

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191958 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.13

(22) Дата подачи заявки
2020.02.11

(51) Int. Cl. C07C 213/02 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
C07C 233/25 (2006.01)
C07C 217/84 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/804,391

(32) 2019.02.12

(33) US

(86) PCT/US2020/017777

(87) WO 2020/167855 2020.08.20

(71) Заявитель:
РАДИУС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Маркей Майкл (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В. (RU)

(57) Описаны способы получения и промежуточные соединения, пригодные для получения соединения 1, селективного модулятора/деградатора рецептора эстрогена альфа (ER α) (SERM/SERD), применимого для лечения ER+ раковых заболеваний, включая рак молочной железы.

A1

202191958

202191958

A1

СПОСОБЫ И СОЕДИНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Для настоящей заявки испрашивается приоритет согласно § 119(e) раздела 35 U.S.C. по предварительной заявке США 62/804,391, поданной 12 февраля 2019 года. Раскрытие данной предыдущей заявки считается частью раскрытия данной заявки и включено в данное описание посредством отсылки во все полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Описаны способы получения и промежуточные соединения, пригодные для получения Соединения 1, селективного модулятора/деструктора рецептора эстрогена альфа ($ER\alpha$) (selective estrogen receptor alpha ($ER\alpha$) modulator/degrader (SERM/SERD)), применимого для лечения $ER+$ раковых заболеваний, включая рак молочной железы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

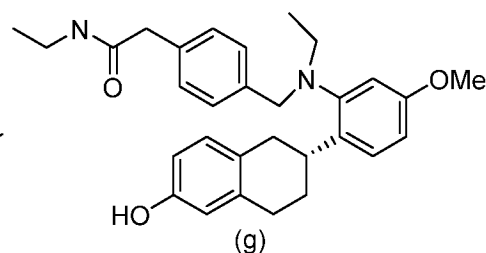
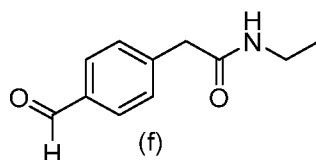
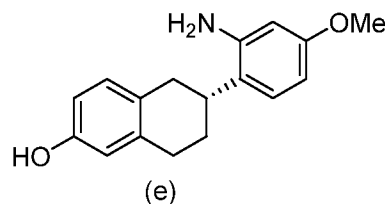
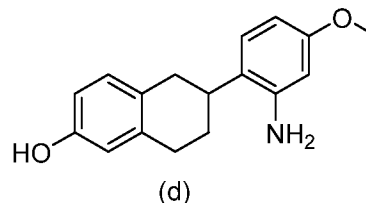
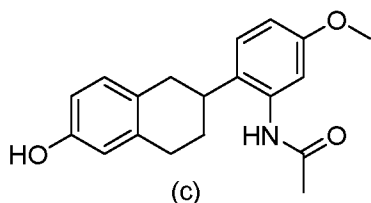
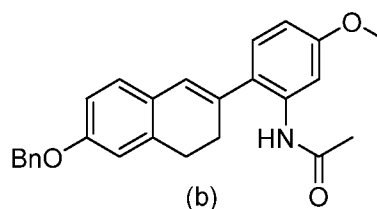
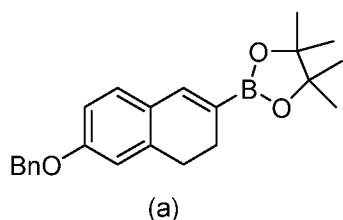
[0003] Рак молочной железы является второй по значимости причиной смерти среди женщин, связанной с онкологическими заболеваниями, при этом только в 2016 году в США было диагностировано 246660 новых случаев и 40450 смертей. Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, разделяемым на три подтипа в зависимости от экспрессии трех рецепторов: эстрогенового рецептора (ER), прогестеронового рецептора (PR) и рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (Her2). Сверхэкспрессия ER обнаруживается у многих пациентов с раком молочной железы. ER-положительный ($ER+$) рак молочной железы составляет две трети всех случаев рака молочной железы. Помимо рака молочной железы, эстроген и ER связаны, например, с раком яичников, раком толстой кишки, раком простаты и раком эндометрия.

[0004] Соединение 1 продемонстрировало, в качестве селективного модулятора/деструктора рецептора эстрогена альфа ($ER\alpha$) (SERM/SERD), многообещающую смешанную активность против $ER+$ рака молочной железы, действуя

как SERM при низких дозах и SERD при высоких дозах. В ответ на растущую потребность в Соединении 1 требуются более эффективные синтезы для обеспечения увеличения количества Соединения 1 для использования в дополнительных клинических исследованиях и потенциального будущего коммерческого применения.

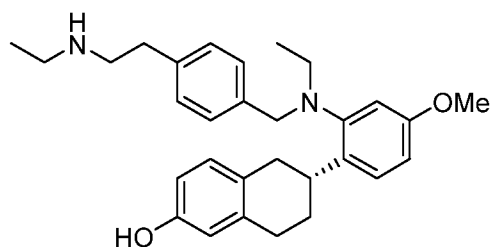
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых вариантах осуществления соединения (a)-(g) являются пригодными для получения селективного модулятора/деструктора эстрогенового рецептора, как описано в настоящем документе.



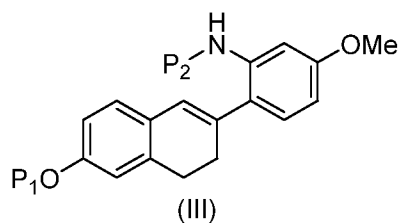
[0006] В некоторых аспектах соединения формулы (e) и (g) присутствуют с энантиомерным избытком >50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющее формулу (e) или (g), присутствует в энантиомерном избытке >50%.

[0007] В нескольких вариантах осуществления обеспечены способы, пригодные для получения промежуточных соединений и для получения Соединения 1.



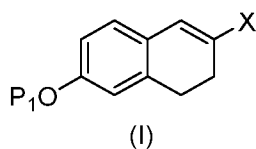
Соединение 1

[0008] В одном варианте осуществления обеспечен способ получения соединения формулы (III):



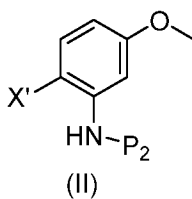
(III)

[0009] включающий реакцию соединения формулы (I):



(I)

[0010] с соединением формулы (II):



(II)

[0011] в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла;

[0012] где P₁ представляет собой H или защитную группу фенола, P₂ представляет собой H, Et или аминозащитную группу, X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение и X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную

группу, где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

[0013] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) P₁ представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅ алкил)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкил) или CH₂арил; P₂ представляет собой H, Et или аминокзащитную группу, выбранную из (C=O)-C₁-C₈ алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈ алкила, (C=O)-O-арила, (C=O)-O-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈ алкиларила и (C=O)-(CH₂)_n-C=O-; X представляет собой B(OR)₂, B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), Cl, Br, I, OSO₂CF₃ или OSO₂(арил); X' представляет собой B(OR)₂, B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), Cl, Br, I, OSO₂CF₃ или OSO₂(арил); каждый R независимо представляет собой H, C₁₋₃ алкил или арил; каждый R_a независимо представляет собой C₁₋₃ алкил или арил; и каждый n независимо представляет собой целое число 2 или 3, где, когда X представляет собой B(OR)₂ или B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-), X' представляет собой Cl, Br, I, OSO₂CF₃ или OSO₂(арил).

[0014] В родственных вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) P₁ представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил или CH₂арил; P₂ представляет собой H, Et или аминокзащитную группу, выбранную из (C=O)-C₁-C₈ алкила, (C=O)-арила или (C=O)-O-C₁-C₈ алкиларила; X представляет собой B(OR)₂ и B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-); X' представляет собой Cl, Br, I или OSO₂CF₃; R независимо представляет собой H, C₁₋₃ алкил или арил; каждый R_a независимо представляет собой C₁₋₃ алкил или арил; и n представляет собой целое число 2 или 3.

[0015] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) P₁ представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил или CH₂арил; P₂ представляет собой H, Et или аминокзащитную группу, выбранную из (C=O)-C₁-C₈ алкила, (C=O)-арила или (C=O)-O-C₁-C₈ алкила; X представляет собой B(OR)₂ и B(-O-(C(R_a)₂)_n-O-); X' представляет собой Cl, Br, I или OSO₂CF₃; R представляет собой H, R_a представляет собой CH₃, и n равно 2.

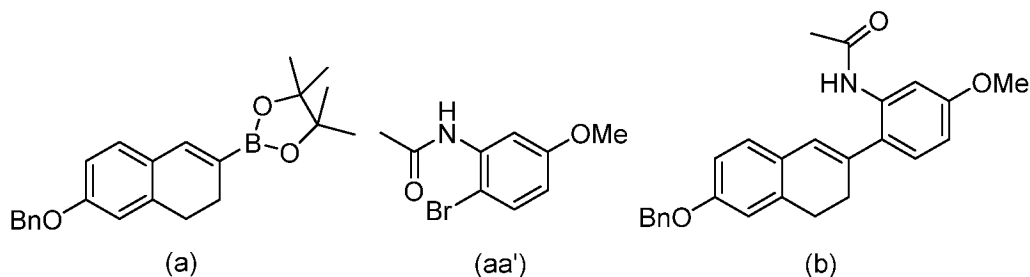
[0016] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) способ осуществляют в присутствии катализатора на основе переходного металла, причем указанный катализатор на основе переходного металла содержит Pd(II), Cu (0) или Pd (0), или любые их комбинации.

[0017] В родственных вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) указанный катализатор на основе переходного металла выбран из группы, состоящей из Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(Dba)₃, Cu(0) и Pd(PCy₃)₂ и любых их комбинаций.

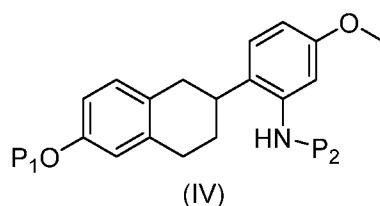
[0018] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) указанный способ осуществляют в присутствии неорганического или органического основания или любых их комбинаций.

