MeOH .

Схема II

**Промежуточное соединение 3****Промежуточное соединение 4**

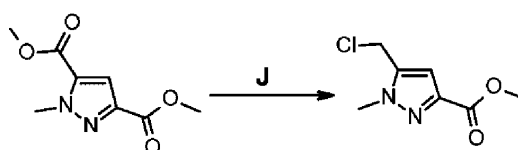
C = i) LiAlH_4 , THF; ii) NBS; iii) PMBCl , KOH , Bu_4NHSO_4 , THF
 D = i) $n\text{-BuLi}$, THF; ii) $i\text{-PrOBPin}$.

Схема III

**Промежуточное соединение 2****Промежуточное соединение 4****Промежуточное соединение 5****Промежуточное соединение 6****Промежуточное соединение 7****Промежуточное соединение 8****Промежуточное соединение 9**

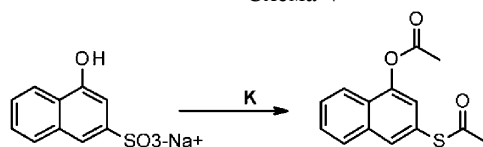
E = $\text{Pd}(\text{ди-}t\text{-BPF}) \text{Cl}_2$, K_2CO_3 , 1,4-диоксан, H_2O
 F = i) DMF-DMA, PhMe ; ii) водн. NaOH , MeOH
 G = (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин гидрохлорид, NaOH , EtOH , H_2O
 H = i) водн. HCl , PhMe , THF; ii) DMF-DMA, PhMe ; iii) AcCl , MeOH
 I = $i\text{Bu}_2\text{AlH}$, THF.

Схема IV

**Промежуточное соединение 10**

J = i) NaBH_4 , MeOH , MeTHF .

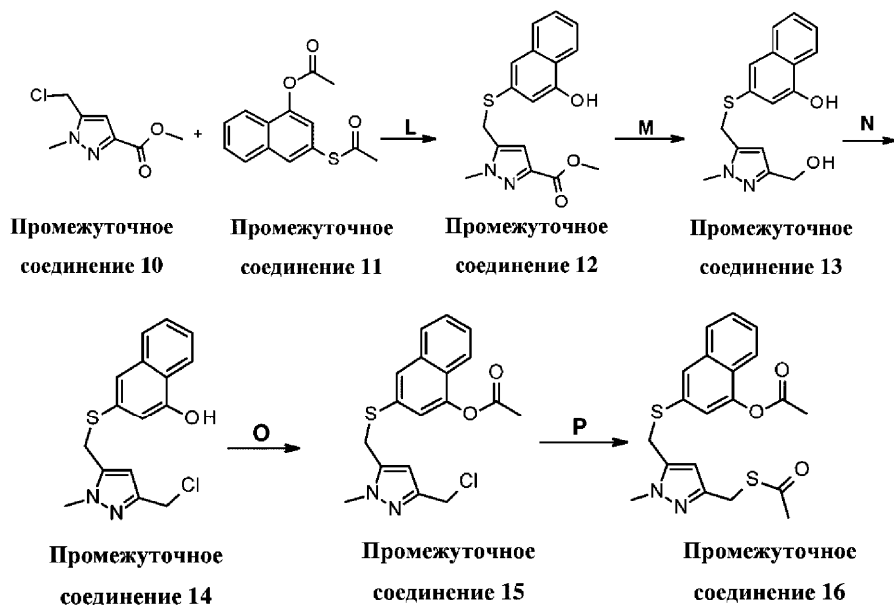
Схема V



Промежуточное соединение 11

$\text{K} = \text{i) PPh}_3, \text{I}_2, \text{MeCN}; \text{ii) Ac}_2\text{O, Et}_3\text{N, DMAP.}$

Схема VI



$\text{L} = \text{K}_2\text{CO}_3, \text{MeOH}$

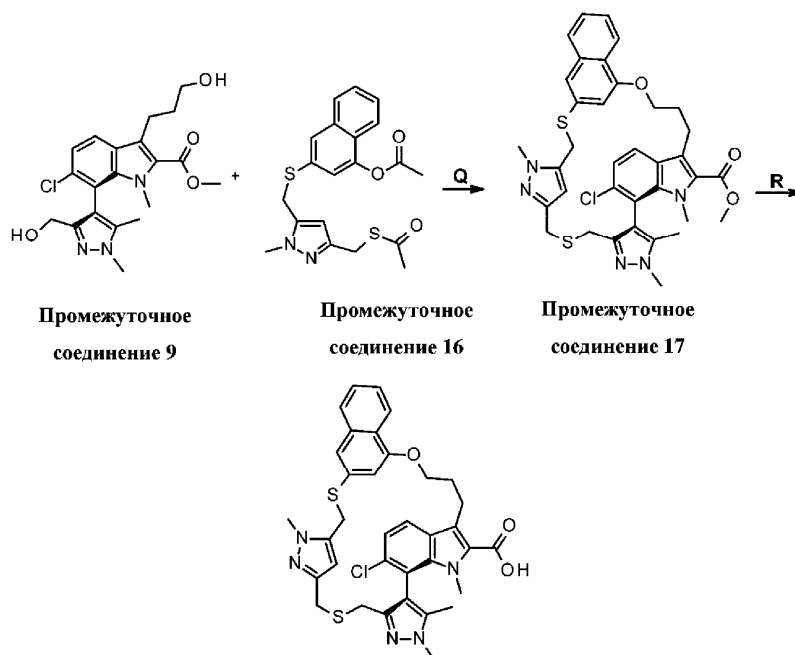
$\text{M} = \text{i-Bu}_2\text{AlH, THF}$

$\text{N} = \text{MeSO}_2\text{Cl, LiCl, DMF}$

$\text{O} = \text{Ac}_2\text{O, DMAP, MeCN}$

$\text{P} = \text{KSAc, MeCN}$

Схема VII



Соединение 1

$\text{Q} = \text{i) промежуточное соединение 9, (MeSO}_2\text{)}_2\text{O, i-Pr}_2\text{NEt; ii) LiI, MeCN; iii) в отдельном сосуде, промежуточное соединение 16, NaOMe, MeOH; iv) раствор из iii) добавляли к соединению из ii) в MeCN;}$

v) добавляли в горячий DMSO
R = NaOH, DMSO, EtOH, H₂O.

Примеры

Аспекты настоящего изобретения могут быть дополнительно определены посредством ссылки на следующие неограничивающие примеры, в которых подробно описано получение некоторых соединений и промежуточных соединений из настоящего изобретения и способов для применения соединений по настоящему изобретению. Специалистам в данной области будет очевидно, что на практике могут быть осуществлены многие модификации как материалов, так и способов без отступления от объема настоящего изобретения.

