

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192807 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.24

(51) Int. Cl. C07D 213/61 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.04.10

(54) НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА (6R,10S)-10-{4-[5-ХЛОРО-2-(4-ХЛОРО-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛ]-6-ОКСО-1(6Н)-ПИРИМИДИНИЛ}-1-(ДИФТОРОМЕТИЛ)-6-МЕТИЛ-1,4,7,8,9,10-ГЕКСАГИДРО-11,15-(МЕТЕНО)ПИРАЗОЛО[4,3-*b*][1,7]ДИАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕЦИН-5(6Н)-ОНА

(31) 62/832,614

(32) 2019.04.11

(33) US

(86) PCT/US2020/027655

(87) WO 2020/210613 2020.10.15

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US); ЯНССЕН
ФАРМАСЕУТИКА НВ (BE)

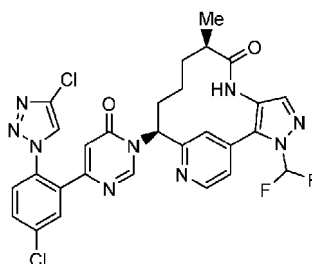
(72) Изобретатель:

Куньер Николас, Фан Ю, Колотучин
Сергей, Мукхерджи Субха, Симмонс
Эрик М., Сингх Амарджит, Вей
Кэролин С., Цзяо Йи, Юан Чангксия,
Чженг Бин (US), Вагшал Симон
Альберт, Бруггини Диего Фернандо
Доменико, Цао Дуй Чи Трунг (CH),
Черниченко Константин, Лемар
Себастьян Франсуа Эммануэль, Бен
Хайм Сирил (BE)

(74) Представитель:

Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Костюшенкова
М.Ю. (RU)

(57) Обеспечены высокоэффективные способы получения ключевых промежуточных продуктов в синтезе соединения (I), которые широко применимы и могут обеспечивать получение выбранных компонентов, имеющих разнообразные группы заместителей.



A1

202192807

202192807

A1

НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА (6R,10S)-10-{4-[5-ХЛОРО-2-(4-ХЛОРО-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛ]-6-ОКСО-1(6Н)-ПИРИМИДИНИЛ}-1-(ДИФТОРОМЕТИЛ)-6-МЕТИЛ-1,4,7,8,9,10-ГЕКСАГИДРО-11,15-(МЕТЕНО)ПИРАЗОЛО[4,3-В][1,7]ДИАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕЦИН-5(6Н)-ОНА

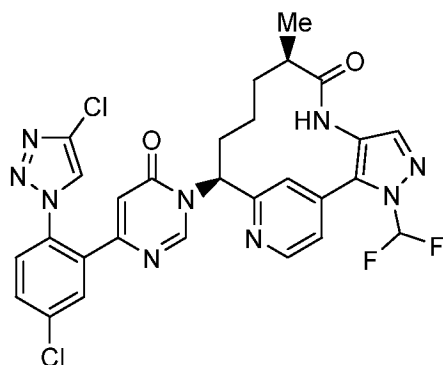
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Изобретение в целом относится к нескольким улучшенным способам получения (6R,10S)-10-{4-[5-хлоро-2-(4-хлоро-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенила]-6-оксо-1(6Н)-пиримидинил}-1-(дифторметил)-6-метил-1,4,7,8,9,10-гексагидро-11,15-(метено)пиразоло[4,3-в][1,7]диазациклотетрадецин-5(6Н)-она, ингибитора FXIa, применимого для лечения тромбоэмболических нарушений, которые включают венозный тромбоз и тромбоз глубоких вен.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Фактор XIa представляет собой сериновую протеазу плазмы, участвующую в регуляции свертывания крови, которое инициируется *in vivo* путем связывания тканевого фактора (TF) с фактором VII (FVII) с образованием фактора VIIa (FVIIa). Полученный в результате комплекс TF:FVIIa активирует фактор IX (FIX) и фактор X (FX), что приводит к образованию фактора Xa (FXa). Образовавшийся фактор FXa катализирует превращение протромбина в небольшие количества тромбина до того, как данный путь закрывается ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). Затем способ свертывания крови дополнительно распространяется путем активации факторов V, VIII и XI по механизму обратной связи каталитическими количествами тромбина. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27: 2507-2513 (2007).) Выбрасываемый в результате тромбин превращает фибриноген в фибрин, который полимеризуется с образованием структурной основы тромба и активирует тромбоциты, которые являются ключевым клеточным компонентом свертывания крови (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17: S1-S5 (2003)). Следовательно, фактор XIa играет ключевую роль в воспроизведении данной петли усиления и, таким образом, является привлекательной целью для антитромботической терапии.

[0003] Патент США № 9,453,018 раскрывает макроциклические соединения в качестве ингибиторов фактора XIa, применимых для лечения тромбоэмболических нарушений. Одно из соединений имеет следующую структуру:



Соединение (I)

[0004] Патент США раскрывает многостадийный способ синтеза для получения макроциклического соединения. Данный способ включает связывание пиридинсодержащего макроцикла с пиримидином с образованием соединения (I). Раскрытый способ также включает процесс метатезиса с замыканием цикла с использованием катализаторов, таких как Граббс (Grubbs) (II).

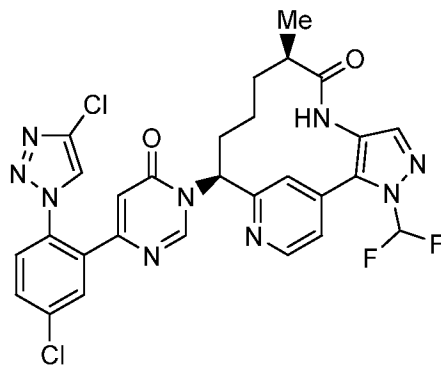
[0005] Существуют трудности, связанные с адаптацией многостадийного синтеза, раскрытого в патенте США № 9,453,018, к более масштабному синтетическому производству, такому как производство в пилотной установке или в промышленных объемах. Одна из трудностей заключается в том, что реактив Граббса (II) не был легко адаптирован для синтеза в промышленных масштабах из-за его высокой стоимости. Кроме того, существует постоянная потребность в поиске способа, который обеспечивает более высокие выходы, чтобы улучшить экономику производства и/или уменьшить количество отходов. Предпочтительно, чтобы в новом способе использовались менее дорогие исходные материалы.

[0006] Желательным является способ, который подходит для получения большего количества соединения (I), чем обычно получают с помощью способов в лабораторном масштабе. Также желателен способ, который обеспечивает более высокие выходы соединения (I), чем ранее раскрытые способы.

[0007] Настоящее изобретение направлено на один или оба из них, а также на другие важные аспекты.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

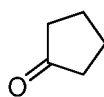
[0008] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения (I):



(I)

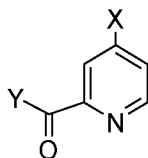
включающий следующие стадии

1) взаимодействие соединения 1 структуры



Соединение 1

с соединением 2 формулы



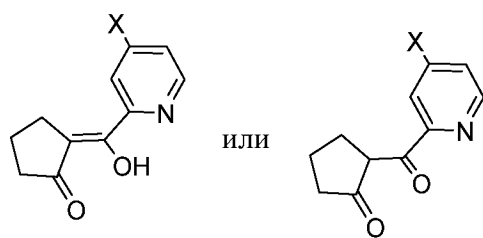
Соединение 2

где

X выбран из Cl, Br и I;

Y выбран из OR^9 , $NHOC_{1-3}$ алкила, Cl, Br и I; и

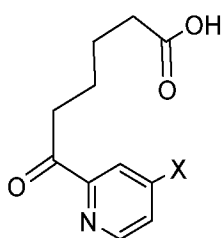
R^9 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} гидроксильного алкила, замещенного фенила и замещенного бензила; в подходящем растворителе с получением соединений 3a или 3b формул



Соединение 3a

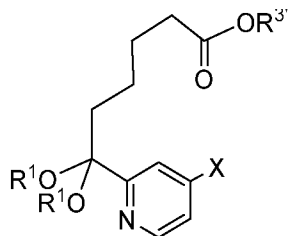
Соединение 3b ;

- 2) превращение соединения 3a или 3b в соединение 4 формулы в присутствии кислоты



Соединение 4

- 3) последующее взаимодействие соединения 4 в спиртовом растворителе с триалкилортоформиатом с получением соединения 5 формулы



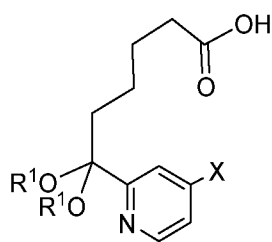
Соединение 5

где

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; и

$R^{3'}$ выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного фенила и бензила;

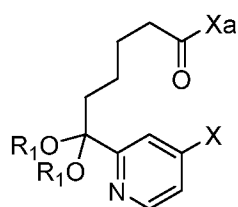
- 4) которое гидролизуеться сложным эфиром в основных условиях или подвергается гидрогенолизу, когда $R^{3'}$ замещен бензилом, до соединения 6 формулы



Соединение 6

где R¹ и X такие, как определено выше;

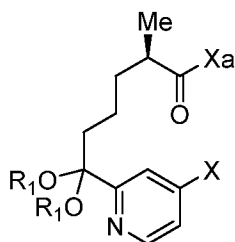
5) последующая активация карбоксильной части соединения 6 и ее взаимодействие с хиральным вспомогательным веществом с образованием соединения 6a формулы



Соединение 6a

где Xa представляет собой хиральное вспомогательное вещество и R¹ и X такие, как определено выше

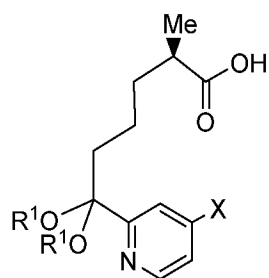
6) затем взаимодействие соединения 6a с основанием в присутствии донора метила, такого как алкилгалогениды, в присутствии хирального вспомогательного вещества к соединению 7 формулы



Соединение 6b

где R¹, X и Xa такие, как определено выше;

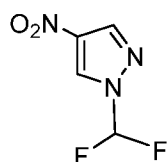
7) удаление хирального вспомогательного вещества Xa с получением соединения 7 формулы



Соединение 7

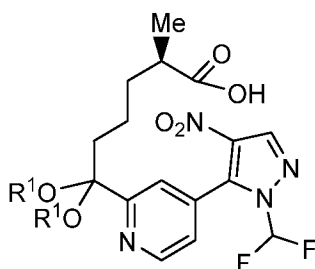
где R¹ и X такие, как определено выше;