[0019] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (III) указанный способ осуществляют в присутствии неорганического основания. В некоторых других вариантах осуществления неорганическое основание выбрано из NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃ и CsHCO₃. В другом варианте осуществления неорганическое основание представляет собой KHCO₃.

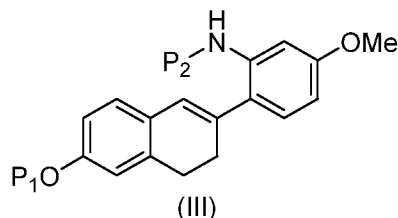
[0020] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) и (III) имеют структуры (a), (aa') и (b).



[0021] В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (IV):



[0022] включающий восстановление соединения формулы (III):



[0023] в присутствии восстановителя, при этом:

[0024] P₁ представляет собой H или защитную группу фенола и P₂ представляет собой H, Et или аминозащитную группу.

[0025] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), где восстановитель представляет собой H₂ в присутствии катализатора на основе переходного металла.

[0026] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), где катализатор на основе переходного металла содержит Pd(II).

[0027] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), где катализатор на основе переходного металла представляет собой Pd(OH)₂.

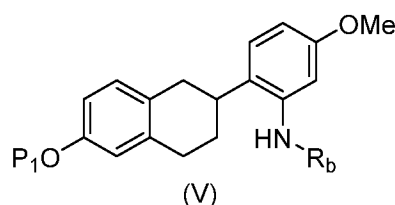
[0028] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P₁ представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅ алкил)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкил) или CH₂арил и P₂ представляет собой H, Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)-C₁-C₈ алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈ алкила, (C=O)-O-арила, (C=O)-O-гетероарила, (C=O)-O-C₁-C₈ алкиларила и (C=O)-(CH₂)_n-C=O).

[0029] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P_1 представляет собой H, $(C=O)-C_1-C_8$ алкил или CH_2 арил; P_2 представляет собой Et или аминокзащитную группу, выбранную из $(C=O)-C_1-C_8$ алкила, $(C=O)$ -арила и $(C=O)-O-C_1-C_8$ алкила.

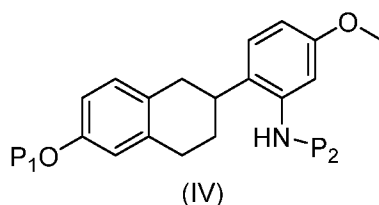
[0030] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P_1 представляет собой CH_2Ph и P_2 представляет собой $(C=O)-CH_3$.

[0031] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (IV), в котором P_1 представляет собой H и P_2 представляет собой $(C=O)-CH_3$.

[0032] В некоторых аспектах обеспечен способ получения соединения формулы (V):



[0033] включающий реакцию соединения формулы (IV):



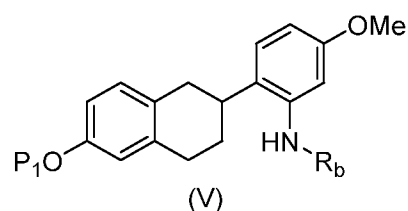
[0034] с кислотой, основанием, нуклеофилом или восстановителем, где:

[0035] P_1 представляет собой H или защитную группу фенола, P_2 представляет собой аминокзащитную группу и R_b представляет собой H или Et.

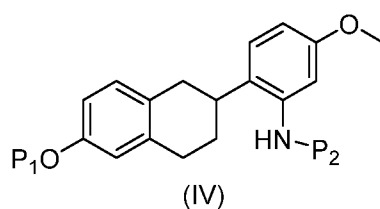
[0036] В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором P_2 представляет собой $(C=O)-CH_3$ и R_b представляет собой Et, и где соединение формулы (IV) обрабатывают гидридсодержащим восстановителем. В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой неорганический восстановитель. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой восстановитель, содержащий неорганический

гидрид. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель содержит бор или алюминий. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой гидрид бора или алюминия, содержащий натрий, литий или калий. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , AlHCl_2 , NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , LiEt_3BH , BH_3 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OBH}_3\text{Na}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2/(\text{EtO})_3\text{SiH}$, Mg/TiCl_4 , (HBpin) /трис(4,4-диметил-2-оксазолинил) фенилборат MgMe или их комбинации.

[0037] В некоторых аспектах обеспечен способ получения соединения формулы (V):



[0038] включающий реакцию взаимодействия соединения формулы (IV):



[0039] с кислотой, основанием, нуклеофилом или восстановителем, где:

[0040] P_1 представляет собой H или защитную группу фенола, P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})\text{-CH}_3$ и R_b представляет собой H или Et.

[0041] В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})\text{-CH}_3$ и R_b представляет собой Et, и где соединение формулы (IV) обрабатывают гидридсодержащим восстановителем. В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой неорганический восстановитель. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой неорганический гидрид, содержащий восстановитель. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель содержит бор или алюминий. В некоторых дополнительных вариантах

осуществления восстановитель представляет собой гидрид бора или алюминия, содержащий натрий, литий или калий. В некоторых дополнительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , AlHCl_2 , NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , LiEt_3BH , BH_3 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OBH}_3\text{Na}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2/(\text{EtO})_3\text{SiH}$, Mg/TiCl_4 , $(\text{HBpin})/\text{трис}(4,4\text{-диметил-2-оксазолинил})\text{фенилборатMgMe}$ или их комбинации.

[0042] В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})\text{-CH}_3$ и R_b представляет собой H, и где соединение формулы (IV) обрабатывают кислотой, в некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой соляную кислоту или другую протонную кислоту.

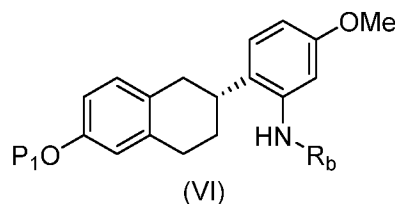
[0043] В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором соединение согласно формуле (IV) обрабатывают кислотой, основанием или нуклеофилом и R_b представляет собой H.

[0044] В некоторых аспектах описан способ получения соединения формулы (V), в котором соединение по пункту (IV) обрабатывают кислотой или основанием, в некоторых вариантах осуществления указанная кислота или основание находится в водном растворе.

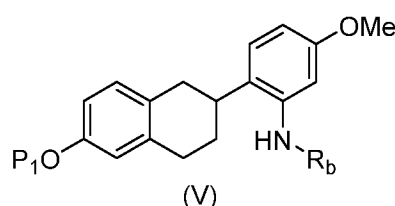
[0045] В некоторых вариантах осуществления P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_8$ алкил, $(\text{C}=\text{O})\text{-арил}$, $(\text{C}=\text{O})\text{-гетероарил}$, $(\text{C}=\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_8$ алкил, $(\text{C}=\text{O})\text{-O-арил}$, $(\text{C}=\text{O})\text{-O-гетероарил}$, $(\text{C}=\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_8$ алкиларил или $(\text{C}=\text{O})\text{-(CH}_2)_n\text{-C}=\text{O}$. В некоторых вариантах осуществления P_2 представляет собой $(\text{C}=\text{O})\text{-CH}_3$.

[0046] В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H, $(\text{C}=\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_8$ алкил, $(\text{C}=\text{O})\text{-арил}$, $(\text{C}=\text{O})\text{-гетероарил}$, $\text{Si}(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкил})_3$, $\text{Si}(\text{арил})_2(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкил})$ или $\text{CH}_2\text{арил}$. В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H или $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$.

[0047] В еще других аспектах описан способ увеличения энантиомерного избытка соединения формулы (VI):

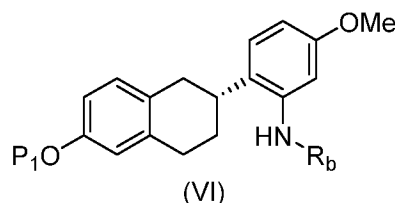


[0048] включающий образование диастереомерной кислотно-аддитивной соли смеси (V):

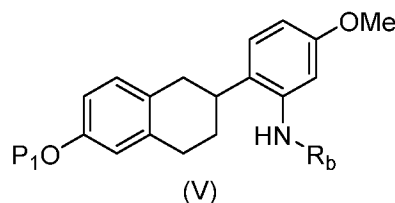


[0049] и селективную кристаллизацию диастереомерной соли с повышенным содержанием энантиомера формулы (VI), с последующим высвобождением основания, где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет >10%, >50%, >75 %, >90%, >95%, >98% или >99%.

[0050] В другом аспекте описан способ увеличения энантиомерного избытка соединения формулы (VI):



[0051] включающий приведение в контакт соединения формулы (V) с хиральной кислотой с образованием энантиомерно обогащенной соли,

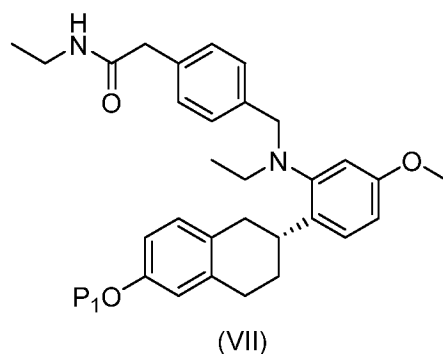


[0052] кристаллизацию энантимерно обогащенный соли и высвобождение соединения формулы (VI), в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et.

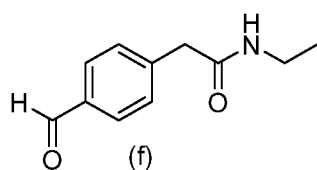
[0053] В некоторых аспектах в способе увеличения энантимерного избытка соединения формулы (VI) используется (+) или (-) хиральная кислота, выбранная из аспарагиновой кислоты, О-ацетил-миндальной кислоты, цис-2-бензамидоциклогексанкарбоновой кислоты, 1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфата, камфорной кислоты, 10-камфорсульфоновой кислоты, транс-1,2-циклогександикарбоновой кислоты, дибензоил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, ди-п-толуоил-винной кислоты, N-(3,5-динитробензоил)- α -фенилглицина, ангидрида диацетил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, глутаминовой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, N-(α -метилбензил)фталаминовой кислоты, 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, хинной кислоты и винной кислоты или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой (+)-2,3-дибензоил-D-винную кислоту.