Если не указано иное:

(i) все процедуры синтеза проводили при температуре окружающей среды, т.е. в диапазоне от 17 до 25°C и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано иное;

(ii) процедуры выпаривания проводили посредством ротационного выпаривания или путем использования оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 при пониженном давлении;

(iii) процедуры очистки с помощью хроматографии на силикагеле проводили на автоматизированной системе Novasep Hipersep® или Teledyne Isco CombiFlash® Companion®, заполненной с применением Kromasil® 60-10-SIL на силикагеле (частицы размером 10 мкм, размер пор 60 Å) или с применением предварительно заполненных колонок RediSep Rf Gold™ (20-40 мкм, сферические частицы), картриджей GraceResolv™ (силикагель Davisil®) или картриджей Silicycle (40-63 мкм);

(iv) хиральную аналитическую хроматографию проводили либо на Waters X5 SFC-MS с УФ-детектированием, либо на Waters UPC2 SFC-MS с УФ- и ELSD-детектированием, или на системе Agilent 1100 HPLC с УФ-детектированием;

(v) значения выхода, при наличии, не обязательно максимально достижимы;

(vi) обычно структуру выделенных соединений подтверждали с помощью спектроскопии ЯМР; значения химического сдвига ЯМР измеряли по дельта-шкале с применением пика остаточного растворителя как внутреннего стандарта [спектры протонного магнитного резонанса определяли с применением спектрометра Bruker Ultrashield Avance III с частотой 500 МГц, оснащенного криозондом QCI, спектрометра Bruker Ultrashield Avance III с частотой 400 МГц, оснащенного криозондом BBFO, Bruker Avance 500 (500 МГц), Bruker Avance 400 (400 МГц), Bruker Avance 300 (300 МГц) или прибора Bruker DRX (300 МГц)]; измерения проводили при 27°C, если не указано иное; применяли следующие аббревиатуры: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетов; ddd, дублет дублета дублетов; br s, широкий сигнал;

(vii) обычно выделенные соединения также характеризовали с помощью масс-спектрометрии с последующей жидкостной хроматографией с применением Waters UPLC, оснащенной Waters SQ, или масс-спектрометра QDa (температура колонки 30°C или 40°C, УФ=220-300 нм или 210-400 нм, или 190-400 нм, масс-спектрометрия = ESI с переключением режима положительной/отрицательной ионизации), при расходе 1 мл/мин с применением системы растворителей от 97% A + 3% B до 3% A + 97% B в течение 1,50 мин (общее время анализа с уравниванием обратно до исходных условий и т.д. - 1,70 мин), где A=0,1% муравьиная кислота или 0,05% трифторуксусная кислота в воде (для кислотной обработки) или 0,1% гидроксид аммония в воде (для основной обработки) и B=ацетонитрил. Для кислотного анализа применяли колонку Waters Acquity HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×50 мм или 2,1×30 мм) или Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм или 2,1×30 мм) для среднего значения, для анализа pH в среднем диапазоне применяли колонку Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм) и для основного анализа применяли колонку Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм или 2,1×30 мм). В качестве альтернативы применяли градиент растворителя от 2 до 98% B в течение 1,5 мин (общее время прогона с уравниванием до исходных условий 2 мин), где A=0,1% муравьиная кислота в воде и B=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (для обработки кислотой) или A=0,1% гидроксид аммония в воде и B=ацетонитрил (для обработки основанием). В качестве альтернативы применяли градиент растворителя от 92% A + 5% B + 3% C до 7% A + 90% B + 3% C или от 90% A + 5% B + 5% D до 5% A + 90% B + 5% D в течение 3,6 мин (общее время цикла с установлением равновесия до исходных условий и т.д., 5,1 мин), где A=вода, B=ацетонитрил, C=1% TFA в воде и D=250 mM ацетата аммония в воде; приведенный молекулярный ион соответствует [M+H]⁺, если не указано иное; для молекул с несколькими изотопными структурами (Br, Cl и т.д.) приводится значение, полученное с наибольшей интенсивностью, если не указано иное;

(viii) обычно чистоту соединений в вес.% определяли по подходящему внутреннему эталонному стандарту (например, 1,2,4,5-тетрахлор-3-нитробензолу, малеиновой кислоте или бензилбензоату) с помощью протонного ЯМР в количественных условиях;

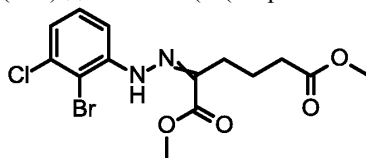
(ix) реакции с большим объемом реагентов проводили в реакторах из нержавеющей стали, оборудованных теплообменной рубашкой и сопутствующим оборудованием; и

(x) применяли следующие сокращения:

MeCN ацетонитрил

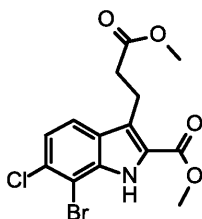
водн. водный

конц. концентрированный
 DCM дихлорметан
 ди-*t*-BPF 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен
 DIBAL диизобутилалюминия гидрид
 DMAP 4-диметиламинопиридин
 DMF N,N-диметилформамид
 DMF-DMA N,N-диметилформамида диметилацеталь
 DMSO диметилсульфоксид
 е.е. энантиомерный избыток
 ES режим электрораспыления
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 IPA изопропиловый спирт
 LAlH алюмогидрид лития
 MS масс-спектрометрия
 MTBE метил-трет-бутиловый эфир
 NBSN-бромсукцинимид
 NMR ядерный магнитный резонанс
 PMB 4-метоксибензил
 TFA трифторуксусная кислота
 THF тетрагидрофуран
 UPLC сверхэффективная жидкостная хроматография
 вес.% весовой процент.
 Промежуточное соединение 1: (E/Z)-диметил 2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)гександиоат



Смесь 2-бром-3-хлоранилина (2,00 кг, 9,69 моль), соляной кислоты (36 вес.%, 4,85 л, 58,1 моль) и воды (5 л) перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до 0°C, затем постепенно добавляли раствор NaNO₂ (702 г, 10,2 моль) в воде (2,4 л) в течение 1 ч. при 0-5°C. После перемешивания в течение 1 ч при 0-5°C постепенно добавляли метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (1,38 кг, 9,69 моль). Затем постепенно добавляли раствор KOAc (13,3 кг, 136 моль) в воде (20 л). Обеспечивали проведение реакции в полученном растворе в течение дополнительных 45 мин при 0-5°C. Затем раствор экстрагировали три раза с помощью DCM (12 л за экстракцию). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (10 л) и затем загружали в другой реактор, содержащий раствор конц. серной кислоты (4,75 кг, 48,5 моль) в MeOH (3,1 кг). Обеспечивали проведение реакции в полученном растворе в течение 3 ч при 10-20°C. Раствор концентрировали до приблизительно 8 л и затем выполняли два цикла добавления MeOH (18 л за цикл) и отгонки растворителя (18 л за цикл) при пониженном давлении. Полученную взвесь охлаждали до 0-10°C, перемешивали в течение 1 ч и затем фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью MeOH (2×2 л) и затем высушивали в печи при пониженном давлении с получением (E/Z)-диметил 2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)гександиоата, (промежуточного соединения 1, 3,3 кг, 94 вес.%, 82%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=391. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ 1,98 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 12,48 (bs, 1H).

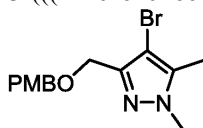
Промежуточное соединение 2: метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1H-индол-2-карбоксилат



Раствор (E/Z)-диметил 2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразоно)гександиоата (промежуточного соединения 1, 3,3 кг, 93,7 вес.%, 7,9 моль) в конц. серной кислоте (8,4 кг, 84 моль) и MeOH (26 л) перемешивали в течение 72 ч. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Полученные твердые вещества собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью MeOH (2 л) и затем высушивали в вакуумной печи при 40°C с получением 2,5 кг твердого вещества. Твердое вещество объединяли с другими 3 партиями, полученными таким же образом в приблизительно том же масштабе, для получения в общем 11,9 кг неочищенного продукта, полученного из 13,6 кг (93,7 вес.%, 32,5 моль) исходного материала.

Половину неочищенного продукта добавляли в перемешиваемый MeOH (36 л). Смесь нагревали до 65°C и полученный раствор выдерживали при 65°C в течение 1 ч перед охлаждением до 0°C. Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3 л) и высушивали в вакуумной печи при 40°C. Это повторяли с оставшимся материалом, и материалы объединяли с получением 9,7 кг твердого вещества. Смешивали 3,7 кг данного вещества с активированным углем (0,74 кг), DCM (3,4 л) и MeOH (34 л) и взвесь нагревали до 65-70°C в течение 1 ч. Взвесь охлаждали до 55°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью DCM (10 л) и затем объединенные фильтраты концентрировали до приблизительно 8 л путем отгонки растворителя под вакуумом. Выполняли два цикла добавления MeOH (10 л) и отгонки растворителя (10 л) под вакуумом и затем полученную взвесь объединяли с другими полученными подобным образом суспензиями из оставшегося твердого вещества. Объединенную взвесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч перед фильтрацией. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3 л) и высушивали при 40°C в вакуумной печи с получением метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 2, 9,4 кг, 97,7 вес.%, 76%); масса/заряд (ES+), [M+H]⁺=374. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C), δ 2,60 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 11,62 (bs, 1H).