8) последующее взаимодействие соединения 7 в присутствии металлического катализатора с соединением 8 структуры



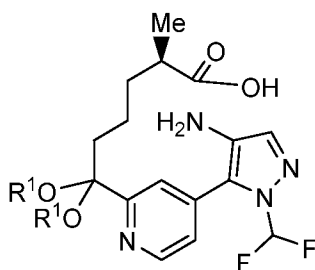
Соединение 8

с получением соединения 9



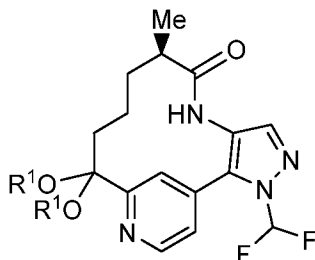
Соединение 9

9) восстановление нитрогруппы в соединении 9 до соединения 10 формулы



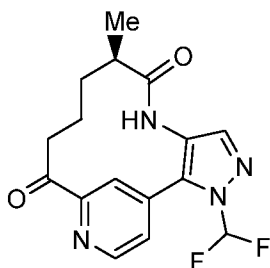
Соединение 10

10) циклизация соединения 10 подходящим связывающим агентом с получением соединения 11



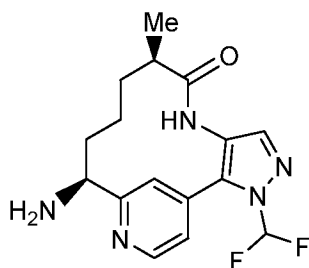
Соединение 11

11) демаскирование кетонной функциональной группы в присутствии кислоты с получением соединения 12



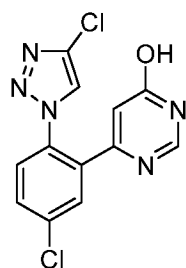
Соединение 12

12a) восстановление соединения 12 аммиачным эквивалентом в присутствии восстановителя или 12b) ферментом трансаминазой в присутствии источника амина, различных систем рециркуляции и кофактора для образования стереогенного центра амина, присутствующего в соединении 13



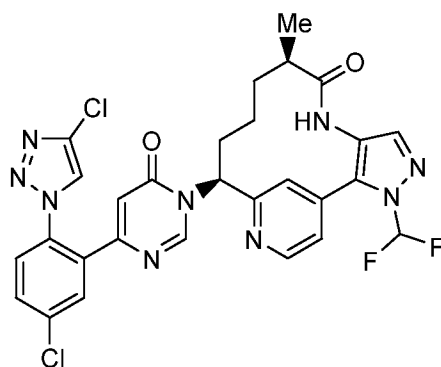
Соединение 13

13) которое затем соединяется с соединением 14 структуры



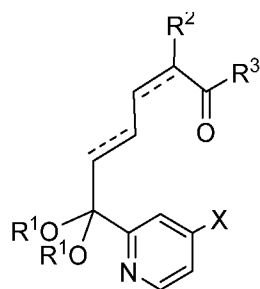
Соединение 14

с получением соединения (I):



Соединение (I).

[0009] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II):



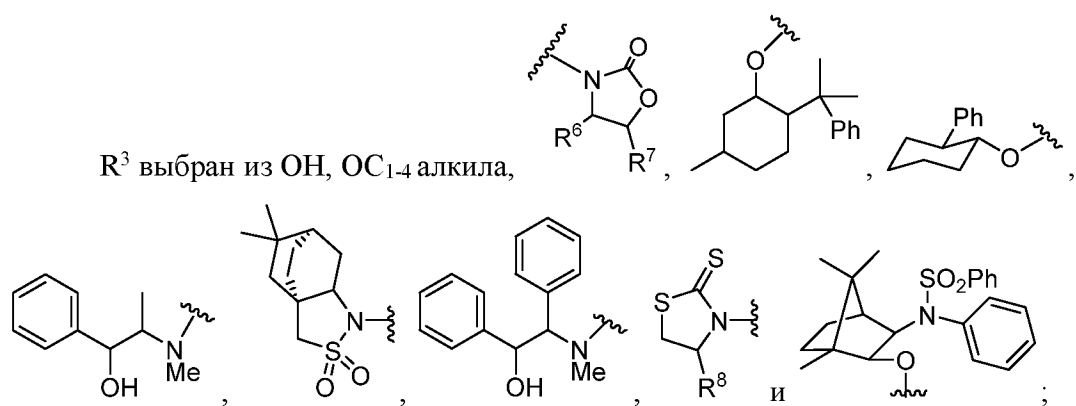
(II)

или форме свободного основания или соли, где

---- (пунктирная линия) представляет собой необязательную связь;

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, предпочтительно Me;

R² представляет собой C₁₋₃ алкил, предпочтительно Me;



где

R^6 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила;

R^7 выбран из H и фенила;

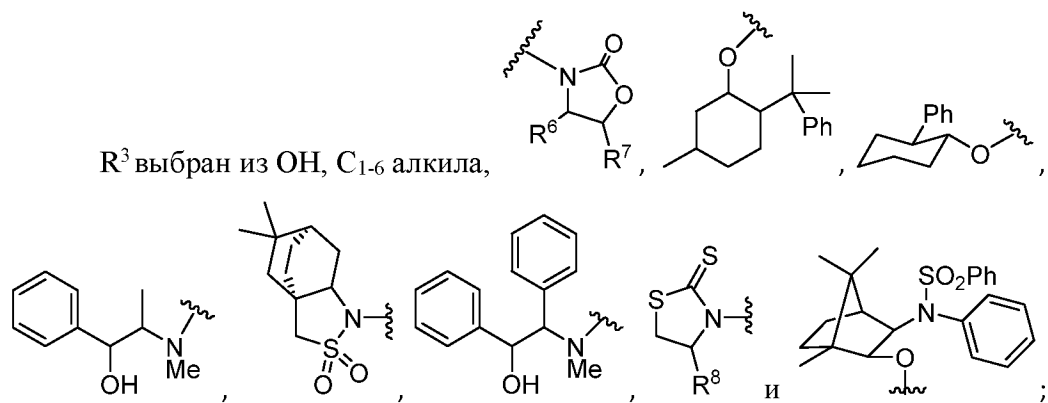
R^8 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила; и

X выбран из F, Cl, Br и I.

[0010] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II):

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил;



где

R^6 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила;

R^7 выбран из H и фенила;

R^8 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила; и

X выбран из F, Cl, Br и I.

[0011] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли:

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой OH; и

X представляет собой Cl.

[0012] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II):

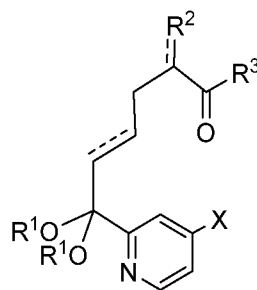
R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой OH; и

X представляет собой Cl; соединение представляет собой его свободное основание или его соль (1S, 2R)-2-амино-1,2-дифенилэтан-1-ола или его дициклогексиламиновую соль.

[0013] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IIa):



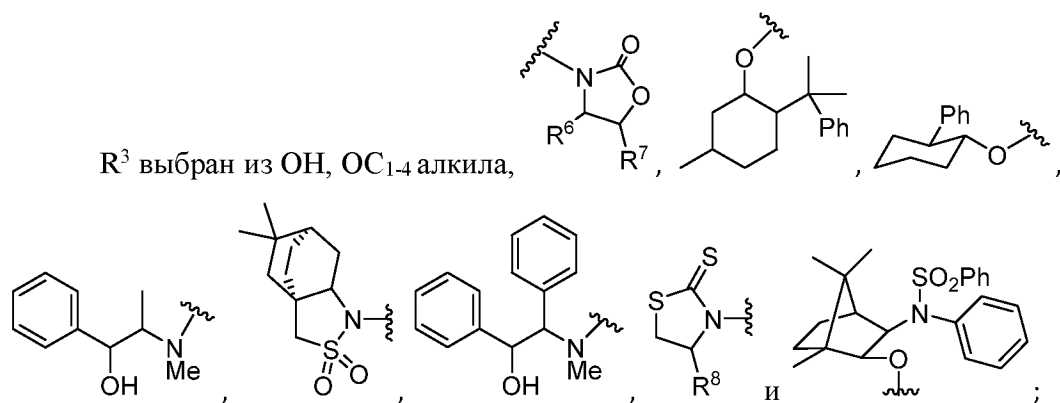
(IIa)

или форме свободного основания или соли, где

---- (пунктирная линия) представляет собой необязательную связь;

R^1 представляет собой C₁₋₆ алкил, предпочтительно Me;

R^2 представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкенил, предпочтительно Me или CH₂;



где

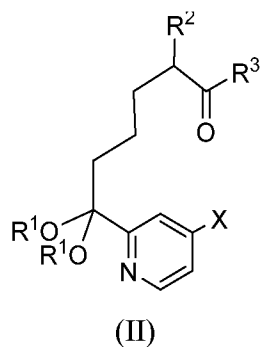
R^6 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила;

R^7 выбран из H и фенила;

R^8 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила; и

X выбран из F, Cl, Br и I.