[0054] В некоторых вариантах осуществления, для способа увеличения энантимерного избытка соединения формулы (VI); P_1 представляет собой H, (C=O)- C_1 - C_8 алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, $Si(C_1$ - C_5 алкил) $_3$, $Si(арил)_2(C_1$ - C_5 алкил) или CH_2 арил. В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H, (C=O)- C_1 - C_8 алкил или CH_2 арил. В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой $-CH_2Ph$ или H. В некоторых других вариантах осуществления P_1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H и P_2 представляет собой H.

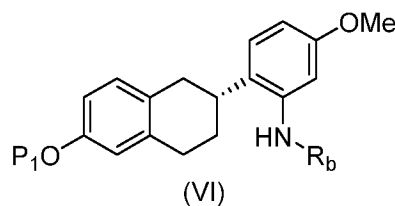
[0055] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (VII):



[0056] в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола; включающий реакцию взаимодействия соединения формулы (f):



[0057] с соединением формулы (VI):



[0058] в присутствии восстановителя, где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et. В некоторых вариантах осуществления P_1 представляет собой H и R_b представляет собой H.

[0059] В некоторых вариантах осуществления, в которых R_b представляет собой H, указанный восстановитель представляет собой $NaBH_n(OAc)_{n'}$; причем n представляет собой целое число от 1 до 3, n' представляет собой целое число от 1 до 3 и $n + n' = 4$. В некоторых вариантах осуществления $NaBH_n(OAc)_{n'}$ представляет собой $NaBH(OAc)_3$.

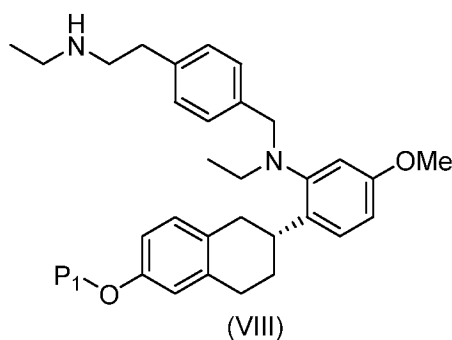
[0060] В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой Et, и указанный восстановитель представляет собой восстановитель, содержащий неорганический гидрид. В некоторых вариантах осуществления указанный восстановитель, содержащий неорганический гидрид, содержит бор или алюминий. В дополнительных вариантах осуществления указанный восстановитель представляет собой гидрид бора или

алюминия, содержащий натрий, литий или калий. В некоторых вариантах осуществления указанный восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , AlHCl_2 , NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , LiEt_3BH , BH_3 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OBH}_3\text{Na}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2/(\text{EtO})_3\text{SiH}$, Mg/TiCl_4 , $(\text{HBpin})/\text{трис}(4,4\text{-диметил-2-оксазолинил})\text{фенилборатMgMe}$ или их комбинации.

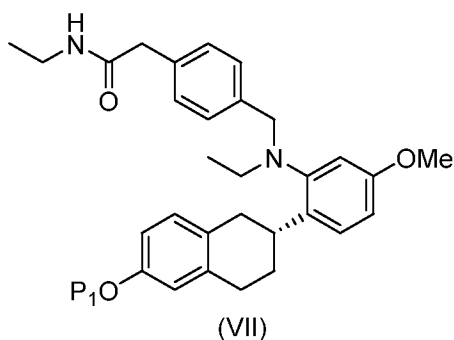
[0061] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (VII) P_1 представляет собой H.

[0062] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) P_1 представляет собой H и соединение формулы (VIII) представляет собой Соединение 1.

[0063] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (VIII):



[0064] включающий восстановление соединения формулы (VII):

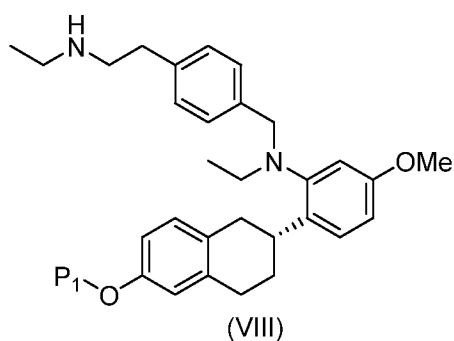


[0065] где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола.

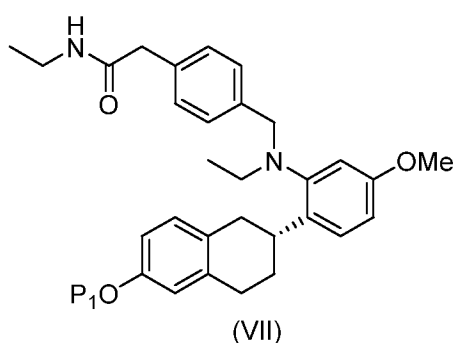
[0066] В некоторых вариантах осуществления способа восстановления проводят в присутствии AlH_3 , AlH_2Cl , AlHCl_2 , NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , LiEt_3BH , BH_3 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OBH}_3\text{Na}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2/(\text{EtO})_3\text{SiH}$, Mg/TiCl_4 , $(\text{HBpin})/\text{трис}(4,4\text{-диметил-2-оксазолинил})\text{фенилборатMgMe}$ или их комбинации.

оксазолинил)фенилборатMgMe или их комбинаций, и в некоторых вариантах осуществления способ осуществляют в присутствии *in situ* образованного BH_3 , и в некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии NaBH_4/I_2 .

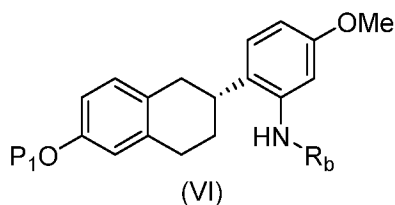
[0067] В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения формулы (VIII):



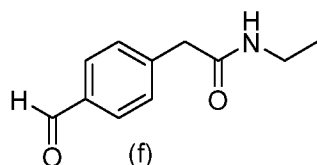
[0068] включающий восстановление соединения формулы (VII);



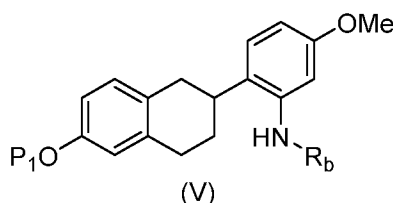
[0069] где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола; и где указанное соединение формулы (VII) получают восстановительным аминированием соединения формулы (VI);



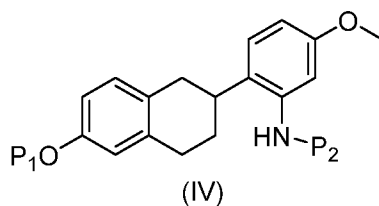
[0070] где R_b представляет собой Et или H и P_1 представляет собой водород или защитную группу фенола; в присутствии соединения формулы (f);



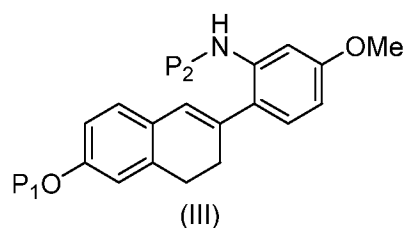
[0071] где указанное соединение формулы (VI) получают кристаллизацией диастереомерной кислотнo-аддитивной соли смеси, имеющей формулу (V), где R_b представляет собой Et или H и P_1 представляет собой водород или защитную группу фенола;



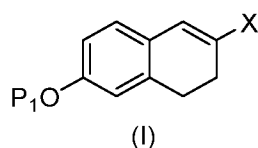
[0072] где указанное соединение формулы (V) получают обработкой соединения формулы (IV) кислотой, основанием или нуклеофилом, когда P_2 представляет собой (C=O)- C_1 - C_8 алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкил, (C=O)-O-арил, (C=O)-O-гетероарил, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкиларил или -(C=O)-(CH₂)_n-C=O), или необязательно восстановителем, когда P_2 представляет собой (C=O)-CH₃ и где P_1 представляет собой водород или защитную группу фенола;



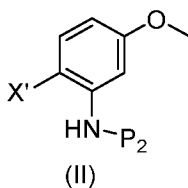
[0073] где указанное соединение формулы (IV) получают восстановлением соединения формулы (III), в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу, выбранную из (C=O)- C_1 - C_8 алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкила, (C=O)-O-арила, (C=O)-O-гетероарила, (C=O)-O- C_1 - C_8 алкиларила и (C=O)-(CH₂)_n-C=O);



[0074] где указанное соединение формулы (III) получают сочетанием соединения формулы (I), в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение;

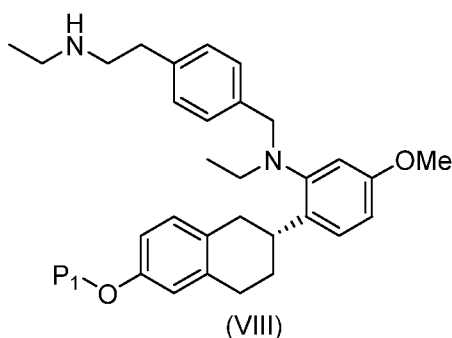


[0075] с соединением формулы (II), где X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную группу и P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу:

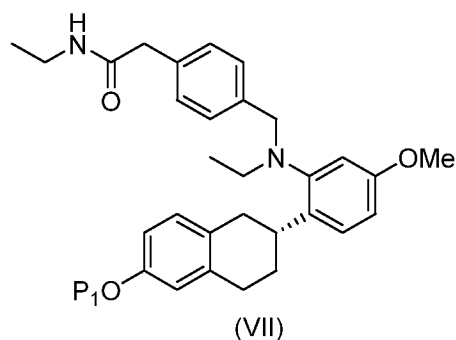


[0076] и где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

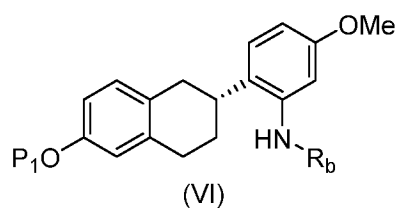
[0077] В одном аспекте описан способ получения соединения формулы (VIII),