Промежуточное соединение 3: 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол

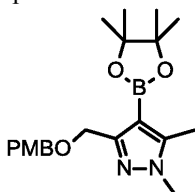


ЛАН (1,05 М в THF, 15,0 кг, 17,4 моль) постепенно добавляли к перемешиваемому раствору 1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (5,33 кг, 31,7 моль) в THF (10,7 л) в течение 1,5 ч при 4-23°C с последующим добавлением THF (1,0 л). Через 30 мин раствор охлаждали до 15°C, затем, продолжая обеспечивать охлаждение, постепенно добавляли раствор воды (0,66 л, 37 моль) в THF (1,9 л) в течение 20 мин. Затем в течение нескольких минут добавляли водн. NaOH (15 вес.%, 0,66 л, 2,8 моль) с последующим добавлением воды (2,0 л). Полученную взвесь перемешивали в течение 20 мин при 4-11°C, затем фильтровали под вытяжкой. Собранные твердые вещества промывали четыре раза с помощью THF (10,7 л на промывку) с получением (1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола в виде раствора в собранных фильтрах.

Реактор промывали с помощью 1 М HCl, воды в THF перед повторным добавлением фильтратов. Добавляли три порции NBS (1,82 кг на часть, 99,4 вес.%, всего 30,6 моль) в раствор, перемешивали между добавлением порций в течение 7-8 мин при 19-27°C и затем после этого в течение 45 мин при 21-28°C. Затем добавляли раствор, полученный из Na₂SO₃ (0,81 кг, 99 вес.%, 6,4 моль), NaOH (50 вес.% в воде, 4,6 кг, 57 моль) и воды (16 л), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 25-26°C. Слои разделяли, а нижний слой промывали с помощью THF (16 л). Верхние слои объединяли и выпаривали до сухого состояния с помощью (4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола в виде твердого вещества.

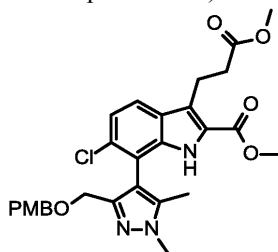
Данный неочищенный (4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанол повторно растворяли в THF (18,8 л) и нагревали с перемешиванием до 50°C, затем добавляли тетрабутиламмония бисульфат (0,32 кг, 0,95 моль), 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (5,4 л, 97,6 вес.%, 40 моль) и с последующей поточной промывкой с помощью THF (2,8 л). Постепенно добавляли KOH (45 вес.% в воде, 13,7 л, 159 моль) в течение 45 мин к интенсивно перемешиваемой смеси при 47-57°C, затем продолжали перемешивать в течение 4 ч при 55-50°C. Смесь затем охлаждали до 20°C и выдерживали при перемешивании в течение 63 ч. Смесь повторно нагревали до 50°C, добавляли воду (18,7 л) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Нижний слой удаляли и оставшийся в реакторе раствор охлаждали до 20°C. Добавляли 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол (0,01 кг, 0,03 моль) в качестве центров кристаллизации с последующим постепенным добавлением гептана (32 л) в течение 45 мин, в течение которых начиналась кристаллизация. Взвесь выдерживали при перемешивании в течение 30 мин при 20°C перед постепенным добавлением большего количества гептана (22 л) в течение 45 мин и при охлаждении до 0°C. Через 17 ч добавляли большее количество гептана (11 л). Через дополнительный 1 ч при 0°C взвесь фильтровали под вытяжкой. Осадок на фильтре промывали с помощью охлажденной (0°C) смеси гептана (17 л) и THF (4,3 л) и затем высушивали при 40°C в вакуумной печи с получением 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразола (промежуточного соединения 3, 8,78 кг, 96 вес.%, 82%); масса/заряд (ES+), [M+H]⁺=325. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 2,22 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H).

Промежуточное соединение 4: 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



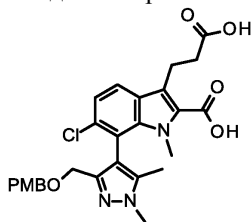
Бутиллитий (15 вес.% в гексане, 7,27 кг, 17,3 моль) постепенно добавляли к перемешиваемой взвеси 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразола (промежуточного соединения 3, 5,27 кг, 96 вес.%, 15,6 моль) в THF (43 л) при температуре от -73°C до -66°C в течение 1,5 ч. Полученный раствор взбалтывали в течение 1,7 ч при температуре от -77°C до -66°C, затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,4 л, 16 моль) с последующей поточной промывкой с помощью THF (3,0 л) в течение 15 мин. Раствор перемешивали в течение 1,5 ч при температуре от -77°C до -63°C, затем постепенно добавляли раствор уксусной кислоты (0,89 л, 16 моль) в толуоле (25,3 л) в течение 15 мин при температуре от -77°C до -58°C. Затем смесь нагревали до 20°C перед нагреванием и отгонкой растворителя (48 л) при 67-82°C (атмосферное давление). Смесь охлаждали до 65°C, добавляли воду (25,5 л) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Нижний слой удаляли и затем отгоняли большую часть растворителя (25,4 л) при 72-119°C (атмосферное давление; конечная температура пара 108°C). Полученный раствор охлаждали до 40°C и разбавляли гептаном (50,6 л) в течение 10 мин, в это время смесь охлаждали до 21°C, и начинался процесс самопроизвольной кристаллизации. Тем не менее, затем добавляли 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (29 г) в качестве затравки. Суспензию взбалтывали при приблизительно 21°C в течение 0,6 ч, охлаждали до примерно -5°C в течение 1,5 ч, затем выдерживали в течение ночи (18 ч) при данной температуре. Взвесь фильтровали под вытяжкой, а затем осадок на фильтре промывали с помощью холодного (~0°C) гептана перед высушиванием при 40°C в вакуумной печи с получением 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (промежуточного соединения 4, 4,50 кг, 99 вес.%, 77%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=373. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 1,23 (s, 12H), 2,34 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,85-6,91 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H).

Промежуточное соединение 5: (±)-метил 6-хлор-3-(3-метокси-3-оксипропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилат



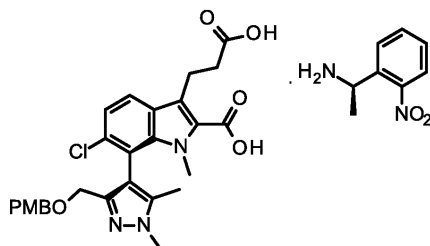
Загружали 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 4, 3,30 кг, 99 вес.%, 8,78 моль), метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксипропил)-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 2, 3,20 кг, 97,7 вес.%, 8,35 моль), K₂CO₃ (1,60 кг, 11,6 моль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (0,132 кг, 0,203 моль) в реактор объемом 100 л в атмосфере азота. Верхнюю часть реактора затем вакуумировали и повторно заполняли с помощью азота три раза. 1,4-Диоксан (26,3 л) и воду (3,3 л) продували азотом при пониженном давлении в течение 5-10 мин перед их последовательным добавлением, а полученную суспензию нагревали при 80°C при перемешивании в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и выдерживали в течение ночи (16 ч) перед разбавлением МТВЕ (33 л) и водой (33 л). Добавляли N-ацетилцистеин (0,165 кг, 1,01 моль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Нижний слой удаляли после осаждения. Нижний слой затем промывали последовательно с помощью хлористоводородной кислоты (37 вес.%, 2,7 л, 33 моль) в воде (30 л) и потом - воды (32 л) с получением раствора МТВЕ (±)-метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксипропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 5, 22,9 кг, 19,1 вес.%, 97%).