[0014] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ получения соединения формулы (II), имеющего структуру:



где

R^1 представляет собой метил;

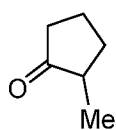
R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой OH; и

X представляет собой Cl;

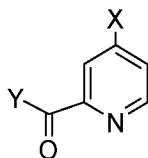
включает стадии

а) взаимодействие соединения 22 формулы



Соединение 22

с соединением 2 формулы



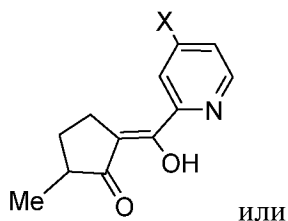
Соединение 2

где

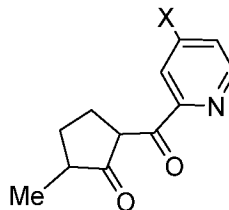
X выбран из Cl, Br и I;

Y выбран из OR^9 , $NHOC_{1-3}$ алкила, Cl, Br и I; и

R^9 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} гидроксильного алкила, замещенного фенила и замещенного бензила; в подходящем растворителе с получением соединения 23 формулы



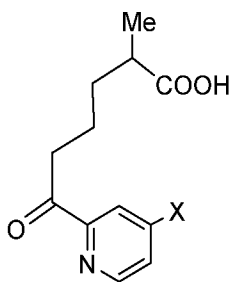
или



Соединение 23a

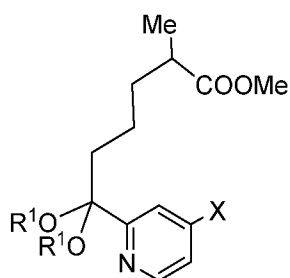
Соединение 23b

b) превращение соединения 23a или 23b в соединение 24 формулы в присутствии кислоты



Соединение 24

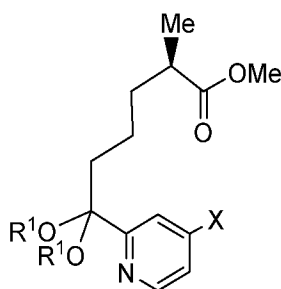
c) последующее взаимодействие соединения 24 с триметилортоформиатом или триэтилортоформиатом с получением соединения 25 формулы



Соединение 25

где R¹ представляет собой метил или этил и X такой, как определено выше;

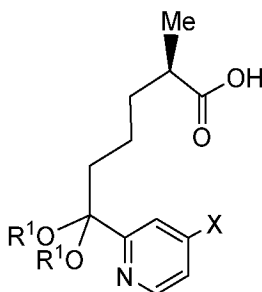
d) Превращение соединения 25 с помощью фермента в соединение 26 формулы



Соединение 26

где R¹ и X такие, как определено выше;

e) гидролиз соединения 26 до соединения 27 формулы

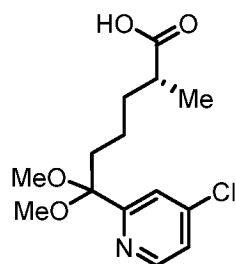


Соединение 27

где R¹ и X такие, как определено выше.

[0015] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (II) фермент представляет собой липазу.

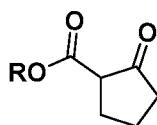
[0016] В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы (II) или (IIa), имеющего структуру соединения 21:



Соединение 21

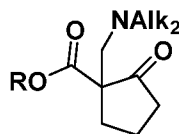
включает стадии

1) взаимодействие производного цикlopentanового сложного эфира формулы



где R представляет собой C₁₋₆ алкил,

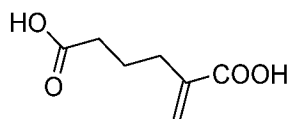
с диалкиламином с получением соединения 40 формулы



Соединение 40,

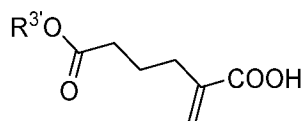
где Alk представляет собой C₁₋₆ алкил;

2) объединение соединения 40 с первым основанием с образованием соединения 41 структуры



Соединение 41;

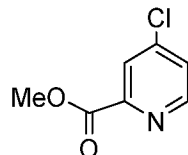
3) взаимодействие соединения 41 с кислотой и спиртом R³'OH с образованием соединения 40 формулы



Соединение 42

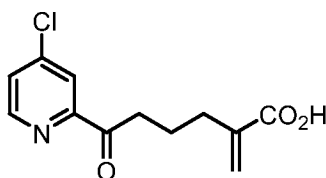
где R^{3'} представляет собой C₁₋₆ алкил;

4) взаимодействие соединения 42 и соединения 2a структуры:



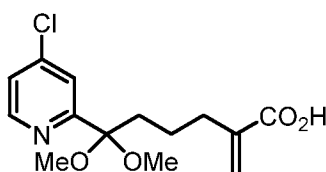
Соединение 2a

в присутствии второго основания с получением соединения 18b формулы



Соединение 18b;

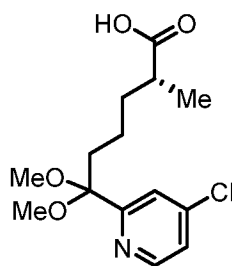
5) превращение соединения 18b в соединение 20b структуры



Соединение 20b;

и

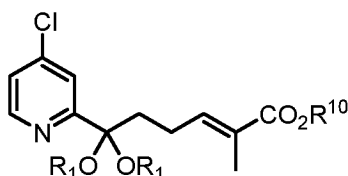
6) гидрирование соединения 20b с получением соединения формулы (II), имеющего структуру



Соединение 21.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способа получения соединения формулы (II) или (IIa), имеющего структуру соединения 21, гидрирование на стадии (6) включает хиральный Ru-катализатор.

[0018] В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы (II) или (IIa), имеющего формулу соединения 19:



Соединение 19

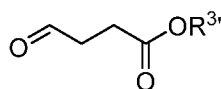
где

R_1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил;

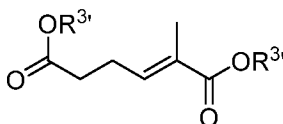
включает следующие стадии:

- 1) взаимодействие соединения 37 формулы:



Соединение 37

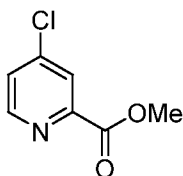
с фосфонийилидом сложного эфира пировиноградной кислоты с образованием соединения 37 формулы:



Соединение 38

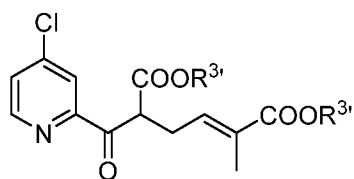
где $R^{3'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

- 2) взаимодействие соединения 38 с соединением 2a, имеющим структуру:



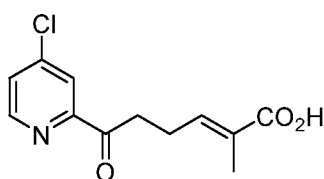
Соединение 2a

в присутствии основания с образованием соединения 39 формулы:



Соединение 39;

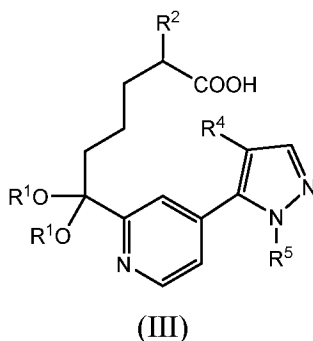
- 3) обработка соединения 39 первой кислотой с образованием соединения 18a структуры:



Соединение 18a;

взаимодействие соединения 18a с C₁₋₆ алкиловым спиртом и второй кислотой и, необязательно, осушающим агентом, с образованием соединения 19.

[0019] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (III):



где

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил;

R² представляет собой C₁₋₃ алкил;

R⁴ выбран из NO₂, N=O, NHOH и NH₂; и

R⁵ выбран из CHF₂, CD₃ и CH₃.

[0020] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III),

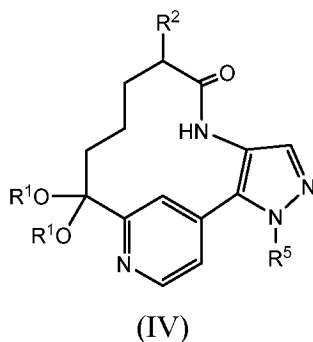
R¹ представляет собой метил;

R² представляет собой метил;

R^4 выбран из NO_2 и NH_2 ; и

R^5 представляет собой CHF_2 .

[0021] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IV):



где

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил; и

R^5 выбран из CHF_2 , CD_3 и CH_3 .

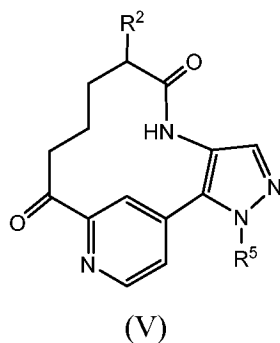
[0022] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV):

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой метил; и

R^5 представляет собой CHF_2 .

[0023] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V):



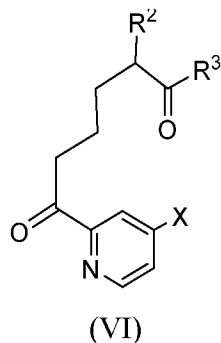
где

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил; и

R^5 выбран из CHF_2 , CD_3 и CH_3 .

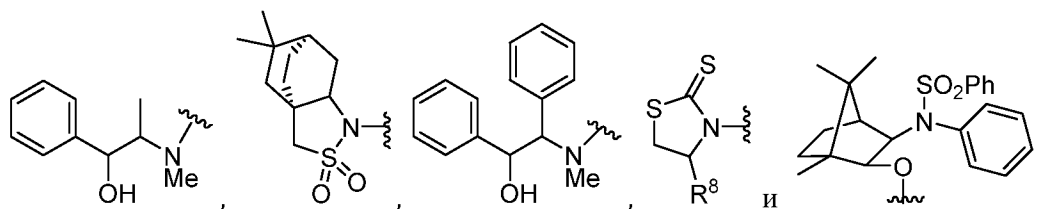
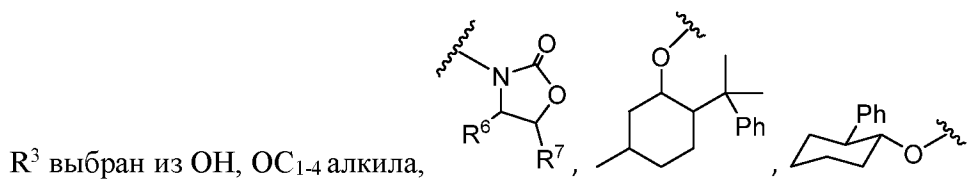
[0024] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) R^2 представляет собой метил; и R^5 представляет собой CHF_2 .

[0025] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VI):



или к форме свободного основания или соли, где

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил;



где

R^6 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила;

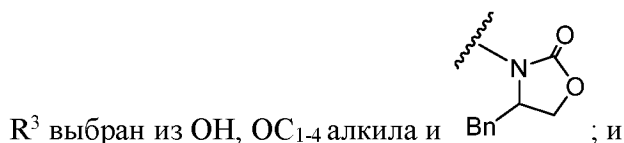
R^7 выбран из H и фенила;

R^8 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила; и

X выбран из F, Cl, Br и I.

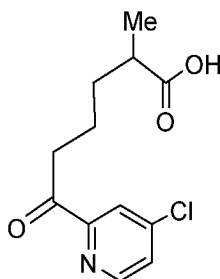
[0026] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI):

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил;



X выбран из F, Cl, Br и I.

[0027] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (VI) имеет структуру соединения 34:



Соединение 34.