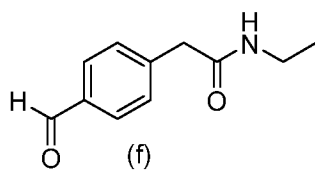
[0078] включающий восстановление соединения формулы (VII)



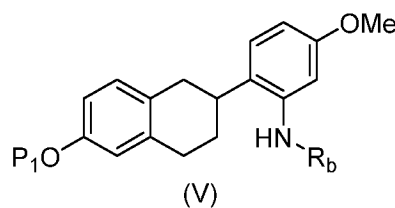
[0079] где указанное соединение формулы (VII) получают восстановительным аминированием соединения формулы (VI)



[0080] в присутствии соединения формулы (f)

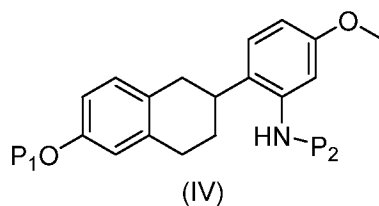


[0081] где указанное соединение формулы (VI) получают приведением в контакт соединения формулы (V)

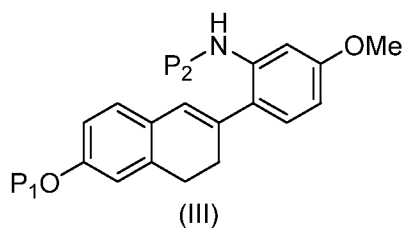


[0082] с хиральной кислотой с образованием энантимерно обогащенной соли, кристаллизацией энантимерно обогащенной соли и высвобождением соединения формулы (VI),

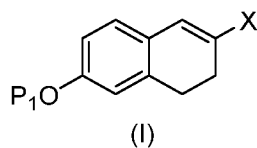
[0083] где указанное соединение формулы (V) получают обработкой соединения формулы (IV) восстановителем



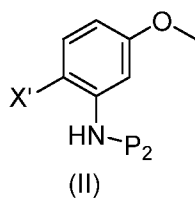
[0084] где указанное соединение формулы (IV) получают восстановлением соединения формулы (III)



[0085] где указанное соединение формулы (III) получают сочетанием соединения формулы (I)



[0086] с соединением формулы (II)

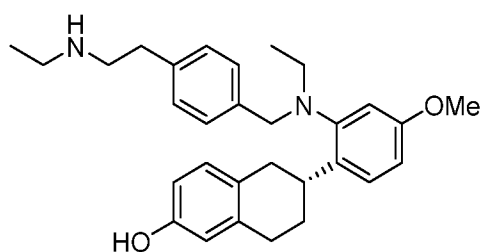


[0087] и где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола; R_b представляет собой H или Et; P_2 представляет собой (C=O)-CH₃; X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение; и X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную группу; и где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

[0088] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (VII) P₁ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIII) P₁ представляет собой H и соединение формулы (VIII) представляет собой Соединение 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0089] Соединение 1 продемонстрировало многообещающую смешанную активность в качестве селективного модулятора/деструктора рецептора эстрогена альфа (ER α) (SERM/SERD) против рака молочной железы, действуя как SERM при низких дозах и SERD при высоких дозах.



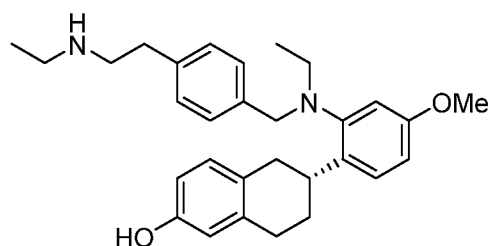
Соединение 1

[0090] Из-за интереса к дальнейшей разработке Соединения 1, еще большие количества, полученные в результате инновационных и эффективных синтезов, необходимы как для доклинических, так и для клинических исследований с возможной надеждой на то, что соединение будет одобрено для коммерческого применения, после чего потребуется производство гораздо большего его количества. Соответственно, необходимы новые и более эффективные синтезы. Настоящее раскрытие обеспечивает новые и неожиданно улучшенные синтезы по сравнению с раскрытиями предшествующего уровня техники. (см., например, патент США № 7,612,114).

[0091] В настоящем описании обеспечены как общие процедуры, так и конкретные примеры, демонстрирующие эффективность описанных процедур.

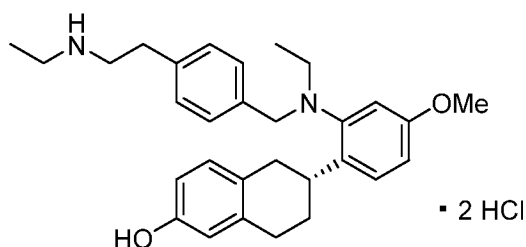
[0092] Используемые в данном описании термины имеют следующие определения, если не указано иное.

[0093] «Соединение 1» или «RAD1901» имеет следующую структуру:



Соединение 1

[0094] включая его соли, сольваты (например, гидрат) и пролекарства. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 представляет собой «дигидрохлорид Соединения 1» или «бис-гидрохлоридную соль Соединения 1 ($\cdot 2\text{HCl}$)», имея следующую структуру:



дигидрохлорид Соединения 1

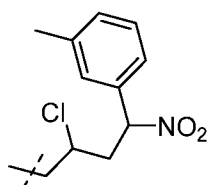
[0095] Атом «галогена» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0096] «Алкильная» группа представляет собой одновалентный насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, необязательно замещенный до пяти независимо выбранными атомами галогена, гидроксильными группами (-OH), группами метилового, этилового или пропилового простого эфира (-Me, -OEt, -OPr или -OiPr), цианогруппами (-CN) или -NO₂ группами. Например, C₁₋₅ алкильная группа включает -метил, -этил, -изопропил, -2-хлор-3-гидроксилбутил, -2-фтор-4-нитропентил и т. д.

[0097] «Арильная» группа представляет собой одновалентный ароматический углеводородный радикал из от 6 до 20 атомов углерода (C₆-C₂₀). Арил включает такие структуры, как фенил, бифенил, нафтил и т. д. Арилы могут быть необязательно замещены до пяти заместителями, независимо выбранными из -галогена, -C₁₋₆ простых алкиловых эфиров, -гидроксила, -CN, -C₁₋₆ алкила и -NO₂.

[0098] «Гетероарильная» группа представляет собой циклическую ароматическую группу, содержащую от 4 до 9 атомов углерода и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Указанная гетероарильная группа может быть моноциклической или бициклической. В качестве неограничивающего примера указанный гетероарил включает, без ограничения, оксазол, пиридин, хиолин, пиран, пиррол и т. п. Кроме того, указанный гетероарил может быть замещен до пяти заместителями, выбранными из -галогена, -C₁₋₆ простых алкиловых эфиров, -гидроксила, -CN, -C₁₋₆ алкила и -NO₂.

[0099] Когда термины соединены, как, например, -C₁-C₈ алкиларил, определения для отдельных функциональных групп (например, «C₁₋₈ алкил» и «арил»), имеют значения, определенные отдельно, включая, например, замены и разветвления. Таким образом, C₁₋₈ алкиларил может включать алкильный радикал 1-(3-хлорнитробутил)-3-метилбензола, где точка присоединения радикала находится на конце бутильного фрагмента, как показано ниже:



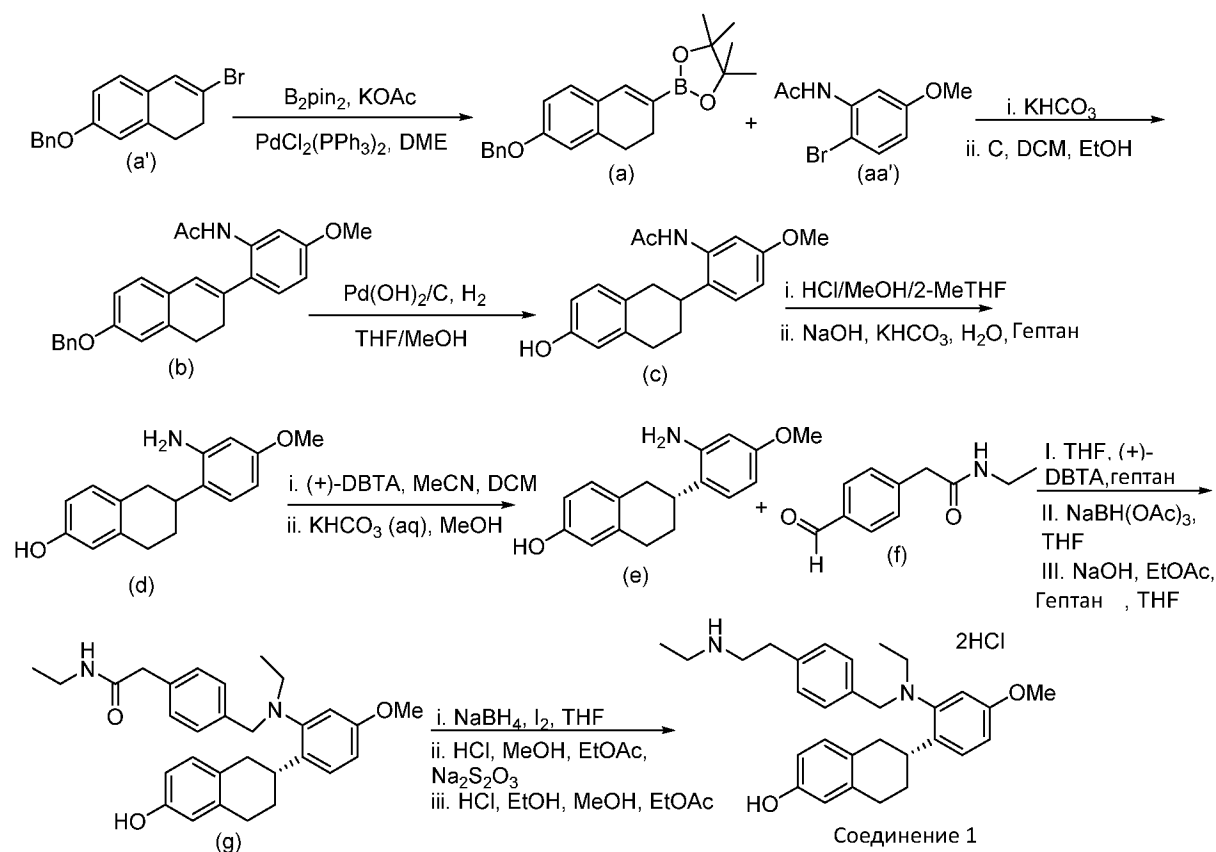
[00100] В способах, обеспеченных в настоящем документе, делается ссылка на защитные группы, такие как «защитная группа фенола» или «аминозащитная группа». При соответствующем описании специалисту в данной области техники будет понятно, что конкретная защитная группа может быть выбрана из защитных групп, известных специалистам в данной области техники, а также защитных групп, отличных от тех, которые известны специалистам, но понимаются как логические расширения таких групп, и, как предполагается или предсказано, они действуют по тому же механизму и имеют свойства, аналогичные свойствам, наиболее близким к тем, которые известны в данной области техники. Не желая ограничиваться примерами, защитные группы,