Промежуточное соединение 6: (±)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота



Раствор МТВЕ (±)-метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 5, 22,94 кг, 19,1 вес.%, 8,12 моль) перемешивали с применением меркаптопропил-функционализированного палладиевого поглотителя на основе диоксида кремния (Quadrasil™ MP, 1,1 кг) и толуола (44 л) при 20°C в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и отработанные твердые вещества промывали толуолом (13 л). Объединенные фильтраты концентрировали путем отгонки растворителя (44 л) при 75-107°C. Затем DMF-DMA (5,5 л, 41 моль) добавляли при 91°C. Раствор нагревали с обратным холодильником, выдерживали в течение 22 ч при примерно 108°C, в течение которых отгоняли четыре порции растворителя (2, 4,5, 4,5 и 4,4 л) (сразу после достижения температуры кипения с обратным холодильником, затем через 2,0, 3,4 и 4,8 ч), а затем охлаждали до 55°C. Загружали раствор NaCl (2,2 кг) в воде (20 л), затем полученную двухфазную смесь удаляли из сосуда и фильтровали обратно через встроенный фильтр 5 мкм. Профильтрованную смесь взбалтывали при 50-53°C в течение 10 мин, а затем нижний слой удаляли после осаждения. Затем добавляли MeOH (22 л) и раствор водн. NaOH (3,3 кг, 50 вес.%, 41 моль) в воде (18 л) и полученную двухфазную смесь взбалтывали при 55°C в течение 3 ч. После отстаивания слои отбирали в отдельные контейнеры. Нижний слой (содержащий продукт) затем возвращали в реактор и взбалтывали при 55°C. Затем постепенно добавляли раствор уксусной кислоты (4,6 кг, 77 моль) в воде (4,4 л) в течение 25 мин с последующим добавлением центров кристаллизации 3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,02 кг, 0,04 моль). Смесь выдерживали при 49-56°C в течение 2 ч, охлаждали до 20°C в течение 2 ч и затем выдерживали при 20°C в течение 13 ч. Полученную взвесь фильтровали под вытяжкой. Воду (11 л) применяли для промывки реактора и осадка на фильтре, который затем частично высушивали на фильтре, продолжая применение вытяжки в течение 6 ч при температуре окружающей среды, и полностью высушивали в вакуумной печи при 40°C с получением (±)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (промежуточного соединения 6, 3,78 кг, 99,0 вес.%, 86%); масса/заряд (ES+), [M+H]⁺=526. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 2,01 (s, 3H), 2,50-2,57 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,08 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 6,64-6,69 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 12,71 (bs, 1H).

Промежуточное соединение 7: соль (R_a)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты - (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин (1:1)

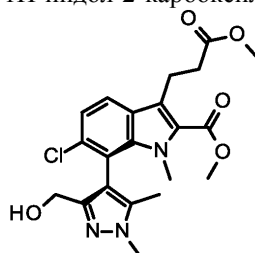


Добавляли NaOH (50 вес.% в воде, 0,95 л, 18 моль) с последующей промывкой этанолом (1,8 л) к перемешиваемой взвеси (±)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (промежуточного соединения 6, 9,38 кг, 97,5 вес.%, 17,4 моль), и (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин гидрохлорида (2,48 кг, 91 вес.%, 11,1 моль) в воде (7,4 кг), и этанола (64 л) при 20°C. При нагревании полученного раствора до 78°C началась самопроизвольная кристаллизация продукта (при 41°C или ниже). После нагревания до 78°C выполняли три цикла охлаждения суспензии до 63°C в течение 1,3 ч, нагревания до 78°C в течение 0,6 ч и выдерживания в течение 10 мин. Взвесь затем охлаждали до 63°C в течение 1,2 ч, затем до 20°C в течение 1,6 ч перед выдерживанием при 20°C в течение ночи, а затем фильтровали под вытяжкой. Применяли этанол (18 л) для промывки реактора и осадка на фильтре. После тщательного смачивания осадок на фильтре возвращали в реактор. (Данное твердое вещество, как правило, характеризуется содержанием примерно 92% е.е. желаемой ди-кислоты). Загружали воду (7,3 л) и этанол (66 л), и содержимое реактора нагревали при перемешивании до 78°C. Полученную взвесь охлаждали до 63°C в течение 1,3 ч, затем до

20°C в течение 1,6 ч перед выдерживанием при 20°C в течение ночи, а затем фильтровали под вытяжкой. Применяли этанол (18 л) для промывки реактора и осадка на фильтре. Осадок на фильтре высушивали при 40°C в вакуумной печи с получением соли (R_a)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты - (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин (1:1) (промежуточного соединения 7, 5,23 кг, 97,5 вес.%, 99,0% е.е., 7,36 моль) при выходе 42,3%; масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=526 (кислота), 167 (амин). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 1,49 (d, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,11 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,66 (q, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 6,75-6,80 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 9,16 (bs, 3H).

Описание метода анализа с помощью HPLC с хиральной чистотой: колонка = Chiralpak AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура = 25°C; подвижная фаза = 70:30 гексан:этанол, содержащий 0,2% TFA по объему, поток 1,0 мл/мин; обнаружение с помощью УФ при 254 нм; ввод, объем = 10 мкл (это может быть отрегулировано для достижения подходящего предела обнаружения); время удерживания 4,8 и 13,7 мин для R_a- и S_a-энантиомеров соответственно.

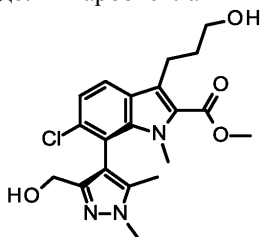
Промежуточное соединение 8: (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат



Хлористоводородную кислоту (37 вес.%, 0,77 л, 9,2 моль) добавляли к перемешиваемой взвеси соли (R_a)-3-(2-карбоксиэтил)-6-хлор-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты - (1R)-1-(2-нитрофенил)этанамин (1:1) (промежуточное соединение 7, 5,23 кг, 97,5 вес.%, 7,36 моль) в THF (20,5 л) и воды (20,5 л) при 45°C. Через 5 мин добавляли толуол (41 л) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Нижний слой удаляли и верхний слой разбавляли с помощью толуола (20,5 л) и концентрировали посредством отгонки растворителя (60 л) при пониженном давлении (590 мбар) при 48-92°C. Добавляли DMF-DMA (3,45 л, 25,8 моль) к полученной смеси при 90°C с получением раствора, который нагревали с обратным холодильником, выдерживали с обратным холодильником (98°C) в течение 8 ч, затем охлаждали и выдерживали при 49°C в течение 16 ч.

Добавляли DMF-DMA (1,0 л, 7,5 моль) и смесь нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение дополнительных 3,6 ч перед охлаждением до 50°C. Добавляли воду (12,7 л) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Нижний слой удаляли. Добавляли MeOH (20 л) к верхнему слою с последующим постепенным добавлением в течение 10 мин ацетилхлорида (2,15 л, 29,9 моль) к перемешиваемому раствору. Раствор нагревали при 60°C в течение 21 ч, затем переносили в контейнеры. Толуол (10 л) и K₂CO₃ (2,56 кг, 18,4 моль) в воде (20,5 л) загружали в пустой реактор и смесь нагревали до 55°C. Раствор с завершенной реакцией затем постепенно добавляли обратно в реактор в течение 20 мин с последующей промывкой толуолом (10 л). Перемешивание прекращали через дополнительные 10 мин при 55°C, а затем нижний слой удаляли после осаждения. Верхний слой концентрировали посредством отгонки растворителя (21 л) при пониженном давлении (540 мбар) при 55-93°C. Раствор разбавляли с помощью гептана (10 л) при 50°C и затем вводили затравочные ядра с помощью (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (16 г, 0,037 моль). После обеспечения установления кристаллизации в течение 1 ч при 50°C постепенно добавляли большее количество гептана (20 л) в течение 1 ч. Взвесью затем охлаждали до 20°C в течение 2 ч и перемешивали в течение 65 ч перед тем, как ее фильтровали под вытяжкой. Осадок на фильтре промывали с помощью гептана (10 л) и затем высушивали при 40°C в вакуумной печи с получением (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 8, 2,85 кг, 98 вес.%, 87%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=434. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 1,95 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 2H), 3,17-3,33 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,72 (d, 1H).