[0028] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения тромбоэмболического нарушения, включающий введение видам млекопитающих, предпочтительно человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения (I), при этом соединение (I) получают с использованием новых технологических стадий по изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0029] Как использовано в данном описании, термин «алкил» относится к линейному или разветвленному, насыщенному алифатическому радикалу, содержащему от одного до десяти атомов углерода, если не указано иначе, например, алкил включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *сек*-бутил, изобутил, *трет*-бутил и тому подобное. Термин «низший алкил» относится к алкильному радикалу, имеющему от одного до четырех атомов углерода.

[0030] Термин «алкокси» относится к группе, имеющей формулу -О-алкил, где алкильная группа, как определено выше, является присоединенной к исходной молекуле через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может содержать от 1 до 10 атомов углерода (то есть C₁-C₁₀ алкокси) или от 1 до 6 атомов углерода (то есть C₁-C₆ алкокси). Примеры подходящих алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси (-O-CH₃ или -OMe), этокси (-OCH₂CH₃ или -OEt), трет-бутокси (-O-C(CH₃)₃ или -OtBu) и тому подобное.

[0031] Термин «арил» относится к моноциклическому или конденсированному бициклическому кольцу, содержащему от 6 до 10 кольцевых атомов углерода, где каждое кольцо является ароматическим, например, фенилом или нафтилом.

[0032] Термин «заместители» относится к дополнительной группе заместителя, выбранной из галогена (предпочтительно фтора, хлора или брома), гидроксид, амино, меркапто и тому подобное. Предпочтительными заместителями для групп, описанных в данном документе как замещенный низший алкил или замещенный алкил, являются галогены, особенно фторзаместители.

[0033] Термин «восстанавливающий агент» относится к любому реагенту, который будет уменьшать степень окисления атома углерода в исходном материале, либо добавляя атом водорода к данному углероду, либо добавляя электрон к данному углероду, и, как таковой, будет очевиден для любого обычного специалиста в данной области техники. Определение «восстанавливающий реагент» включает, но не ограничивается ими: комплекс боран-диметилсульфид, 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN), катехолборан, боргидрид лития, боргидрид натрия, комплекс борогидрид натрия-метанол, боргидрид калия, гидроксидборгидрид натрия, триэтилборгидрид лития, н-бутилборгидрид лития, цианоборгидрид натрия, боргидрид кальция (II), алюмогидрид лития, гидрид диизобутилалюминия, гидрид н-бутилдиизобутилалюминия, гидрид бис-метоксиэтоксиалюминия натрия, триэтоксисилан, диэтоксиметилсилан, гидрид лития, литий, натрий, водород Ni/V и тому подобное. Некоторые кислотные реагенты и реагенты, являющиеся кислотами Льюиса, усиливают активность восстанавливающих реагентов. Примеры таких кислотных реагентов включают: уксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, соляную кислоту и тому подобное. Примеры таких реагентов, являющихся кислотами Льюиса, включают: триметоксиборан, триэтоксиборан, трихлорид алюминия, хлорид лития, трихлорид ванадия, дициклопентадиенилтитана дихлорид, фторид цезия, фторид калия, хлорид цинка (II), бромид цинка (II), иодид цинка (II) и тому подобное.

[0034] Термин «удаляемая защитная группа» или «защитная группа» относится к любой группе, которая при связывании с функциональной группой, такой как атом кислорода гидроксильной или карбоксильной группы или атом азота аминогруппы, предотвращает протекание реакций по данным функциональным группам и может быть удалена обычными химическими или ферментативными стадиями для восстановления функциональной группы. Конкретная используемая удаляемая защитная группа не имеет решающего значения.

[0035] Используемый в данном документе термин «лиганд» относится к производному фосфина, способному служить лигандом палладия, такому как моно- или бидентатный арил

или алкилфосфин, способные образовывать комплекс с атомом палладия. Данный термин хорошо известен специалистам в данной области техники.

[0036] Используемый в данном документе термин «силилирование» или «силилировать» относится к способу введения силильной или кремнийсодержащей группы. Силильные группы включают, но не ограничиваются ими, трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), триизопропилсилил (TIPS), триэтилсилил (TES), триметилсилил (TMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), триизопропилсилил-окси-метил (TOM) и ди-трет-бутилсилилбис(трифторметансульфонат).

[0037] Используемый в данном документе термин «десилилирование» относится к способу удаления силильной или кремнийсодержащей группы.

Варианты осуществления изобретения

[0038] Настоящее изобретение относится к ряду синтетических промежуточных продуктов и способов получения данных промежуточных продуктов и соединения (I).

[0039] Общие аспекты данных служащих примерами способов описаны на схемах и в примерах. Каждый из продуктов нижеприведенных способов необязательно отделяется, выделяется и/или очищается перед его использованием в последующих способах.

[0040] Обычно условия реакции, такие как температура, время реакции, растворители, процедуры обработки и тому подобное, являются общепринятыми в данной области техники для конкретной реакции, которую необходимо провести. Обычно температура составит от -100°C до 200°C , растворители будут апротонными или протонными и время реакции составит от 10 секунд до 10 дней. Обработка обычно состоит из гашения любых непрореагировавших реагентов с последующим разделением в системе вода/органический слой (экстракция) и отделением слоя, содержащего продукт.

[0041] Реакции окисления и восстановления обычно проводятся при температурах, близких к комнатной (около 20°C), хотя для реакций восстановления с гидридом металла температура часто снижается от 0°C до -100°C , растворители обычно являются апротонными для реакций восстановления и могут быть либо протонными или апротонными для реакций окисления. Времена реакции регулируются для достижения желаемых превращений.

[0042] В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения (I). Типичный общий способ получения производного представлен на схемах 1 и 2 ниже.

Схема 1

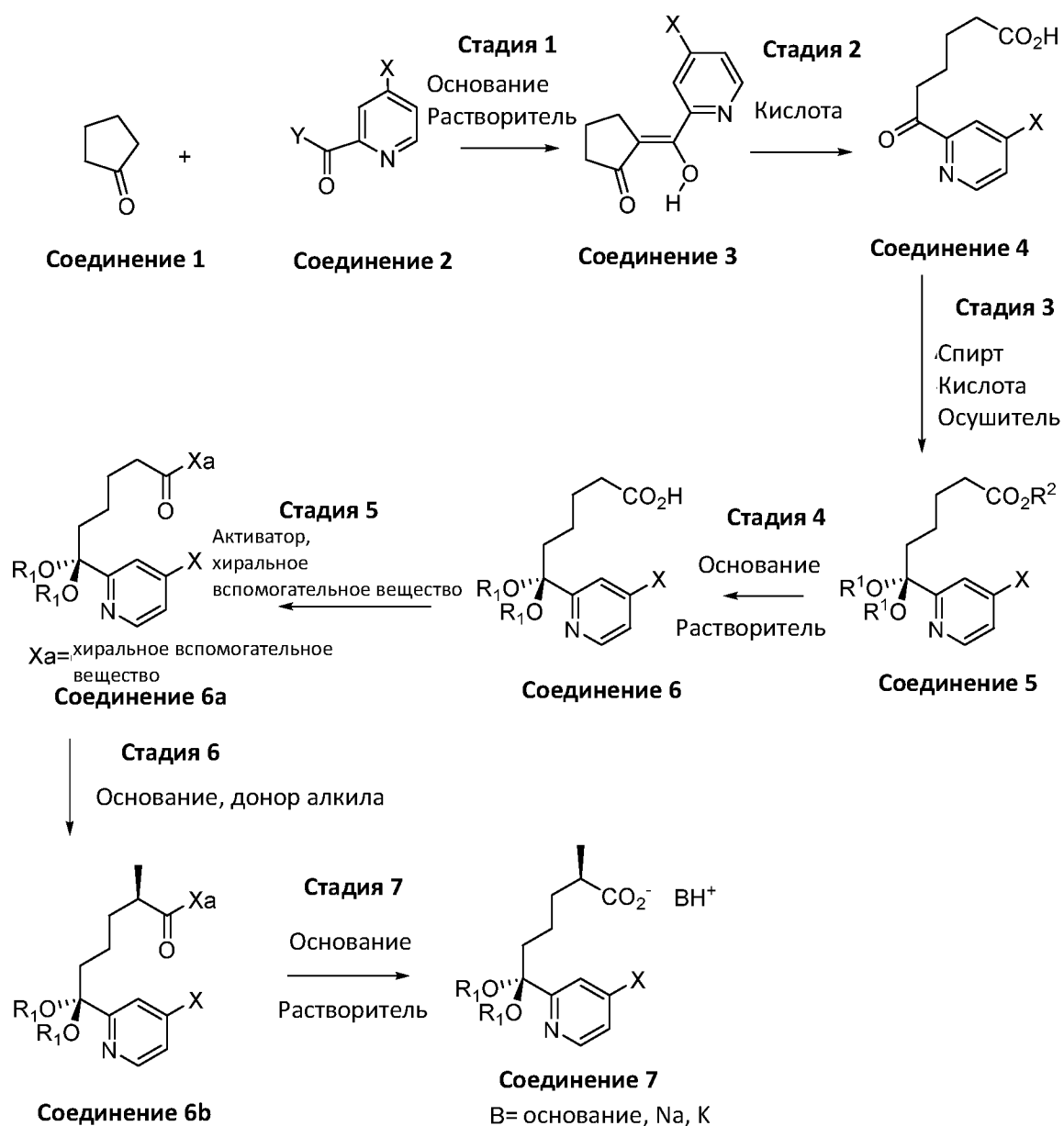
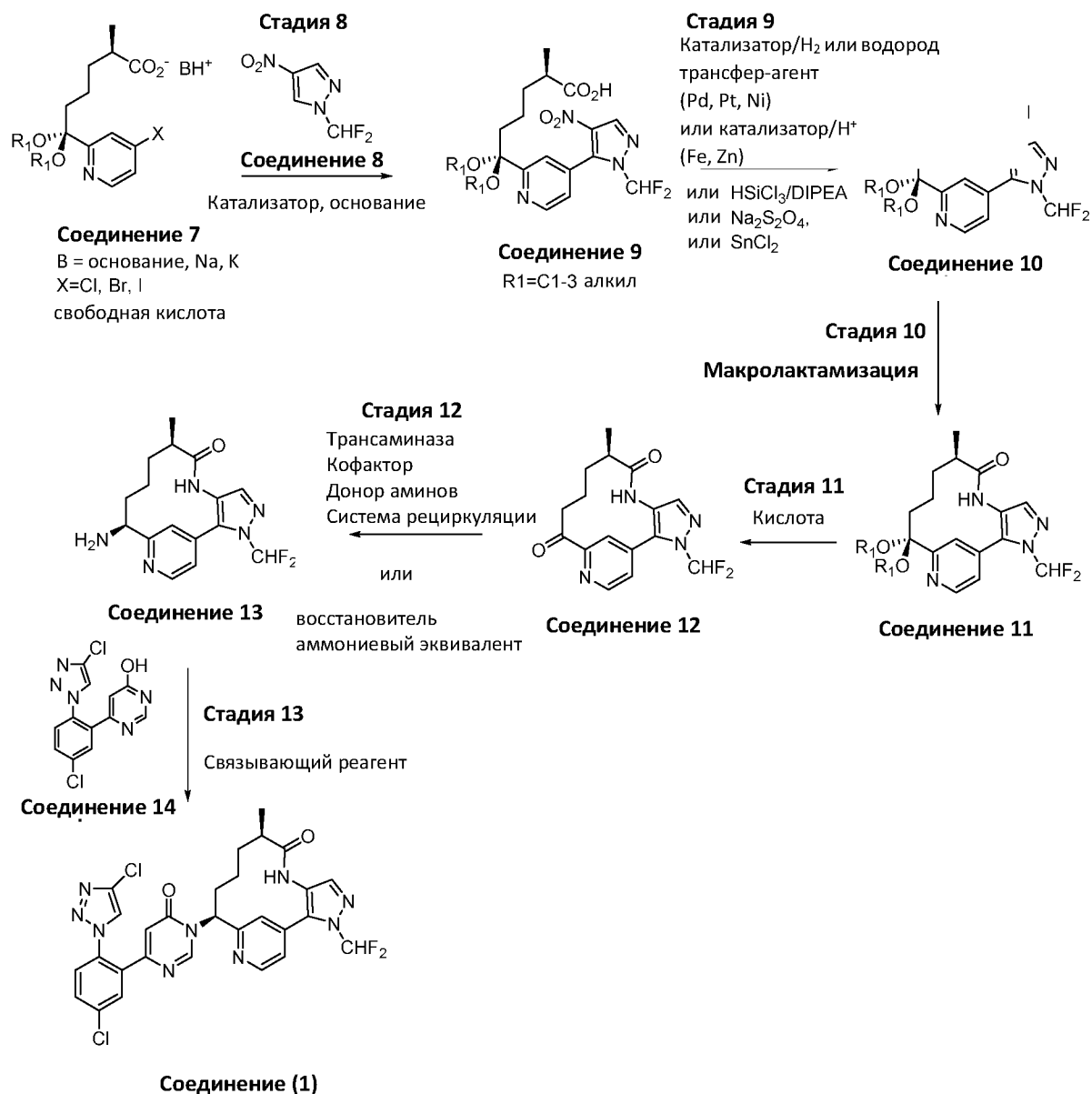