применяемые для описанных в данном документе способов, можно найти в различных учебниках и, таким образом, включить в данное описание посредством ссылки. Например, см. Protective Groups in Organic Synthesis (Green (Wuts), Wiley Publishing), Protecting Groups in Organic Synthesis: (Postgraduate Chemistry Series) (Hanson, Wiley Publishing), Protecting Groups (Kocienski, Thieme Publishing).

[00101] Пример способов, описанных в данном документе, показан на схеме 1 и кратко описан ниже. Винилбромид, представленный соединением (a'), можно преобразовать в его борпроизводное (a) (2-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан) и затем связать с (aa') (N-(2-бром-5-метоксифенил)ацетамидом) в присутствии основания для получения связанного соединения (b) (N-(2-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-5-метоксифенил)ацетамида с общим выходом >70%. Соединение (b) затем восстанавливали с помощью Pd(OH)₂/H₂, который восстанавливал двойную связь и дебензилировал фенол с образованием соединения (c), которое впоследствии деацетилировали с получением соединения (d) с выходом на обеих стадиях (b-d) >90%. Соединение (d) обычно представляет собой рацемическую смесь 50:50 и желаемое соединение имеет (R)-стереохимию в положении 6. В этом отношении было обнаружено, что образование кислотно-аддитивной соли с соответствующими хиральными кислотами (как описано в данном документе) с последующей кристаллизацией продукта может эффективно повысить энантиочистоту соединения (e) и родственных производных. В данном примере рацемическую смесь обрабатывали (+)-2,3-дibenзоил-D-винной кислотой [(+)-DBTA, 0,5 экв.], и желаемая соль выкристаллизовывалась с выходом >90% ee (enantiomeric excess, энантиомерный избыток) и >90% от теоретического выхода желаемого энантиомера. Следующей стадией является восстановительное аминирование соединения (e) бензальдегидом (f), где сначала между альдегидом (f) и анилином (e) образуется основание Шиффа, с

последующим восстановлением с помощью $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и выходом неочищенного продукта $>90\%$. В ходе реакции восстанавливается основание Шиффа, образованное между амином (e) и бензальдегидом (f), и неожиданно также этилируется анилин с получением желаемого третичного анилина. Не желая быть связанными теорией, полагают, что происходит перенос ацетила и восстановление от реагента $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Продукт (g) восстанавливали с помощью NaBH_4/I_2 , который, как полагают, генерирует BH_3 in situ, с последующей восстановительной обработкой с помощью $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и продукт очищали и обрабатывали HCl (MeOH , EtOH и/или EtOAc), и выход бис- HCl -соли Соединения 1 составлял $>50\%$.

[00102] Схема 1 - Получение Соединения 1 2HCl .



[00103] Стадия 1. Получение N-(2-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-5-метоксифенил)ацетамида (b).

[00104] Раствор (а', 1 экв.) и бис (пинаcolato)дибора (1,3 экв.) растворяли в 7 объемах 1,2-диметоксиэтана (DME), обрабатывали KOAc (3,1 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 мол.%) и нагревали при 85° С. Затем следили за завершением реакции с помощью ВЭЖХ. Раствор охлаждали до 20° С и обрабатывали 25 масс.% KHCO_3 (водный, 3 объема) и 2-бром-5-метоксиацетанилидом (аа', 1 экв.), затем нагревали до 85° С и следили за завершением реакции с помощью ВЭЖХ. Затем реакционную смесь охлаждали до 55° С, смесь фильтровали и твердые вещества промывали DME. Водный слой отделяли и оставшийся органический слой охлаждали до 20° С и разбавляли 6,9 объемами воды. Затем смесь перемешивали в течение ≥ 1 часа, образовавшиеся твердые частицы фильтровали и промывали 3,1 объемами воды, и осадок сушили при $\leq 55^\circ \text{C}$. Объединенные твердые вещества обрабатывали 10 объемами дихлорметана (DCM) и углерода (0,25 масс. эквивалента), и полученную смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником (приблизительно 40° С) в течение ≥ 6 часов. Затем смесь охлаждали до 20° С, твердое вещество фильтровали и промывали 3 объемами DCM. Полученный раствор фильтрата концентрировали до 3 объемов в вакууме при 45° С, обрабатывали 6 объемами этанола (EtOH) и концентрировали в вакууме при 45° С до 4,9 объемов. Добавляли дополнительно 6 объемов EtOH, и данный объем снова концентрировали в вакууме при $\leq 45^\circ \text{C}$ до 4,9 объемов и добавляли 1 объем EtOH, охлаждали до 20° С, и продукт собирали фильтрованием и промывали 1 объемом EtOH и сушили в атмосфере азота при $\leq 50^\circ \text{C}$ с получением (b) с выходом $>70\%$.

[00105] Стадия 2 - Получение (+/-)N-(2-(6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-5-метоксифени)ацетамида (c)

[00106] Раствор (b) (1 экв.), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,1 масс. эквивалентов), THF (7 объемов) и MeOH (7 объемов) продували N_2 и затем H_2 при 20° С. Реакционную смесь перемешивали при 100 фунтов на квадратный дюйм H_2 в течение ≥ 12 часов при температуре 20° С и

контролировали завершение реакции. После продувки реакционной смеси с N_2 при $20^\circ C$ реакционную смесь нагревали при $40^\circ C$ в течение ≥ 1 часа, фильтровали и промывали 1,5 объемами THF и 1,5 объемами MeOH. Раствор концентрировали до 2,4 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ C$ и обрабатывали 12 объемами EtOAc, концентрировали до 2,4 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ C$, снова обрабатывали 12 объемами EtOAc и концентрировали до 2,4 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ C$, обрабатывали 3,3 объемами EtOAc, температуру доводили до $20^\circ C$ и перемешивали при $20^\circ C$ в течение ≥ 1 часа, продукт собирали фильтрованием и промывали 1,4 объемами EtOAc. При желании, твердое вещество можно перекристаллизовать из MeOH/EtOAc и продукт (с) можно высушить при температуре $\leq 50^\circ C$.

[00107] Стадия 3 - Получение (+/-)6-(2-амино-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ола (d)

[00108] Раствор ((с), 1 экв.) в 9 объемах MeOH и концентрированной HCl (1,5 мас эквивалентов) нагревали и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ≥ 16 часов (прибл. $65^\circ C$) и контролировали завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до $\leq 35^\circ C$ и концентрировали в вакууме при $\leq 45^\circ C$ до 3,8 объемов, загружали 3 объемами 2-MeTHF и концентрировали в вакууме при температуре $\leq 45^\circ C$ до 3,8 объемов, загружали 3 объемами 2-MeTHF и концентрировали в вакууме при $\leq 45^\circ C$ до 3,8 объемов, загружали 12 объемами 2-MeTHF, затем 10 объемами 1 M NaOH и затем 1,5 массовыми эквивалентами 25% $KHCO_3$, поддерживая температуру внутри реакционной смеси на уровне $\leq 35^\circ C$. Температуру внутри реакционной смеси доводили до $20^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали в течение ≥ 15 минут. pH скорректировали/поддерживали в диапазоне от 8 до 10 с использованием 1 M HCl или 1 M NaOH. Перемешивание прекращали, водный слой отделяли после отстаивания и добавляли 1 объем H_2O , раствор перемешивали ≥ 15 минут, водный слой удаляли после

отстаивания и добавляли один дополнительный объем H_2O , и водный слой отделяли после отстаивания. Органический слой концентрировали под вакуумом до 3 объемов при $\leq 45^\circ$ и раствор обрабатывали 3 объемами гептана и перемешивали в течение 12 часов при 20°C . Твердые вещества собирали фильтрованием и осадок на фильтре промывали 2 объемами гептана. Растворители выпаривали при $\leq 50^\circ \text{C}$, чтобы обеспечить указанное в заголовке соединение (g) с выходом $>90\%$.

[00109] Стадия 4. Получение соединения (R)-6-(2-амино-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ола (e).

[00110] Один эквивалент соединения (d) в 14,2 объемов MeCN и 4,8 объемов DCM нагревали до 40°C . К реакционной смеси добавляли (+)-2,3-дibenзоил-D-винную кислоту [(+)-DBTA, 0,5 экв.] и нагревали до кипения с обратным холодильником (приблизительно 65°C). Реакционную смесь охлаждали до 50°C в течение приблизительно 1 часа, охлаждали до 40°C в течение приблизительно 1 часа и охлаждали до 25°C в течение приблизительно 1 часа. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали 2 объемами DCM. Влажный осадок на фильтре нагревали с обратным холодильником (приблизительно 44°C) в 8 объемах DCM в течение ≥ 1 ч. Раствор охлаждали до 25°C со скоростью 15°C/час и перемешивали при 25°C в течение ≥ 1 часа. Суспензию фильтровали и промывали 2 объемами DCM и осадок снова перемешивали с 8 объемами DCM в течение 1 часа при комнатной температуре и затем фильтровали и промывали 2 объемами DCM и сушили. (Хиральную чистоту анализировали в данной точке, что давало энантиомерный избыток $>90\%$).