Промежуточное соединение 9: (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат

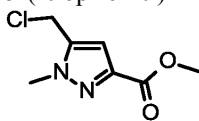


Растворяли (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 8, 2,25 кг, 98 вес.%, 5,08 моль) в THF (13,3 л) и полученный раствор охлаждали до -45°C. Затем добавляли DIBАН (20,3 вес.% в гексане; 11,0 кг, 15,7 моль) в течение 1,1 ч при температуре -41°C или ниже. Реакционную смесь выдерживали при примерно -45°C в течение дополнительных 4,4 ч, во время которых добавляли три дополнительные порции DIBАН (20,3 вес.% в гексане; 1,32, 0,25 и 0,07 кг; 1,88, 0,36 и 0,10 моль) добавляли через 1,4, 2,8 и 3,7 ч. Затем к реакционной смеси добавляли IPA (2,2 л, 29 моль) перед нагреванием до 20°C в течение 2 ч и выдерживанием при данной температуре в течение 2,5 ч.

В то же время в другой реактор загружали тетрагидрат тартрата натрия-калия (6,47 кг, 22,9 моль) и воду (22 л). Через несколько минут взбалтывания при 20°C образовывался раствор, а затем добавляли изопропилацетат (22 л). Полученную двухфазную смесь нагревали до 50°C.

Реакционную смесь для восстановления сложного эфира переносили в интенсивно перемешиваемую водную смесь тартрата и изопропилацетата при 50°C в течение 20 мин с последующей промывкой THF (1,5 л). Интенсивное перемешивание при 50°C продолжали в течение 1,9 ч. Нижний слой удаляли. Верхний слой промывали водой (4,45 л), затем удаляли и фильтровали обратно в реактор через встроенный фильтр с размером 5 мкм с последующей поточной промывкой изопропилацетатом (1,1 л). Раствор концентрировали путем отгонки растворителя (32 л) при 58-74°C (атмосферное давление), затем охлаждали до 20°C. Раствор переносили в сосуд меньшего размера с последующей поточной промывкой изопропилацетатом (1,1 л) и затем дополнительно концентрировали (до примерно 9 л) путем отгонки растворителя (15 л) при 73-85°C (атмосферное давление). Перемешиваемый раствор затем охлаждали до 70°C, вводили затравку с помощью (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (2 г, 97,9 вес.%, 5 ммоль), охлаждали до 20°C в течение 1 ч и выдерживали при 20°C в течение 24 ч. Полученную взвесь фильтровали под вытяжкой. Осадок на фильтре промывали с помощью изопропилацетата (2,2 л) и затем высушивали при 40°C в вакуумной печи с получением (R_a)-метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 9, 1,76 кг, 98,0 вес.%, 84%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=406. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 1,68-1,77 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,48 (t, 1H), 4,71 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).

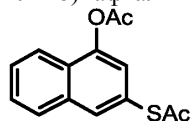
Промежуточное соединение 10: метил-5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат



Карбонат натрия (2,14 кг, 20,2 моль) добавляли к перемешиваемому раствору диметил-1-метил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилата (7,95 кг, 40,1 моль) в MeOH (80 л) при 20±5°C. Взвесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 2-метил-THF (16 л) и затем фильтраты возвращали в реактор с последующим добавлением 2-метил-THF (24 л). Раствор охлаждали до 15±3°C и загружали борогидрид натрия (3,05 г, 80,7 моль) десятью порциями при 15±3°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 18±3°C после добавления NaBH₄. Затем ее гасили с помощью постепенного добавления ацетона (16,4 кг, 283 моль) при 18±3°C, затем перемешивали в течение 1 ч при 20±5°C. Затем медленно добавляли водн. HCl (37 вес.%, ~8,6 кг, 87 моль), поддерживая температуру ниже 30°C, с регулированием pH до 2-3, затем смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем медленно добавляли насыщенный водн. Na₂CO₃ (~4 л) с регулированием pH до 5-6, затем смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DCM (16 л). Фильтраты концентрировали до примерно 20 л путем перегонки при пониженном давлении, не нагревая выше 40°C, затем разбавляли с помощью DCM (40 л) и концентрировали снова путем отгонки растворителя (прибл. 40 л) при пониженном давлении. Загружали DCM (80 л) и очищенную воду (32 л), и полученную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 10 мин. Нижнюю (органическую) фазу собирали, а верхнюю (водную) фазу экстрагировали четыре раза с помощью большого количества DCM (40 л на порцию). Объединенные органические фазы концентрировали до примерно 20 л путем вакуумной перегонки при температуре

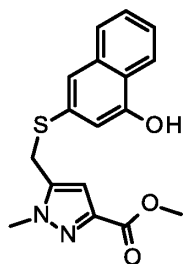
ниже 40°C. Добавляли DCM (80 л) и раствор концентрировали снова путем отгонки растворителя (прибл. 40 л). Полученный раствор метил-5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата затем разбавляли DCM (80 л) и охлаждали до 10±5°C, после чего постепенно добавляли тионилхлорид (4,80 кг, 40,4 моль) при поддержании температуры ниже 15°C. Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при 20±5°C. Смесь концентрировали до не более чем 20 л с помощью вакуумной перегонки при температуре ниже 40°C, затем добавляли DCM (64 л) и очищенную воду (80 л). После разделения фаз нижнюю (органическую) фазу дважды промывали с помощью водн. Na₂CO₃ (9 вес.%, 80 л на порцию) и затем с помощью очищенной воды (80 л). Промытую органическую фазу концентрировали до примерно 14 л с помощью вакуумной перегонки при температуре ниже 40°C. Затем выполняли два цикла медленного добавления гептана (40 л), а потом вакуумной перегонки до примерно 24 л при температуре ниже 45°C. Медленно добавляли большее количество гептана (40 л) и полученную взвесь перемешивали при 20±5°C в течение по меньшей мере 0,5 ч перед фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью гептана (8,0 л) и затем высушивали при 45°C в вакуумной печи с получением метил-5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соединения 10, 4,87 кг, 64%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=189. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) δ 3,91 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,82 (s, 1H).

Промежуточное соединение 11: 3-(ацетилтио)нафталин-1-илацетат



Перемешиваемую смесь MeCN (102 л), натрия 4-гидроксинафталин-2-сульфоната (17,00 кг, 69,05 моль), трифенилфосфина (65,1 кг, 248 моль) и йода (14,0 кг, 55,2 моль) нагревали при 80±5°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали и перемешивали при 0±5°C в течение по меньшей мере 2 ч. Лишние твердые вещества отфильтровывали с получением неочищенного 3-меркаптонафталин-1-ола, растворенного в фильтрах (также содержащего большое количество трифенилфосфиноксида), который повторно загружали в реактор с последующим добавлением DMAP (0,84 кг, 6,9 моль). Постепенно добавляли триэтиламин (21,0 кг, 207 моль) и затем уксусный ангидрид (17,6 кг, 173 моль) при поддержании температуры ниже 25°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 15-20°C, затем перегоняли при пониженном давлении до объема менее 85 л, не нагревая выше 45°C. Добавляли DCM (85 л) и затем перегоняли смесь при пониженном давлении до объема менее 85 л, не нагревая выше 40°C. Добавляли большее количество DCM (170 л) и затем смесь промывали с помощью воды (170 л) с последующим добавлением водн. NaCl (17 вес.%, 170 л). Нижнюю органическую фазу перегоняли при пониженном давлении до объема менее 51 л, не нагревая выше 40°C. Затем выполняли три цикла разбавления раствора с помощью MeOH (85 л) и перегонки при пониженном давлении до объема менее 51 л при температуре ниже 40°C с получением метанольного раствора неочищенного 3-(ацетилтио)-нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 11, 40,9 кг, 31,3 вес.%, 49,2 моль) с выходом 71%. Раствор, который также содержит большое количество трифенилфосфиноксида, применяли непосредственно при получении промежуточного соединения 12.