Схема 2



[0043] Теперь каждая стадия способа получения, проиллюстрированная на приведенных выше схемах, будет описана более подробно.

[0044] Стадия 1

[0045] Исходными материалами для данного способа являются соединение 1 и соединение 2. Для тех вариантов осуществления, в которых исходные материалы получают согласно приведенным в литературе способам, исходные материалы предпочтительно очищают перед реакцией. Соединения 1 и 2 вступают в реакцию взаимодействия в основных условиях в подходящем растворителе с образованием соединения 3. Алкоксидные основания, такие

как метоксид, этоксид, трет-бутоксид, амилат, трет-амилат, с противокатионами, такими как Li^+ , Na^+ и K^+ , являются подходящими.

[0046] Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, полярные апротонные растворители, такие как диметилформамид, диметилсульфоксид и *N*-метилпирролидинон; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), диэтоксиметан и (CPME); углеводороды, такие как бензол, толуол, гексаны и гептан; галогенированные растворители, такие как дихлорметан и 1,2-дихлорэтан; ацетаты, такие как этилацетат, изопропилацетат и бутилацетат, и другие растворители, такие как ацетонитрил, метилвинилкетон, *N,N*-диметилацетамид; полярный апротонный растворитель, такой как и их смеси. Предпочтительные растворители включают эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран и диэтоксиметан.

[0047] Реакцию можно проводить при температуре от около -78°C до около 0°C . Предпочтительно реакцию проводят от около -50°C до около -20°C .

[0048] Стадия 2

[0049] Затем соединение 3 подвергают реакции ретро-Клайзена с получением соединения 4 в кислых условиях или водно-кислых условиях. Подходящие кислоты включают, но не ограничиваются ими, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, бензолсульфоновую кислоту (BSA), азотную кислоту, хлорную кислоту, метансульфоновую кислоту (MSA), трифторуксусную кислоту (TFA), лимонную кислоту, соляную кислоту (HCl), серную кислоту (H_2SO_4) и фосфорную кислоту (H_3PO_4). Предпочтительно кислота представляет собой MSA.

[0050] Температура реакции может варьироваться в относительно широком диапазоне. Реакцию обычно проводят при температурах от 0°C до 80°C . Предпочтительно реакцию проводят при от около 20°C до около 65°C .

[0051] Стадия 3

[0052] Затем соединение 4 превращают в его соответствующий сложный эфир и кеталь с использованием спиртового растворителя, кислотного катализатора, необязательно осушающего агента, в присутствии триалкилортоформиата. В некоторых вариантах осуществления спиртовой растворитель представляет собой спиртовой растворитель представляет собой C_{1-6} спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол, пропанол-бутанол, пентанол и гексанол. Кислотный катализатор может быть выбран из HCl,

триметилсилилхлорида (TMSCl), пиридин-п-толуолсульфоновой кислоты (PPTS), п-толуолсульфоновой кислоты (PTSA), может потребоваться осушающий агент, который может быть выбран из Na_2SO_4 и MgSO_4 , и триалкилортоформиат может быть выбран, но не ограничиваясь этим, из триметилортоформиата (TMOF) и триэтилортоформиата (TEOF).

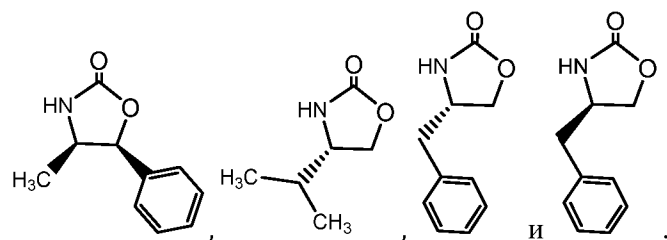
[0053] Стадия 4

[0054] Затем сложный эфир в соединении 5 гидролизуют в основных условиях в присутствии воды и подходящего органического растворителя, устойчивого в основных условиях, такого как толуол, NMP. Подходящим основанием являются гидроксиды с противокатионами Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ или NH_4^+ . Неограничивающими примерами гидроксидов с противоанионами являются KOH, NaOH и LiOH.

[0055] Стадия 5

[0056] Карбоновая кислота в соединении 6 далее вступает в реакцию взаимодействия с активирующим агентом с образованием активированного вещества, которое непосредственно вступает в реакцию взаимодействия с хиральным вспомогательным веществом с образованием соединения 6а в присутствии основания. Типичным активирующим агентом является ацилхлорид (такой как пивалоилхлорид, изопропоилхлорид), ангидрид кислоты (такой как пивалиновый ангидрид, изопропилангидрид) или реагент, такой как оксалилхлорид и сульфонилхлорид.

[0057] Хиральное вспомогательное средство включает, но не ограничиваясь ими, оксазолидинон, 8-фенилментол, *транс*-фенилциклогексанон, камфорсультам, псевдоэфедрин (R,R) или (S,S), или псевдоэфенамид (R,R) или (S,S), производные алкилтиазолидин-2-тиона или N-(-3-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-фенилбензолсульфонамид. В одном варианте осуществления хиральное вспомогательное вещество представляет собой оксазолидинон, выбранный из



[0058] Основание может быть выбрано из, например, DIPEA, TEA, LDA, *n*-BuLi, втор-BuLi или трет-BuLi, *трет*-бутоксид калия в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие неорганической соли, такой как LiCl.

[0059] Стадия 6

[0060] Соединение 6a алкилируют с образованием соединения 6b с использованием алкилирующего агента и сильного основания. Неограничивающий пример активирующего агента включает алкилгалогенид, диалкилсульфат, тетрафторборат триалкилоксония. Предпочтительно алкилирующий агент представляет собой метилгалогенид, такой как MeI. Подходящими основаниями являются NaHMDS, LiHMDS, KHMDS, LDA. Растворитель может быть выбран из эфирного растворителя (THF, 2-Me-THF, MTBE, CPME), ароматического растворителя (толуол) или полярного апротонного растворителя или их комбинации. Затем хиральное вспомогательное вещество удаляют с получением соединения 7 в основных условиях с использованием гидроксидного основания, такого как LiOH, NaOH и KOH.

[0061] Стадия 7.

[0062] Соединение 7 выделяют в виде аминного основания или щелочной соли Na или K в желаемом растворителе. Подходящими основаниями являются дибензиламин, DABCO, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, имидазол, аргинин, лизин, трометамин, аланин, NaOH, KOH, LiOH. Подходящими растворителями являются эфирный растворитель (THF, 2-Me-THF, MTBE, CPME), ароматический растворитель (толуол), кетоновый растворитель (ацетон, MIBK, MEK) или сложноэфирный растворитель (EtOAc, PrOAc), ацетонитрил и спиртовой растворитель (MeOH, EtOH, IPA). Альтернативно, соединение 7 можно выделить в виде свободной кислоты.

[0063] Стадия 8

[0064] Затем соединение 7 вступает в реакцию взаимодействия с соединением 8 в присутствии металлического катализатора и основания с образованием соединения 9. Металлический катализатор может быть получен из Pd, Pt, Rh, Ru, Ir, Fe, Ni или Cu. Лиганды, такие как фосфины (то есть CX-A, XPhos, SPhos, Xantphos, DCEPhos) или *N*-гетероциклические карбены (то есть IMes, Ipr), могут способствовать реакции. Подходящие основания включают органические основания (например, Et₃N, DIPEA), неорганические основания (например, KO^tPr, KOAc, K₂CO₃) или основания, полученные из неорганического основания и карбоновой кислоты (например, K₂CO₃/PivOH,

$\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{PivOH}$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{PhCO}_2\text{H}$). Подходящими растворителями являются эфирные растворители (например, THF, 2-Me-THF, MTBE, CPME), ароматические растворители (например, толуол, бензол) или полярные апротонные растворители (например, DMF, DMAc, NMP).