[00111] Раствор, содержащий соль (+)-DBTA, 15 объемов воды и 3 объемов метанола, обрабатывали 4,6 объемами 25% водного раствора KHCO_3 и перемешивали при 25°C в течение ≥ 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали 4 объемами воды. Водный слой доводили до $\text{pH} \geq 8$ с использованием 25% KHCO_3 по мере

необходимости и полученные твердые частицы собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали 4 объемами воды. Объединенные твердые вещества добавляли в 4 объема воды, полученную суспензию перемешивали в течение ≥ 1 ч и твердые частицы затем собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали 4 объемами воды и 4 объемами гептана и высушивали при $\leq 50^\circ \text{C}$, чтобы обеспечить указанное в заголовке соединение (R)-6-(2-амино-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол (e). Выход был определен как $>90\%$ и было определено, что ее составляет $>90\%$.

[00112] Стадия 5 - Получение (R)-N-этил-3-(4-((этил(2-(6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-5-метоксифенил)амино)метил)пропанамида (g)

[00113] Смесь, содержащую 1 эквивалент соединения (e) вместе с 1 массовым эквивалентом активированных молекулярных сит и безводным THF, перемешивали при температуре окружающей среды в течение ≥ 2 часов. Смесь фильтровали через целит, уплотненный THF, и промывали 10 объемами THF. В раствор загружали N-этил-2-(4-формилфенил)ацетамид (f) (1,2 экв.) и 7,5 объемов гептана и DBTA (0,1%) и нагревали с обратным холодильником (приблизительно 65°C). Смесь перегоняли при атмосферном давлении до 10 объемов при кипячении с обратным холодильником. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Добавляли 2,9 объема гептана и 7,1 объема THF, и реакционную смесь перегоняли при атмосферном давлении до 10 объемов при кипячении с обратным холодильником и контролировали завершение с помощью ТСХ. Раствор охлаждали до 20°C и перемешивали в течение ≥ 5 часов, чтобы убедиться, что произошла кристаллизация. Твердый продукт собирали фильтрованием, промывали 2 объемами гептана, растворяли в 40 объемах безводного THF и обрабатывали 4,5 эквивалентами $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Смесь нагревали до 50°C в течение ≥ 16 часов и контролировали с помощью ТСХ. Добавляли дополнительно 4,5 эквивалента $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (в данный момент можно было добавить дополнительный N-этил-2-(4-

формилфенил)ацетамид (f), если реакция не завершилась). Реакционную смесь охлаждали до 20° С и гасили 15 объемами 3 М NaOH. Раствор/смесь перемешивали в течение ≥ 30 минут и при необходимости доводили pH до 8-9 с помощью 9% водного NaHCO₃ (приблизительно 14 объемов). Водный слой отделяли и органический слой концентрировали до 5 объемов в вакууме при 45° С. Полученный раствор разбавляли 10 объемами EtOAc и концентрировали до 5 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ$ С. Раствор обрабатывали 10 объемами EtOAc и 5 объемами 5,6% раствора NaCl, перемешивали, а затем давали отстояться и водный слой удаляли. Смесь сушили с Na₂SO₄ (4 масс.), фильтровали и концентрировали до 5 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ$ С, обрабатывали 10 объемами гептана и концентрировали до 5 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ$ С, обрабатывали 10 объемами гептана и концентрировали до 5 объемов в вакууме при 45° С, обрабатывали 10 объемами гептана и концентрировали до 5 объемов в вакууме при 45° С. Затем раствор обрабатывали 10 объемами THF и сушили в вакууме при $\leq 45^\circ$ С и снова обрабатывали 10 объемами THF, сушили до 5 объемов в вакууме при $\leq 45^\circ$ С и обрабатывали 5 объемами THF, и определяли остаточный гептан по оценке ГХ (<4%), и раствор THF переносили в следующую реакцию. Было определено, что выход конечного продукта составляет >90%.

[00114] Стадия 6 - Получение (R)-6-(2-(этиламино)этил)бензил)амино)-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола (Соединение 1)

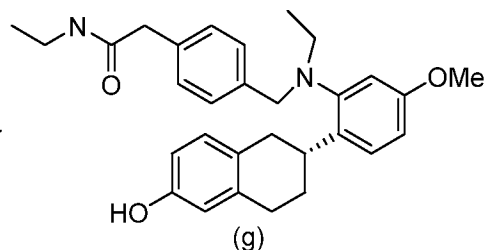
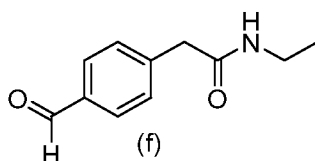
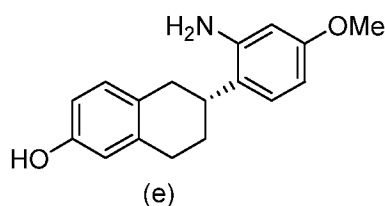
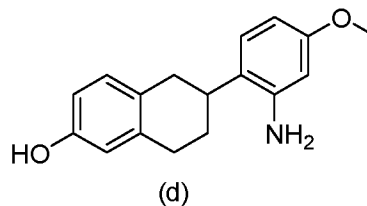
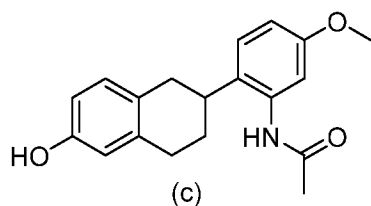
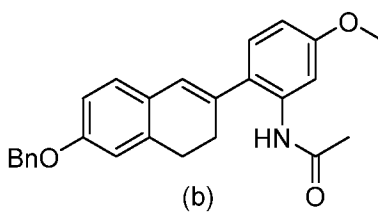
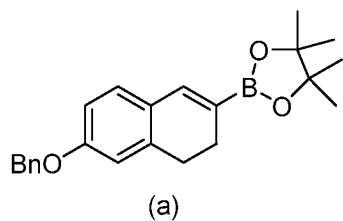
[00115] В реактор загружали 7 объемов THF и 2,5 эквивалентов NaBH₄ и охлаждали до температуры от -10° С до 0° С. В раствор загружали раствор THF, перенесенный из стадии 6 (1 эквивалент промежуточного соединения (g)), поддерживая температуру реактора при $\leq 5^\circ$ С. Раствор перемешивали при температуре внутри реакционной смеси, доведенной до -25°. 1 эквивалент I₂ в 1 объеме THF добавляли к раствору при поддержании температуры на уровне $\leq -10^\circ$ С. Смесь перемешивали в течение ≥ 30 минут

при $\leq -10^{\circ}\text{C}$, затем нагревали с обратным холодильником и перемешивали при нагревании с обратным холодильником (приблизительно 66°C) в течение 4 часов и контролировали завершение реакции с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до $\leq 5^{\circ}\text{C}$ и гасили 0,5 объемов концентрированной HCl , поддерживая температуру реакционной смеси $\leq -10^{\circ}\text{C}$, и затем обрабатывали 15 объемами воды. Проверяли pH и при необходимости доводили до менее 1,5. Затем раствор нагревали с обратным холодильником и перегоняли при атмосферном давлении до тех пор, пока температура внутри раствора не достигала 80°C . Реакционную смесь охлаждали до $15-25^{\circ}\text{C}$, перемешивали в течение 6 часов и твердое вещество выделяли фильтрованием. Твердое вещество загружали обратно в реактор вместе с 10 объемами EtOAc и 5 объемами 1 М NaOH , и смесь перемешивали в течение 30 минут при $10-20^{\circ}\text{C}$. Проверяли pH и при необходимости доводили до 8-9. Органическому и водному слоям давали разделиться, и водный слой удаляли и промывали 10 объемами EtOAc . Водный слой удаляли, и объединенные органические слои промывали 2×5 объемами 5% раствора тиосульфата натрия. Органический слой промывали 4×10 объемами 1% раствора NaCl . Водный слой удаляли, а органический слой концентрировали до 3 объемов при внешней температуре до 45°C . Три раза остаток растворяли в 10 объемах EtOH и концентрировали до 3 объемов при $\leq 45^{\circ}\text{C}$. Раствор сушили с Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат загружали в реактор, где его обрабатывали 1 объемом EtOAc , перемешивали и загружали 3,3 М HCl в EtOH (1,4 объема), и смесь перемешивали при $15-25^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 2 часов и затем концентрировали до 4,6 объемов при $\leq 45^{\circ}\text{C}$. Раствор обрабатывали 12,4 объемами EtOAc и перемешивали при $15-25^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 2 часов, чтобы убедиться, что произошла кристаллизация. Твердые вещества собирали фильтрацией и промывали 3,1 объемами EtOAc . Осадок на фильтре сушили при $\leq 50^{\circ}\text{C}$. Материал можно проверить на чистоту и при желании перекристаллизовать из MeOH/EtOAc . Выход конечного продукта составил $>50\%$ и чистота составила $>90\%$. При желании продукт можно

перекристаллизовать из EtOH/EtOAc для получения полиморфной формы, имеющей хорошую стабильность.

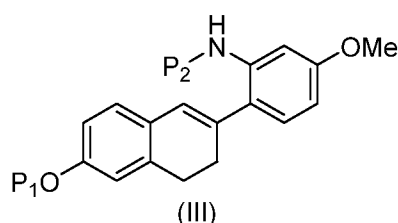
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из (a) - (g)

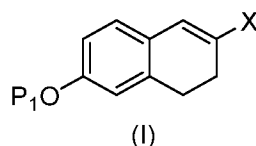


2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (e) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >50%.
3. Соединение по п. 1, имеющее формулу (e) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >60%.
4. Соединение по п. 1, имеющее формулу (e) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >70%.
5. Соединение по п. 1, имеющее формулу (e) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >80%.
6. Соединение по п. 1, имеющее формулу (e) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >90%.
7. Соединение по п. 1, имеющее формулу (e) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >95%.