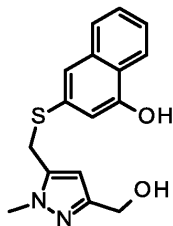
Промежуточное соединение 12: метил-5-(((4-гидроксинафталин-2-ил)тио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат



3-(Ацетилтио)нафталин-1-илацетат (промежуточное соединение 11, 40,9 кг, 31,3 вес.% в метаноле, 49,2 моль), метанол (64 л) и K₂CO₃ (13,6 кг, 98,4 моль) перемешивали при 15-20°C. Добавляли порциями метил-5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (промежуточное соединение 10, 7,40 кг, 39,2 моль) при поддержании температуры ниже 25°C. Затем взвесь перемешивали в течение 2 ч при 20-25°C. При HPLC-анализе загружали четыре дополнительные порции метил-5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соединения 10, 0,46 кг, 2,4 моль на порцию), перемешивали в течение 1 ч при 20-25°C после добавления каждой порции. Постепенно добавляли очищенную воду (109 л) при 15-20°C, полученную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч, затем обеспечивали осаждение в течение по меньшей мере 3 ч. Жидкости удаляли через трубку, оставляя осажденные липкие твердые вещества в реакторе, в который затем добавляли этанол (25,5 л). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч при 15±5°C перед фильтрованием полученной взвеси. Осадок на фильтре промывали с помощью этанола (6,4 л), затем высушивали при 45±5°C в вакуумной печи с получением метил-5-(((4-гидроксинафталин-2-ил)тио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточного соедине-

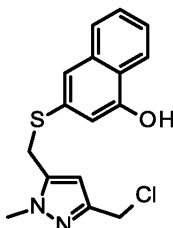
ния 12, 13,05 кг, 99,3 вес.%, 81%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=329. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) δ 3,72 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 10,55 (bs, 1H).

Промежуточное соединение 13: 3-(((3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ол



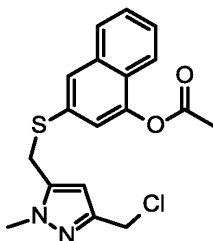
Метил-5-(((4-гидроксинафталин-2-ил)тио)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (промежуточное соединение 12, 12,7 кг, 99,3 вес.%, 38,4 моль) растворяли в THF (254 л) при 30±5°C, а затем раствор охлаждали до 15±5°C. Медленно добавляли DIBAH (1 М в гексане, 155 л, 155 моль), поддерживая температуру при 15±5°C. Смесь затем перемешивали в течение 0,5 ч при 20±5°C, анализировали с помощью HPLC и затем постепенно переносили в водную хлористоводородную кислоту (4 М, 114 л, 456 моль) при 5-20°C. Двухфазную смесь подвергали вакуумной перегонке при температуре менее 40°C до объема не более примерно 120 л. Полученную взвесь охлаждали до 15±5°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью очищенной воды (25 л) и затем повторно загружали в реактор вместе с DCM (57 л) и THF (6,4 л). После перемешивания смеси в течение по меньшей мере 10 ч при 20±5°C ее фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью DCM (25 л) и затем высушивали в вакуумной печи при 45±5°C с получением 3-(((3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 13, 10,45 кг, 95,5 вес.%, 87%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=301. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 3,77 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,87 (bs, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H), 10,34 (s, 1H).

Промежуточное соединение 14: 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ол



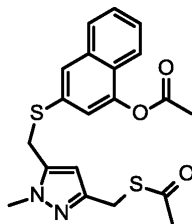
Постепенно добавляли метансульфонилхлорид (6,28 кг, 54,8 моль) к перемешиваемой смеси 3-(((3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 13, 10,30 кг, 95,5 вес.%, 32,7 моль), безводного хлорида лития (2,91 кг, 68,6 моль) и DMF (51,5 л) при поддержании температуры ниже 10°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 15-20°C. Затем добавляли EtOAc (155 л) с последующим добавлением очищенной воды (155 л), а смесь интенсивно перемешивали. Нижний слой удаляли и верхний слой промывали дважды с помощью водн. NaCl (17 вес.%; 155 л на порцию). Верхний слой затем подвергали вакуумной перегонке до объема менее 50 л при температуре менее 35°C. Затем медленно добавляли гептан (155 л) при 30±5°C перед охлаждением смеси до 0-5°C. После перемешивания взвеси в течение по меньшей мере 1 ч ее фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью гептана (10,3 л) и затем высушивали при 30-35°C в вакуумной печи с получением 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 14, 9,72 кг, 95,3 вес.%, 89%); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=319. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) δ 3,80 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,52 (bs, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H).

Промежуточное соединение 15: 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетат



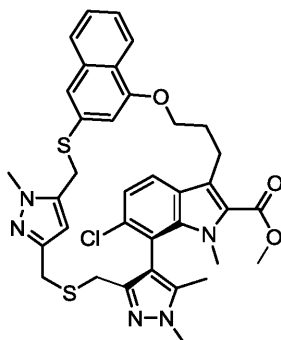
К перемешиваемой смеси 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-ола (промежуточного соединения 14, 9,51 кг, 95,3 вес.%, 28,4 моль), DMAP (360 г, 2,95 моль) и MeCN (95 л) постепенно добавляли уксусный ангидрид (3,65 кг, 35,8 моль) при поддержании температуры ниже 25°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 15-20°C. Затем добавляли EtOAc (95 л) с последующим добавлением водн. NaCl (10 вес.%, 95 л). Нижний слой удаляли после тщательного перемешивания. Верхний слой промывали с помощью двух дополнительных порций водн. NaCl (10 вес.%, 95 л на порцию), а затем выполняли три цикла вакуумной перегонки при температуре менее 40°C до объема менее 29 л, а затем добавления МТВЕ (95 л). Смесь подвергали вакуумной перегонке при температуре менее 40°C до объема менее 48 л, перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч при приблизительно 20°C, затем охлаждали до 0-5°C. Медленно добавляли гептан (95 л) и взвесь перемешивали при 0-5°C в течение по меньшей мере 1 ч перед фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью гептана (17 л) и затем высушивали при 35-40°C в вакуумной печи с получением 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 15, 8,67 кг, 96,1 вес.%, 81%); масса/заряд (ES+), [M+H]⁺=361. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) δ 2,46 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,65-7,67 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H).

Промежуточное соединение 16: 3-(((3-((ацетилтио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетат



Калия тиаоацетат (4,15 кг, 36,3 моль) добавляли к смеси 3-(((3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 15, 8,62 кг, 96,1 вес.%, 23,0 моль) и MeCN (86 л) при поддержании температуры ниже 25°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 15-20°C. Затем добавляли EtOAc (86 л) с последующим добавлением воды (86 л). Нижний слой удаляли после тщательного перемешивания. Верхний слой промывали с помощью двух порций водн. NaCl (15 вес.%, 86 л на порцию) и затем выполняли четыре цикла вакуумной перегонки при температуре менее 40°C до объема менее 29 л, а затем добавления МТВЕ (86 л ×3 и 60 л на последний цикл). Смесь перемешивали при 30-35°C в течение по меньшей мере 1 ч, охлаждали и затем перемешивали при температуре менее 10°C в течение по меньшей мере 1 ч, затем медленно добавляли гептан (86 л). Взвесь охлаждали и выдерживали при 0-5°C в течение по меньшей мере 1 ч перед фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью гептана (17 л) и затем высушивали при 35-40°C в вакуумной печи с получением 3-(((3-((ацетилтио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 16, 8,44 кг, 97 вес.%, 89%); масса/заряд (ES+), [M+H]⁺=401. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27°C) δ 2,28 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (ddd, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).