[0065] Стадия 9

[0066] Соединение 9 затем подвергают стадии нитровосстановления с использованием металлического катализатора, такого как Pd Pt, Rh, на носителе, таком как древесный уголь, оксид алюминия, в присутствии газообразного водорода или реагента переноса водорода, такого как формиат аммония или натрия, в эфирном растворителе или спиртовом растворителе с образованием соединения 10.

[0067] Стадия 10.

[0068] Затем соединение 10 подвергают стадии макролактамизации с использованием подходящего карбоксильного активирующего агента, основания в подходящем растворителе. Подходящими связывающими агентами являются любые хорошо известные связывающие агенты для связывания амина с кислотой с образованием амида. Неограничивающие примеры связывающих реагентов включают PyBOP, HATU/HOBt, EDAC, оксалилхлорид, ангидрид кислоты, такой как пивалиновый ангидрид, хлорангидрид, такой как пивалиновый хлорид, или активирующий агент, такой как DPPCL, DMC или TCFH. Подходящим растворителем обычно является эфирный растворитель (THF, 2-Me-THF, MTBE, CPME), ароматический растворитель (толуол).

[0069] Стадия 11

[0070] На стадии 11 кетонная функциональная группа в соединении 11 демаскируется в водно-кислотных условиях с получением соединения 12. Неограничивающие примеры кислот включают HCl, HBr и TFA.

[0071] Стадия 12.

[0072] Затем соединение 12 подвергается стадии восстановительного аминирования с получением соединения 13. Данное превращение может быть достигнуто с использованием восстанавливающего агента, такого как BH_3 , NaBH_3CN , Pd/C, Pt/C, в присутствии донора амина, такого как аммиак, или соли аммония, такой как хлорид аммония, соли-переносчика водорода, такой как формиат аммония, или газообразного водорода, если используется Pd/C или Pt/C.

[0073] Восстановительное аминирование также может быть достигнуто с использованием фермента трансаминазы в присутствии источника амина, такого как изопропиламин, аланин, 3-аминомасляная кислота и метилбензиламин, и в присутствии кофактора, такого как PLP. Для последних предпочтительным растворителем является водный DMSO. Могут использоваться различные системы рециркуляции, такие как трансаминаза/лактатдегидрогеназа/глюкозодегидрогеназа и трансаминаза/аминокислотная дегидрогеназа/формиатдегидрогеназа. Неограничивающими примерами трансаминаз являются АТА-113, АТА-200, АТА-237, АТА-251, АТА-254, АТА-256 и АТА-260.

[0074] Трансаминаза для использования в способах по настоящему изобретению обычно содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентичности с эталонной аминокислотной последовательностью, выбранной из любого из АТА-113, АТА-200, АТА-237, АТА-251, АТА-254, АТА-256 и АТА-260. В некоторых вариантах осуществления трансаминаза представляет собой сконструированный полипептид трансаминазы, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет один или несколько отличных аминокислотных остатков по сравнению с эталонной последовательностью (например, АТА-113, АТА-200, АТА-237, АТА-251, АТА-254, АТА-256 и АТА-260). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, способный к гибридизации в очень жестких условиях, кодирует полипептид трансаминазы, который имеет процент идентичности, описанный выше, и один или несколько различий в аминокислотных остатках по сравнению с эталонной последовательностью (например, АТА-113, АТА-200, АТА-237, АТА-251, АТА-254, АТА-256 и АТА-260).

[0075] В описанных в данном документе способах трансаминаза использует донор аминокислотной группы для образования соединений-продуктов. В некоторых вариантах осуществления донор аминокислотной группы в условиях реакции включает соединение, выбранное из изопропиламина (также называемого в данном документе «IPM») или любого другого подходящего донора аминокислотной группы для интересующей реакции. В некоторых вариантах осуществления донор аминокислотной группы представляет собой IPM.

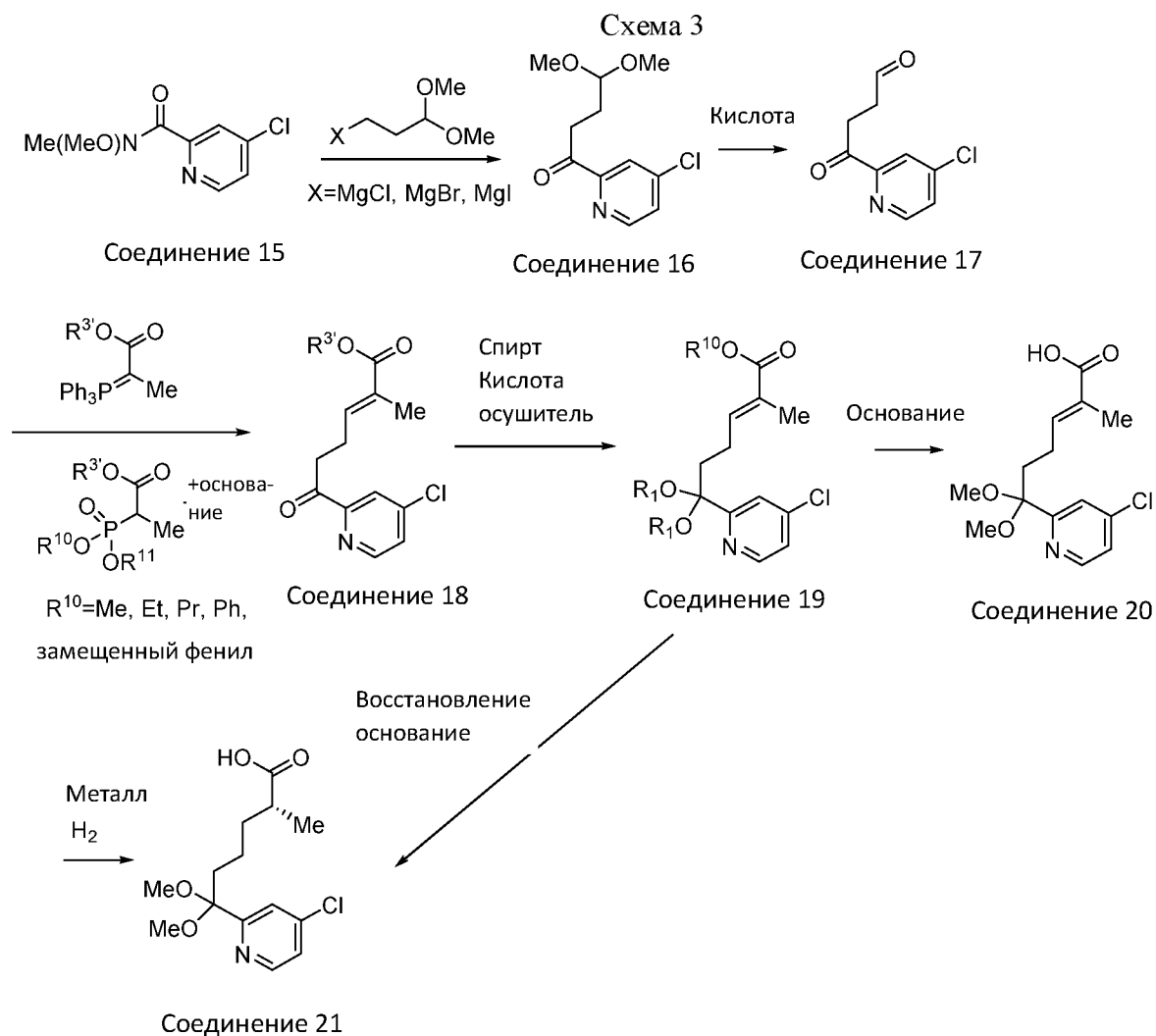
[0076] Подходящие условия реакции для способов также обычно включают присутствие кофактора в реакционной смеси. Поскольку трансаминаза обычно использует членов семейства витаминов В₆, условия реакции могут включать кофактор, выбранный из пиридоксаль-5'-фосфата (также известного как пиридоксальфосфат, PLP, P5P), пиридоксина

(PN), пиридоксаль (PL), пиридоксамина (PM) и их фосфорилированных аналогов; пиридоксинфосфата (PNP) и пиридоксаминфосфата (PMP). В некоторых вариантах осуществления подходящие условия реакции могут включать присутствие кофактора, выбранного из PLP, PN, PL, PM, PNP и PMP. В некоторых вариантах осуществления кофактор представляет собой PLP.

[0077] Стадия 13.

[0078] В заключение, соединение 13 связывают с соединением 14 с получением соединения (I), как описано в WO 2015/116886.

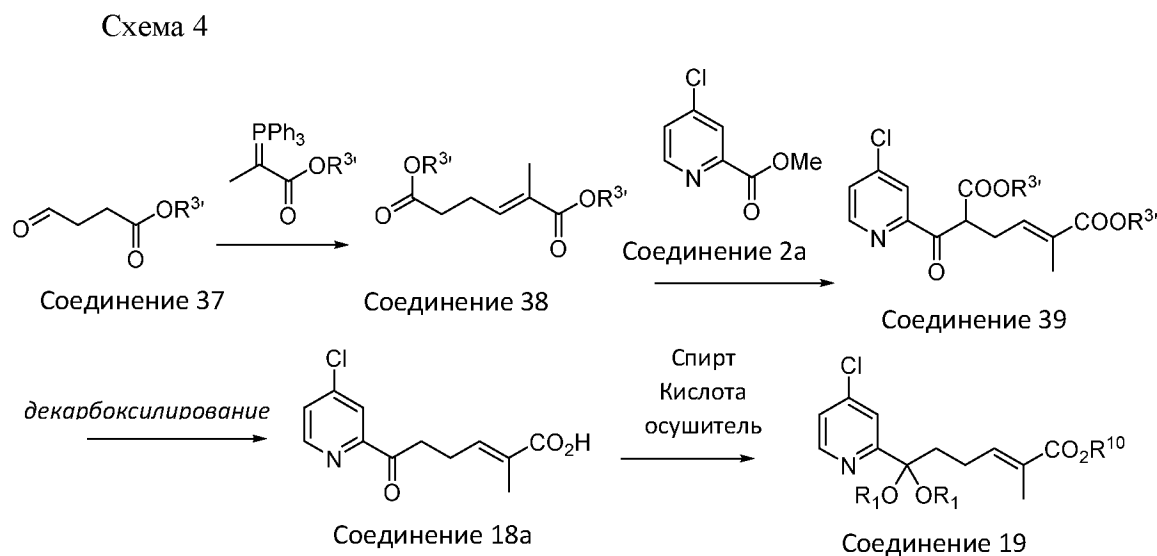
[0079] В приведенном выше способе, помимо стадий от 1 до 13, могут быть использованы дополнительные стадии. Кроме того, для получения ключевых промежуточных соединений на схемах 1 и 2 могут быть использованы различные способы синтеза. На схеме 3 показан другой способ получения конкретного примера соединения 7 (схема 1) как соединения 21.