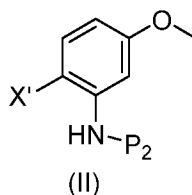
8. Соединение по п. 1, имеющее формулу (е) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >98%.
9. Соединение по п. 1, имеющее формулу (е) или (g), где указанное соединение присутствует в энантиомерном избытке >99%.
10. Способ получения соединения формулы (III):



включающий реакцию соединения формулы (I):



с соединением формулы (II):



в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла;

где

P_1 представляет собой H или защитную группу фенола;

P_2 представляет собой H, Et или аминозащитную группу;

X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение; и

X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную группу, где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

11. Способ по п 10, в котором P_1 представляет собой H или защитную группу, выбранную из (C=O)-C₁-C₈ алкила, (C=O)-арила, (C=O)-гетероарила, Si(C₁-C₅ алкила)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкила) и CH₂арила;

P_2 представляет собой H, Et, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈ алкил, (C=O)-O-арил, (C=O)-O-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈ алкиларил или (C=O)-(CH₂)_n-C(=O)-;

X представляет собой $B(OR)_2$, $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$, Cl, Br, I, OSO_2CF_3 или $OSO_2(\text{арил})$;

X' представляет собой $B(OR)_2$, $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$, Cl, Br, I, OSO_2CF_3 или $OSO_2(\text{арил})$;

каждый R независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или арил;

каждый R_a независимо представляет собой C_{1-3} алкил или арил; и

каждый n независимо представляет собой целое число 2 или 3,

где, когда X представляет собой $B(OR)_2$ или $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$, X' представляет собой Cl, Br, I, OSO_2CF_3 или $OSO_2(\text{арил})$.

12. Способ по п 10, в котором P_1 представляет собой H, $(C=O)-C_1-C_8$ алкил, $(C=O)-$ арил или $CH_2\text{арил}$;

P_2 представляет собой H, Et, $(C=O)-C_1-C_8$ алкил, $(C=O)-$ арил или $(C=O)-O-C_1-C_8$ алкиларил;

X представляет собой $B(OR)_2$ или $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$;

X' представляет собой Cl, Br, I или OSO_2CF_3 ;

R независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или арил;

каждый R_a независимо представляет собой C_{1-3} алкил или арил; и

n представляет собой целое число 2 или 3.

13. Способ по п 10, в котором P_1 представляет собой H, $(C=O)-C_1-C_8$ алкил или $CH_2\text{арил}$;

P_2 представляет собой H, Et, $(C=O)-C_1-C_8$ алкил, $(C=O)-$ арил или $(C=O)-O-C_1-C_8$ алкил;

X представляет собой $B(OR)_2$ или $B(-O-(C(R_a)_2)_n-O-)$;

X' представляет собой Cl, Br, I или OSO_2CF_3 ;

R представляет собой H, R_a представляет собой CH_3 ; и

n равно 2.

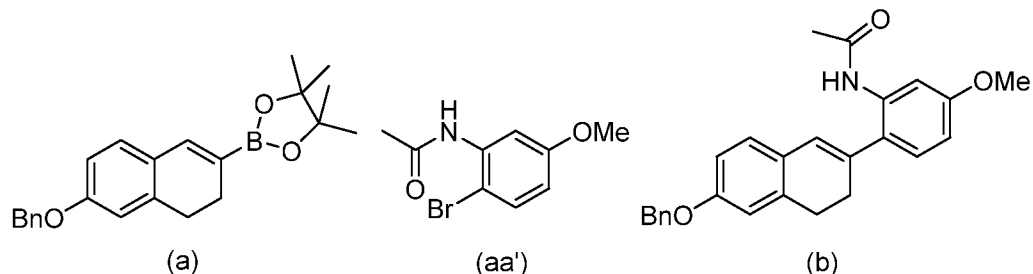
14. Способ по любому из пп. 10-13, где способ осуществляют в присутствии катализатора на основе переходного металла, причем указанный катализатор на основе переходного металла содержит Pd(II), Cu(0) или Pd(0), или любые их комбинации.

15. Способ по любому из пп. 10-14, осуществляемый в присутствии катализатора на основе переходного металла, выбранного из группы, состоящей из $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(Dba)_3$, Cu(0), $Pd(PCy_3)_2$ и любых их комбинаций.

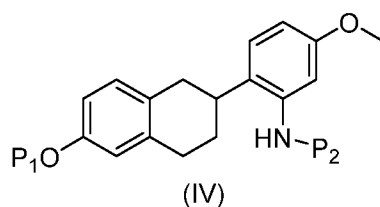
16. Способ по любому из пп. 10-15, осуществляемый в присутствии неорганического или органического основания или любых их комбинаций

17. Способ по любому из пп. 10-16, осуществляемый в присутствии неорганического основания.

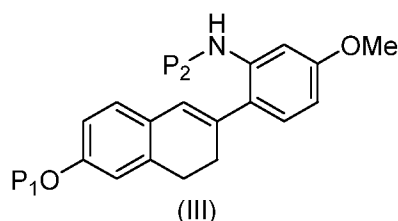
18. Способ по любому из пп. 10-17, в котором соединение формулы (I), (II) и (III) представляют собой (a), (aa') и (b):



19. Способ получения соединения формулы (IV):



включающий восстановление соединения формулы (III):



в присутствии восстановителя, где:

P₁ представляет собой H или защитную группу фенола и P₂ представляет собой H, Et или аминозащитную группу.

20. Способ по п. 19, в котором восстановитель представляет собой катализатор на основе переходного металла и восстановление проводят в присутствии H₂.

21. Способ по п. 20, в котором катализатор на основе переходного металла содержит Pd(II).

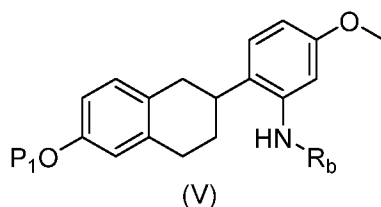
22. Способ по п. 21, в котором указанный катализатор на основе переходного металла представляет собой Pd(OH)₂.

23. Способ по любому из пп. 19-22, в котором P₁ представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅ алкил)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкил) или CH₂арил; и P₂ представляет собой H, Et, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈ алкил, (C=O)-O-арил, (C=O)-O-гетероарил, (C=O)-O-C₁-C₈ алкиларил или (C=O)-(CH₂)_n-C=O).

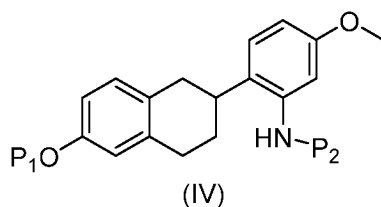
24. Способ по п. 23, в котором P_1 представляет собой H, $(C=O)-C_1-C_8$ алкил или CH_2 арил; и P_2 представляет собой Et, $(C=O)-C_1-C_8$ алкил, $(C=O)$ -арил или $(C=O)-O-C_1-C_8$ алкил.

25. Способ по п. 24, в котором P_1 представляет собой H; и P_2 представляет собой $(C=O)-CH_3$.

26. Способ получения соединения формулы (V):



включающий реакцию соединения формулы (IV):



с кислотой, основанием, нуклеофилом или восстановителем, где:

P_1 представляет собой H или защитную группу фенола, P_2 представляет собой аминозащитную группу и R_b представляет собой H или Et.

27. Способ по п. 26, в котором P_2 представляет собой $(C=O)-CH_3$ и R_b представляет собой H.

28. Способ по п. 27, в котором соединение формулы (IV) обрабатывают гидридсодержащим восстановителем.

29. Способ по п. 28, в котором указанный гидридсодержащий восстановитель представляет собой неорганический гидридсодержащий восстановитель.

30. Способ по п. 29, в котором указанный неорганический гидрид, содержащий восстановитель, содержит бор или алюминий.

31. Способ по п. 30, в котором указанный восстановитель представляет собой гидрид бора или алюминия, содержащий натрий, литий или калий.

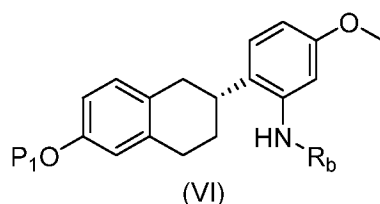
32. Способ по п. 26, в котором указанный восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , $AlHCl_2$, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $LiEt_3BH$, BH_3 , $BH_3.THF$, $CH_3CH_2C(O)OBH_3Na$, $Zn(OAc)_2/(EtO)_3SiH$, $Mg/TiCl_4$, $(HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)$ фенилборат $MgMe$ или их комбинации.

33. Способ по п. 26, в котором R_b представляет собой H; и P_2 представляет собой аминозащитную группу, и соединение формулы (IV) обрабатывают кислотой, основанием или нуклеофилом.

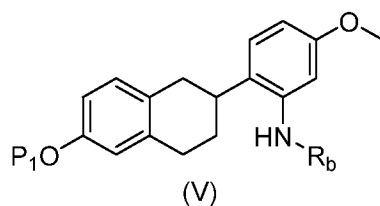
34. Способ по п. 33, в котором соединение по п. 33 обрабатывают кислотой или основанием.

35. Способ по п. 34, в котором указанная кислота или основание находится в водном растворе.

36. Способ увеличения энантиомерного избытка соединения формулы (VI):



включающий приведение в контакт соединения формулы (V) с хиральной кислотой с образованием энантиомерно обогащенной соли,



кристаллизацию энантиомерно обогащенной соли и высвобождение соединения формулы (VI), где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et.

37. Способ по п. 36, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет $>10\%$.

38. Способ по п. 36, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет $>50\%$.

39. Способ по п. 36, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет $>75\%$.

40. Способ по п. 36, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет $>90\%$.

41. Способ по п. 36, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет $>95\%$.