Промежуточное соединение 17: (R_a)-(+)-метил 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,4}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилат

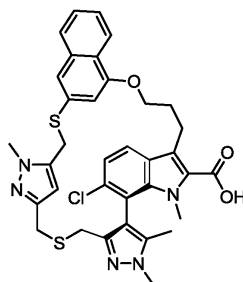


Раствор метансульфонового ангидрида (1,20 кг, 6,89 моль) в MeCN (2,5 л) добавляли к раствору (R_a)-метил 6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 9, 1,19 кг, 97,6 вес.%, 2,86 моль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,5 л, 8,6 моль) в THF (8,7 л) в течение 15 мин при 0-30°C с последующей поточной промывкой MeCN (0,3 л). Полученный раствор взбалтывали при 20°C в течение 5 ч перед охлаждением до примерно -5°C. В то же время получали раствор LiI (1,53 кг, 11,4 моль) путем добавления его порциями (0,25 кг на порцию) к MeCN (13 л) при температуре менее 30°C. Раствор LiI постепенно добавляли к реакционной смеси для мезилирования в течение 20 мин при примерно -5°C с последующей поточной промывкой MeCN (1,2 л). Полученную взвесь нагревали до 5°C и перемешивали при такой температуре в течение 5 ч перед охлаждением до приблизительно -15°C и удерживали в течение 16 ч. Последовательно добавляли толуол (5,8 л), воду (11,6 л) и затем раствор хлористоводородной кислоты (37 вес.%, 0,23 л, 2,8 моль) в воде (1,1 л) с последующей поточной промывкой водой (0,12 л). Температура реакционной смеси оставалась на уровне или ниже -9°C на протяжении всех добавлений. Нижний слой удаляли и к верхнему слою добавляли воду (11,6 л), а полученную смесь перемешивали и нагревали до 0°C. Нижний слой удаляли, а верхний слой дважды промывали водой (11,6 л на промывку) при примерно 0°C, тщательно перемешивая перед осаждением и каждый раз удаляя нижний слой. Промытый раствор, оставшийся в реакторе, затем концентрировали путем отгонки растворителя (8 л) при пониженном давлении (от 210 до 250 мбар, от 30 до 52°C), перед разбавлением MeCN (2,9 л) и кипячением с обратным холодильником в течение 30 мин при 500 мбар, чтобы полностью дегазировать раствор. Затем его охлаждали и выдерживали при 0°C в течение 69 ч (в течение выходных дней) перед повторением нагревания с обратным холодильником при пониженном давлении в атмосфере азота в случае попадания воздуха во время длительного выдерживания. Данный раствор метил-6-хлор-7-[3-(йодметил)-1,5-диметилпиразол-4-ил]-1-метил-3-(3-метилсульфонилоксипропил)индол-2-карбоксилата затем охлаждали до -14°C.

Параллельно смесь 3-(((3-((ацетилтио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-илацетата (промежуточного соединения 16, 1,40 кг, 97,8 вес.%, 3,42 моль) и MeOH (7,25 л) нагревали с обратным холодильником и выдерживали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 30 мин перед охлаждением до 0°C. Затем постепенно добавляли метанольный метоксид натрия (25 вес.%, 1,6 л, 7,0 моль) в течение 10 мин перед нагреванием полученного раствора до 20°C и выдерживанием его в течение 1,7 ч. Порцию данного раствора (прим. 0,35 М; 6,6 л, прим. 2,3 моль) постепенно добавляли к раствору метил-6-хлор-7-[3-(йодметил)-1,5-диметилпиразол-4-ил]-1-метил-3-(3-метилсульфонил оксипропил)индол-2-карбоксилата из вышеуказанного при примерно -15°C в течение 20 мин. Полученную смесь выдерживали при -10°C в течение 1,4 ч. Другую порцию раствора динатрия 3-(((1-метил-3-(сульфидометил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)тио)нафталин-1-олата (прим. 0,35 М; 1,5 л, прим. 0,53 моль) добавляли перед выдерживанием реакционной смеси при -10°C в течение 18 ч. Смесь нагревали до 20°C и удаляли из реакционного сосуда с последующей промывкой с помощью MeOH (0,6 л). Загружали DMSO и нагревали его при перемешивании до 100°C. Затем раствор промежуточного соединения (прим. 15 л) закачивали обратно в реактор в течение 2,8 ч при 100°C с последующей промывкой DMSO (0,6 л). После выдерживания реакционной смеси при 100°C в течение 0,8 ч и затем охлаждения его до температуры менее 60°C добавляли толуол (29 л) и воду (5,8 л). Температуру смеси регулировали до 50°C и затем добавляли смесь водн. NaOH (50 вес.%, 160 г, 2,02 моль) и воды (0,9 л) с последующей промывкой водой (0,12 л). Через 10 мин. нижний слой удаляли. Верхний слой промывали с помощью раствора NaCl (1,74 кг) в воде (18,6 л) при 53°C и затем концентрировали путем отгонки растворителя (6 л) при 160 мбар и температуре рубашки 85°C с получением толуольного раствора неочищенного продукта (19,2 кг, 6,1 вес.%, 1,7 моль). Его объединяли с другим таким раствором (18,6 кг, 5,7 вес.%, 1,5 моль), полученным из (R_a)-метил 6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточного соединения 9, 1,19 кг, 98,0 вес.%, 2,87 моль) в соответствии с такой же процедурой. Объединенный раствор очищали порциями (0,84 л на порцию, 51 порция) с помощью хроматографии на сжатой колонке (диаметр 20 см × длина 22 см, от Kromasil® с диоксидом кремния (3,0 кг, размер частиц 10 мкм, размер пор 60 Å), элюирование с помощью смеси толуола

и этанола (примерное соотношение объемов: 93% толуол:7% этанол). Фракции продукта выпаривали при пониженном давлении при 50°C в двух частях до прекращения перегонки с получением продукта (91 г и 2,40 кг) в виде пены. Партии растворяли в DMSO (148 г и 3,22 кг) с получением растворов в DMSO (R_a)-(+)-метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилата (промежуточного соединения 17, 239 г, 32,2 вес.%, 0,112 моль и 5,63 кг, 37,9 вес.%, 3,11 моль) с объединенным 56% выходом; масса/заряд (ES^+), $[M+H]^+=686$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 27°C) δ 1,97 (s, 3H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,89 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (td, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H).

Соединение 1: (R_a)-(+)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота



Загружали (R_a)-(+)-метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилат (промежуточное соединение 17, 37,9 вес.% в DMSO, содержащее DMSO 57,3 вес.%; 2,81 кг, 1,55 моль), DMSO (2,81 кг) и этанол (1,68 кг) в 20 л реактор и раствор нагревали с перемешиванием до 50°C. Затем добавляли NaOH (50 вес.% в воде; 186 г, 2,33 моль) с последующей поточной промывкой водой (267 мл). Через 1,5 ч добавляли уксусную кислоту (267 мл, 4,66 моль). Затем добавляли водный этанол (34,5 вес.%; 3,0 л) с последующим добавлением ядер кристаллизации формы А моногидрата (R_a)-(+)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (0,8 г, 0,001 моль). Смесь взбалтывали при 50°C в течение 4,5 ч, затем постепенно добавляли еще две порции (4,2 и 1,3 л) водного этанола (34,5 вес.%) (в течение 4,1 и 0,7 ч, соответственно). Взвесь охлаждали до 20°C в течение 2 ч и выдерживали при 20°C в течение 17 ч. Взвесь фильтровали под вытяжкой и осадок на фильтре промывали дважды с помощью водного этанола (34,5 вес.%; 2,7 л на промывку) перед высушиванием при 40°C в вакуумной печи с получением формы А моногидрата (R_a)-(+)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (соединения 1, 1,01 кг, 99,4 вес.%, $\geq 99,9\%$ е.е., 94%); масса/заряд (ES^+), $[M+H]^+=672$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 27°C) δ 1,96 (s, 3H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,88 (d, 1H), 3,06 (ddd, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (td, 1H), 4,09 (td, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 13,36 (bs, 1H).