[0080] Соединение 16 может быть образовано в результате реакции сочетания соединения 15 с 3-хлоро-1,1-диметоксипропаном, 3-бром-1,1-диметоксипропаном или 3-иод-1,1-диметоксипропаном в присутствии металла, такого как Mg, и в присутствии инициатора, такого как I_2 , в подходящем растворителе, таком как THF. В последующем кетальном гидролизе с получением соединения 17 используется органическая кислота, такая как TFA, MSA, BSA, PTSA, PPTS, или неорганическая кислота, такая как HCl, HBr, в присутствии воды и подходящего растворителя. Альдегид в соединении 17 затем вступает в реакцию взаимодействия с трифенилфосфонийилидом, таким как метил-2-(трифенил-15-фосфанилиден)пропаноат или этил-2-(трифенил-15-фосфанилиден)пропаноат, или, альтернативно, вступает в реакцию взаимодействия с фосфонатным производным, таким как метил-2-(диэтоксифосфорил)пропаноат или этил 2-(диэтоксифосфорил)пропаноат, в присутствии основания, такого как NaH или KOtBu, в подходящем растворителе для

получения соединения 18. Кетон в соединении 18 затем защищается в виде соответствующего кетального соединения 19 с использованием спиртового растворителя, такого как C₁₋₆ спирт, и кислоты в качестве катализатора, такой как HCl, триметилсилилхлорид (TMSCl), пиридин-п-толуолсульфоновая кислота (PPTS), п-толуолсульфоновая кислота PTSA, и, необязательно, осушающего агента, такого как Na₂SO₄, MgSO₄, триметилортоформиат (TMOF) или триэтилортоформиат (TEOF). Затем сложный эфир гидролизуется до соединения 20 в основных условиях в присутствии воды. Подходящим основанием являются гидроксиды с Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺, NH₄⁺ в качестве противокатиона. Наконец, олефин в соединении 20 восстанавливается с получением соединения 21 с использованием металлического катализа в присутствии H₂. Металл предпочтительно представляет собой Ru или Rh. Индукция хиральности в углеродном центре в метиле достигается за счет использования адекватного хирального лиганда. Альтернативно, соединение 19 можно восстановить обработкой ферментом редуктазой и гидролизом сложного эфира в основных условиях.

[0081] Соединение 19 можно получить альтернативной конденсацией (схема 4).

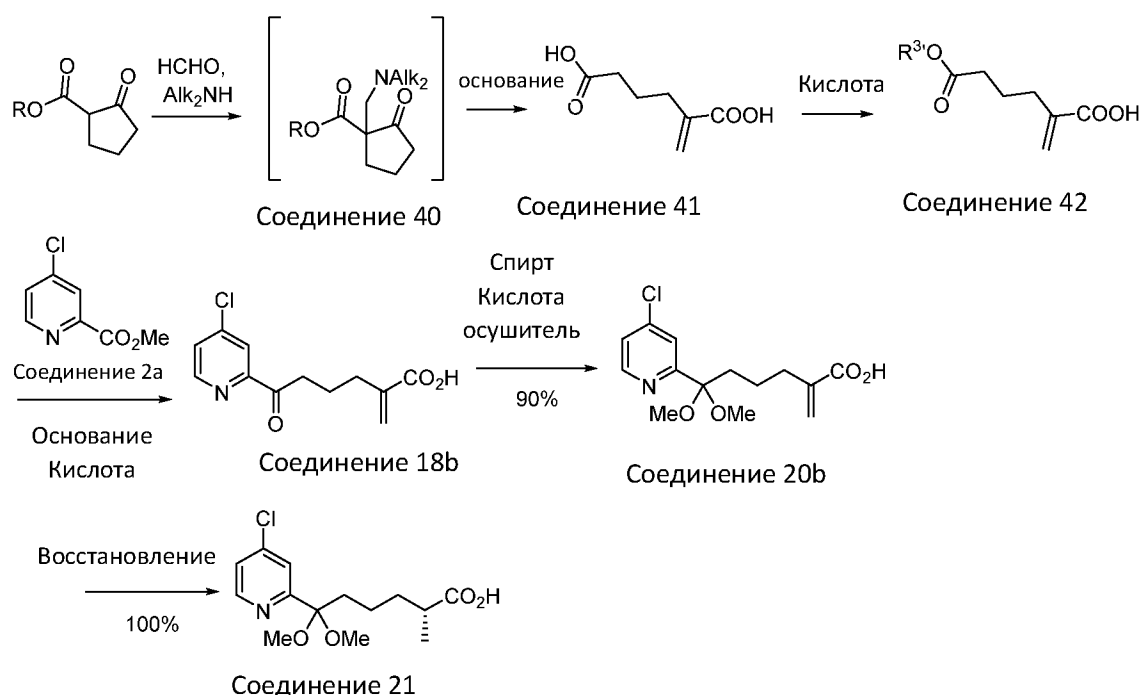


[0082] Соединение 38 может быть образовано в результате реакции сочетания альдегида 37 с трифенилфосфонийилидом, таким как метил-2-(трифенил-15-фосфанилиден)пропаноат или этил-2-(трифенил-15-фосфанилиден)пропаноат, или, альтернативно, вступает в реакцию взаимодействия с фосфонатным производным, таким как метил-2-(диэтоксифосфорил)пропаноат или этил-2-(диэтоксифосфорил)пропаноат, в присутствии

основания, такого как NaH или KOtBu, в подходящем растворителе с образованием соединения 38. Полученный бис-эфир 38 взаимодействует с соединением 2, имеющим структуру соединения 2a в присутствии основания, такого как LiHMDS, LDA, tBuOK, в подходящем растворителе для получения соединения 39. Данное соединение дополнительно декарбоксилируется в присутствии кислоты, такой как HCl, MSA, H₃PO₄, в подходящем растворителе для получения соединения 18a, которое позже превращается в соединение 19, как описано выше.

[0083] В другом варианте осуществления соединение 21 можно получить, исходя из производного цикlopentanового сложного эфира (схема 5).

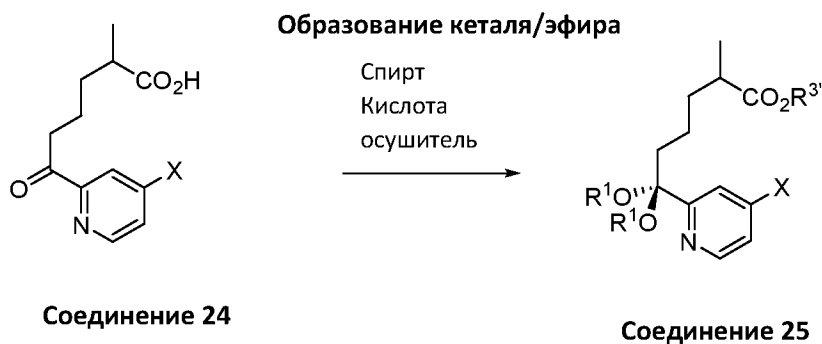
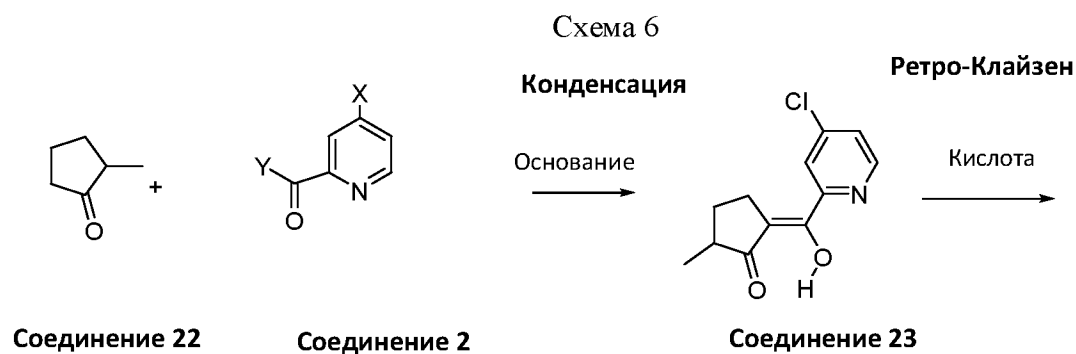
Схема 5



[0084] Соединение 40 образуется путем реакции сочетания производного цикlopentanового эфира с формальдегидом и диалкиламином. Дальнейшая обработка в основных условиях дает соединение 41, производное дикислоты. После этерификации с образованием соединения 42, реакции сочетания с соединением 2a и кислотной обработки получают производное акрилата, соединение 18b. Затем кетон в соединении 18b защищают как соответствующий кеталь с использованием спиртового растворителя, такого как C₁₋₆ спирт, кислоты в качестве катализатора, такой как HCl, триметилсилилхлорид (TMSCl),

пиридин-пара-толуолсульфоновая кислота (PPTS), пара-толуолсульфоновая кислота PTSA, и необязательно осушающего агента, такого как Na_2SO_4 , MgSO_4 , триметилортоформиат (TMOF) или триэтилортоформиат (TEOF). Затем сложный эфир гидролизуют до соединения 20b в основных условиях в присутствии воды. Подходящие основания включают гидроксиды с Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , NH_4^+ в качестве противокатиона или свободную карбоновую кислоту. Наконец, олефин в соединении 20b восстанавливается с получением соединения 21 с использованием металлического катализа в присутствии H_2 . Металл предпочтительно представляет собой Ru или Rh. Индукция хиральности в углеродном центре в метиле достигается за счет использования адекватного хирального лиганда. Альтернативно, желаемый энантиомер можно получить обработкой ферментом редуктазой.

[0085] В другом варианте осуществления конкретный пример соединения 7 (Схема 1), соединения 27 (Схема 7), которое может быть получено с помощью подхода ферментативного разделения, как показано на схемах реакций 6 и 7.