42. Способ по п. 36, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет $>98\%$.

43. Способ по п. 36, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (VI) составляет >99%.

44. Способ по любому из пп. 36-43, где в указанных способах используется (+) или (-) хиральная кислота, выбранная из аспарагиновой кислоты, О-ацетил-миндальной кислоты, цис-2-бензамидоциклогексанкарбоновой кислоты, 1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфата, камфорной кислоты, 10-камфорсульфоновой кислоты, транс-1,2-циклогександикарбоновой кислоты, дибензоил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, ди-п-толуоил-винной кислоты, N-(3,5-динитробензоил)- α -фенилглицина, ангидрида диацетил-винной кислоты, диацетил-винной кислоты, глутаминовой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, N-(α -метилбензил)фталаминовой кислоты, 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, хинной кислоты и винной кислоты или их комбинаций.

45. Способ по любому из пп. 36-44, в котором используется (+)-2,3-дибензоил-D-винная кислота.

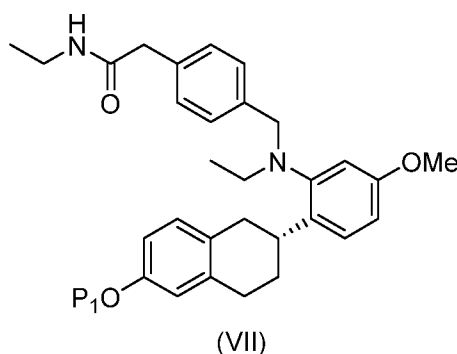
46. Способ по любому из пп. 36-45, в котором P_1 представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил, (C=O)-арил, (C=O)-гетероарил, Si(C₁-C₅ алкил)₃, Si(арил)₂(C₁-C₅ алкил) или CH₂арил.

47. Способ по любому из пп. 36-46, в котором P_1 представляет собой H, (C=O)-C₁-C₈ алкил или CH₂арил.

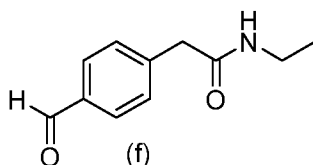
48. Способ по любому из пп. 36-47, в котором P_1 представляет собой -CH₂Ph или H.

49. Способ по любому из пп. 36-48, в котором P_1 представляет собой H.

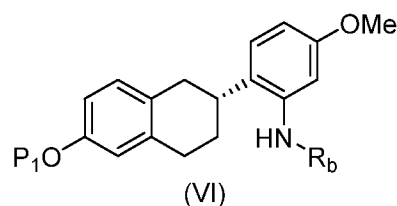
50. Способ получения соединения формулы (VII):



в котором P_1 представляет собой H или защитную группу фенола; включающий реакцию соединения формулы (f):



с соединением формулы (VI)



в присутствии восстановителя, где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола и R_b представляет собой H или Et.

51. Способ по п. 50, в котором указанный восстановитель представляет собой $NaBH_n(OAc)_n$; R_b представляет собой H; n представляет собой целое число от 1 до 3, n' представляет собой целое число от 1 до 3 и $n + n' = 4$.

52. Способ по п. 51, в котором $NaBH_n(OAc)_n$ представляет собой $NaBH(OAc)_3$.

53. Способ по п. 50, в котором R_b представляет собой Et.

54. Способ по п. 53, в котором указанный восстановитель представляет собой восстановитель, содержащий неорганический гидрид.

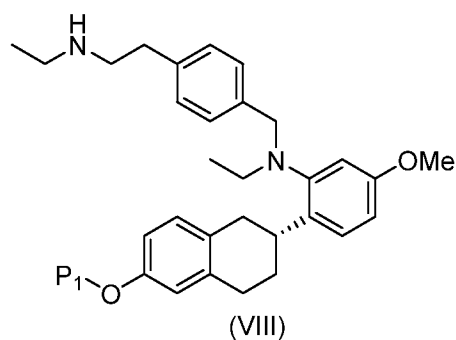
55. Способ по п. 54, в котором указанный восстановитель, содержащий неорганический гидрид, содержит бор или алюминий.

56. Способ по п. 55, в котором указанный восстановитель представляет собой гидрид бора или алюминия, содержащий натрий, литий или калий.

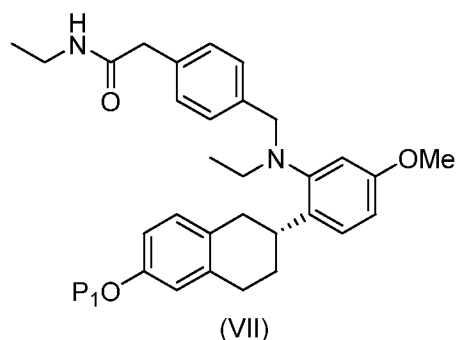
57. Способ по п. 53, в котором указанный восстановитель представляет собой AlH_3 , AlH_2Cl , $AlHCl_2$, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $LiEt_3BH$, BH_3 , $BH_3 \cdot THF$, $CH_3CH_2C(O)OBH_3Na$, $Zn(OAc)_2/(EtO)_3SiH$, $Mg/TiCl_4$, $(HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)фенилборатMgMe$ или их комбинации.

58. Способ по любому из пп. 50-57, в котором P_1 представляет собой H.

59. Способ получения соединения формулы (VIII):



включающий восстановление соединения формулы (VII):



где P₁ представляет собой H или защитную группу фенола.

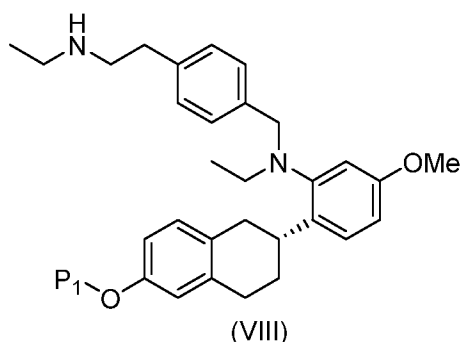
60. Способ по п. 59, осуществляемый в присутствии AlH₃, AlH₂Cl, AlHCl₂, NaBH₄, LiAlH₄, LiBH₄, LiEt₃BH, BH₃, BH₃·THF, CH₃CH₂C(O)OBH₃Na, Zn(OAc)₂/(EtO)₃SiH, Mg/TiCl₄, (HBpin)/трис(4,4-диметил-2-оксазолинил)фенилборатMgMe или их комбинаций.

61. Способ по п. 59, осуществляемый в присутствии *in situ* образованного BH₃.

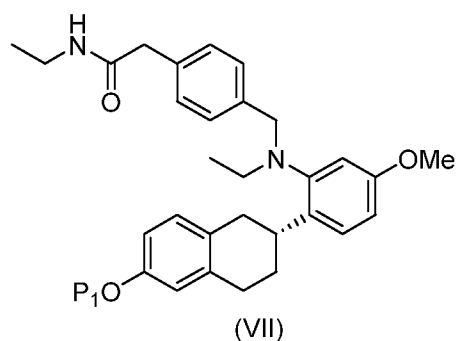
62. Способ по п. 59, осуществляемый в присутствии NaBH₄/I₂.

63. Способ по п. 59, в котором P₁ представляет собой H.

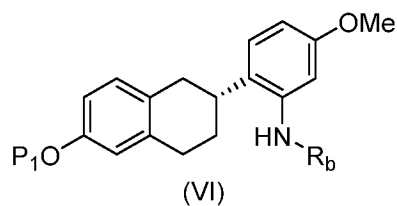
64. Способ получения соединения формулы (VIII)



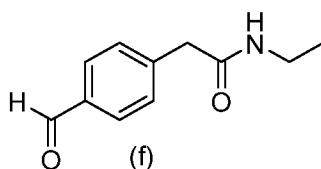
включающий восстановление соединения формулы (VII)



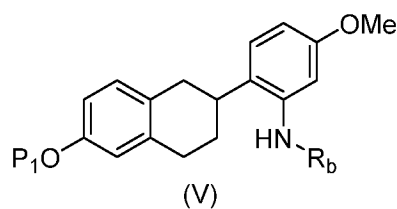
где указанное соединение формулы (VII) получают восстановительным аминированием соединения формулы (VI)



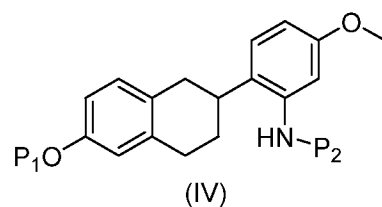
в присутствии соединения формулы (f)



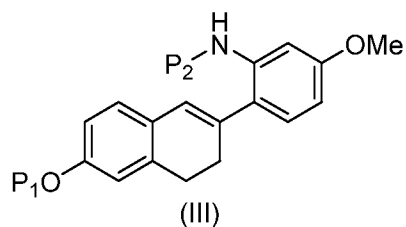
где указанное соединение формулы (VI) получают путем приведения в контакт соединения формулы (V)



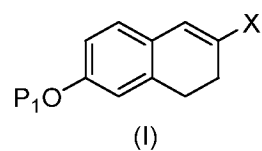
с хиральной кислотой с образованием энантиомерно обогащенной соли, кристаллизации энантиомерно обогащенной соли и высвобождения соединения формулы (VI), где указанное соединение формулы (V) получают обработкой соединения формулы (IV) восстановителем;



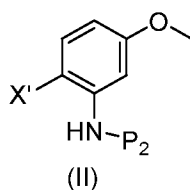
где указанное соединение формулы (IV) получают восстановлением соединения формулы (III)



где указанное соединение формулы (III) получают реакцией сочетания соединения формулы (I)



с соединением формулы (II)



и где P_1 представляет собой H или защитную группу фенола; R_b представляет собой H или Et; P_2 представляет собой $(C=O)-CH_3$; X представляет собой галоген, переходный металл или борсодержащее соединение; и X' представляет собой галоген, содержащую переходный металл функциональную группу или борсодержащую функциональную группу; и где указанные X и X' являются подходящими для кросс-сочетания соединения (I) с соединением (II).

65. Способ по п. 64, в котором P_1 представляет собой H.