Детали способа анализа HPLC хиральной чистоты: колонка = ChiralPak IE-3, 3 мкм 4,6×250 мм; температура = 40°C; подвижная фаза = 50:50 этанол:гексан, содержащая по объему 0,1% TFA, поток 0,8 мл/мин.; обнаружение с помощью УФ при 305 нм; ввод, объем = 10 мкл (это можно регулировать для достижения подходящего предела обнаружения); время выдерживания 8,5 и 11,5 мин для R_a - и S_a -энантиомеров, соответственно.

XRPD формы А показана на фиг. 1, и результаты приведены в виде таблицы ниже (табл. 1).

Таблица 2. Пики XRPD для формы А.

Угол ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	Интенсивность (%)
18,2	100,0
12,5	87,7
14,4	82,7
8,4	75,8
17,2	70,4
26,8	64,4
10,7	59,0
27,7	55,9
30,2	45,6
23,0	42,0
20,5	40,5
19,2	39,4
7,0	35,9
25,0	35,3
17,6	34,5
23,7	34,4
19,8	33,4
24,5	31,8
22,0	30,9
20,9	30,8
24,2	28,8
37,6	27,1
31,5	26,9
22,3	26,5
13,9	25,3
13,7	23,9
29,0	23,9
34,5	22,9
26,3	21,3
13,1	20,8
29,4	20,7
15,6	19,8
36,9	17,9
15,1	17,9
36,4	16,7
32,8	16,6
38,2	16,2
28,6	16,1
35,5	14,9

Результаты DSC-анализа указывали на то, что форма А характеризуется эндотермическим явлением десольватации с началом при приблизительно 121°C и пиком при приблизительно 158°C с последующим эндотермическим явлением плавления/разложения с началом при приблизительно 181°C и пиком при приблизительно 194°C. Результаты TGA указывали на то, что форма А характеризуется потерей массы приблизительно 4,0% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 160°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA формы А показана на фиг. 2.

Анализ структуры монокристалла подтвердил, что форма А представляет собой моногидратную форму. Кристаллографические данные: моноклиническая пространственная группа P2(1), размеры элементарной ячейки: $a=13.83(3)$ Å, $b=7.578(14)$ Å, $c=33.57(6)$ Å, $\beta=90.23(2)^\circ$, $V=3518(12)$ Å³.

Анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD)

XRPD-анализ проводили с применением дифрактометра Bruker D4, который является коммерчески доступным от Bruker AXS IncTM (Мэдисон, штат Висконсин). XRPD-спектры получали путем установки образца (примерно 20 мг) вещества для анализа на пластинчатый держатель из монокристалла кремния (например, кремниевый держатель образцов для рентгеновской дифракции с нулевым фоновым значением Bruker) и распределения образца в виде тонкого слоя с помощью предметного стекла. Образец вращали со скоростью 30 оборотов в минуту (для улучшения статистики подсчета) и облучали рентгеновским излучением, генерируемым медной длинной острофокусной трубкой, эксплуатируемой при 40 кВ и 40 мА с длиной волны 1,5406 ангстрема (т.е. приблизительно 1,54 ангстрема). Образец экспонировали в течение 1 с с приращением в 0,02° угла 2-тета (режим непрерывного сканирования) в диапазоне от 2 до 40° угла 2-тета в режиме тета-тета. Время анализа составляло 31 мин и 41 с.

Значения угла 2θ XRPD могут изменяться в приемлемом диапазоне, например, в диапазоне $\pm 0,2^\circ$, и такие значения интенсивности XRPD могут изменяться при измерении по сути той же кристаллической формы по целому ряду причин, в том числе, например, предпочтительной ориентации. Принципы XRPD описаны в публикациях, таких как, например, Giacobozzo, C. et al. (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; и Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York.

DSC-анализ

DSC-анализ проводили на образцах, полученных в соответствии со стандартными способами с применением DSC-калориметра Q SERIESTM Q1000, доступного от TA INSTRUMENTS® (Нью-Касл, штат Делавер). Образец (примерно 2 мг) взвешивали в алюминиевом тигле для образцов и переносили в DSC.

Устройство продували азотом со скоростью 50 мл/мин и данные собирали в диапазоне от 22 до 300°C с применением скорости динамического нагревания приблизительно 10°C/мин. Тепловые данные анализировали с применением стандартного программного обеспечения, например, Universal V.4.5A от TA INSTRUMENTS®.

Термогравиметрический анализ (TGA)

TGA проводили на образцах, полученных в соответствии со стандартными способами, с применением термогравиметрического анализатора Q SERIESTM Q5000, доступного от TA Instruments INSTRUMENTS® (Нью-Касл, штата Делавер). Образец (примерно 5 мг) помещали в алюминиевый тигель для образцов и переносили в печь для TGA. Устройство продували азотом со скоростью 50 мл/мин, и данные собирали в диапазоне от 25 до 300°C с применением скорости динамического нагревания 10°C/мин. Тепловые данные анализировали с применением стандартного программного обеспечения, например, Universal V.4.5A от TA INSTRUMENTS®.

Пример. Активность *in vitro* соединения 1

Анализ активности каспазы

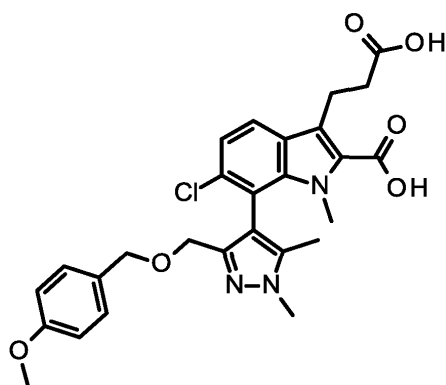
Он представляет собой клеточный анализ для измерения индукции апоптоза в клетках MOLP-8 (множественной миеломы), KMS-12-BM (множественной миеломы), MV4;11 (острого миелоидного лейкоза) и NCI-H23 (немелкоклеточного рака легкого) через 6 ч обработки помощью ингибиторов Mcl-1. В первый день 3000 (MOLP-8, KMS-12-BM, MV4; 11) или 1250 (NCI-H23) клеток/лунка высевали с 50 мкл питательной среды (IMDM + 10% FBS + 2 mM L- Glu для MV4; 11 и RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glu для всех остальных) на 384-луночных белых микропланшетах и инкубировали в течение ночи (37°C, 5% CO₂, 80% относительной влажности). На второй день клетки обрабатывали с помощью соединения I с применением акустического дозатора для жидкостей ECHO (10-точечное полулогарифмическое серийное разведение, высшее значение концентрации 31,5 мкМ, конечная концентрация DMSO 0,3%). Через 6 ч инкубации (37°C, 5% CO₂, 80% RH) в каждую лунку добавляли 25 мкл реагента Caspase-Glo 3/7 (Promega) и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин с защитой от попадания света. Люминесценцию регистрировали с применением ридера для микропланшетов Infinite M200 (Tecan) при значении времени интегрирования 100 мс. Рассчитанные значения EC₅₀ с применением программного обеспечения для анализа GeneData обобщены в табл. 2 ниже.

Таблица 2. Результаты
анализа in vitro активности каспазы.

Клеточная линия	Соединение I
	Активность каспазы, EC_{50} (нМ)
MOLP-8	30
KMS-12-BM	43
MV4;11	20
NCI-H23	193

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение



или его соль.