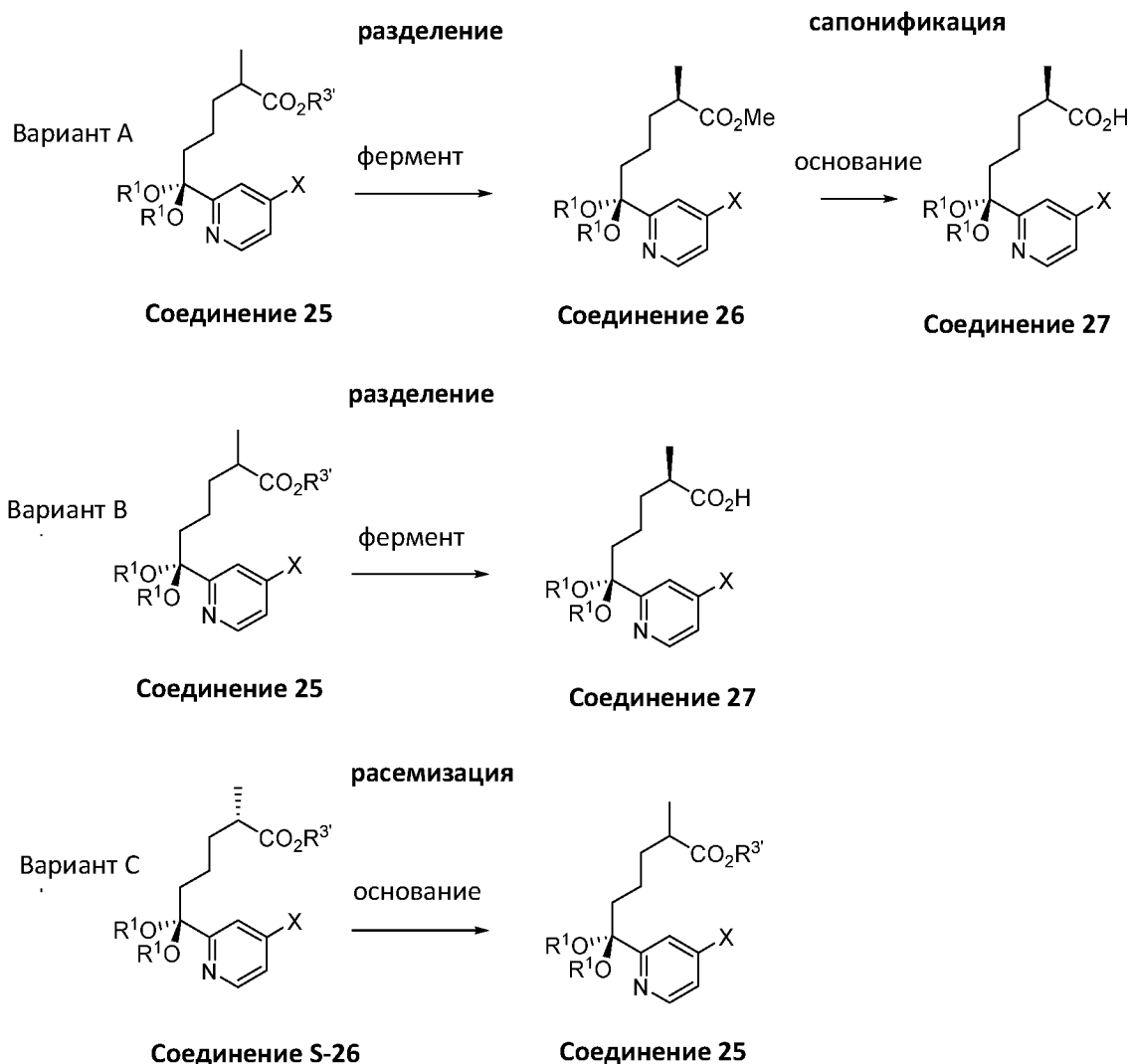


[0086] Соединения 22 и 2 вступают в реакцию взаимодействия в основных условиях в подходящем растворителе с образованием соединения 23. Основания, такие как алкоксид (метоксид, этоксид, трет-бутоксид, амилат, трет-амилат), с Li^+ , Na^+ , K^+ в качестве противокатионов являются подходящими вместе с растворителем, таким как эфирный растворитель (THF, 2-МеTHF, MTBE, CPME), ароматический растворитель (толуол) или дипольный апротонный растворитель. Соединение 24 получают в результате реакции ретро-Клайзена соединения 23 в кислых условиях или водно-кислых условиях. Подходящие кислоты включают, но не ограничиваются ими, H_2SO_4 , MSA, BSA, азотную кислоту, TFA или хлорную кислоту.

[0087] Соединение 24 затем превращается в его соответствующий сложный эфир и кеталь соединения 25 с использованием спиртового растворителя (C1-6 спирт) и кислоты в качестве катализатора, такой как, но не ограничиваясь ими, HCl, триметилсилилхлорид (TMSCl), пиридин п-толуолсульфоновая кислота (PPTS), п-толуолсульфоновая кислота PTSA, и, необязательно, осушающего агента, такого как Na_2SO_4 , MgSO_4 , триметилортоформиат (TMOF) или триэтилортоформиат (TEOF).

[0088] Затем соединение 25 подвергают ферментативному разделению, как показано на схеме 7.

Схема 7



[0089] Рацемическое соединение 25 подвергают стадии ферментативного разделения. Поскольку желаемый энантиомер соединения 26 остается непрореагировавшим, нежелательный энантиомер в рацемической смеси соединения 25 гидролизует. Затем соединение 26 гидролизуют с использованием водного основания, такого как NaOH, с получением соединения 27. Предпочтительно гидролитическим ферментом является липаза МН Amano 10 SD, которая показывает хорошую селективность (>90% энантиомерный избыток).

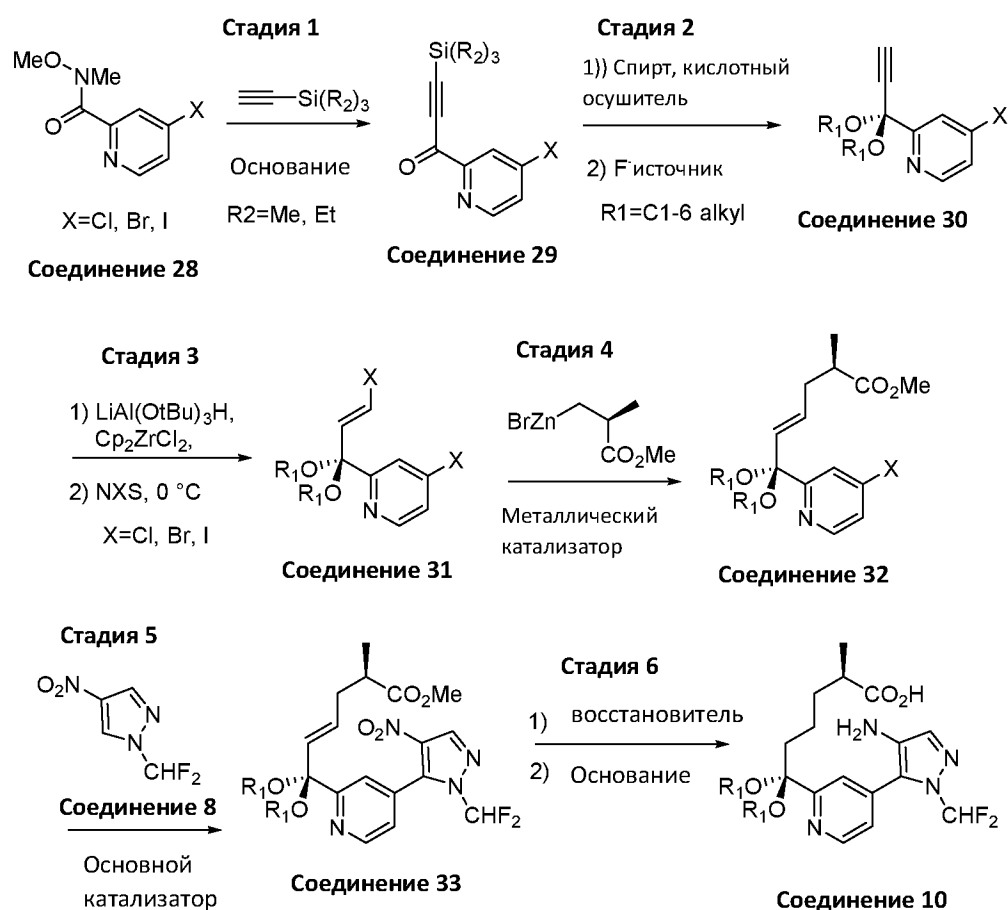
[0090] В варианте В рацемическое соединение 25 подвергается стадии ферментативного разделения. Поскольку нежелательный энантиомер остается в некоторой степени

непрореагировавшим, желаемый энантиомер в рацемической смеси соединение 25 гидролизуеться с образованием соединения 27.

[0091] В варианте С непрореагировавшее нежелательное энантиомерное соединение S-26, образованное в варианте В, рацемизируется в присутствии основания с образованием соединения 25, которое можно использовать в качестве исходного материала в варианте А или варианте В выше.

[0092] В другом варианте осуществления промежуточное соединение 10 получают с помощью способа, показанного на схеме 8, который отличается от способа на схеме 1.

Схема 8



[0093] Стадия 1

[0094] Соединение 28 вступает в реакцию сочетания с силил-защищенным ацетиленом в сильном основании и подходящем растворителе с образованием соединения 29. Основание может быть сильным литированным основанием, таким как алкиллитированное основание

или арилитирированное основание. Неограничивающими примерами оснований, содержащих алкил и ариллитий, являются метиллитий, н-бутиллитий, втор-бутиллитий, трет-бутиллитий и фениллитий. Растворителем может быть эфирный растворитель, такой как THF.

[0095] Стадия 2

Затем кетонный фрагмент защищают как соответствующий кеталь с использованием спиртового растворителя (C_{1-6} спирт) и кислоты в качестве катализатора, такой как, но не ограничиваясь ими, HCl, триметилсилилхлорид (TMSCl), пиридин *p*-толуолсульфоновая кислота (PPTS), *p*-толуолсульфоновая кислота PTSA, и, необязательно, осушающего агента, такого как Na_2SO_4 , $MgSO_4$, триметилортоформиат (TMOF) или триэтилортоформиат (TEOF). Затем удаляют защитную силилированную группу с использованием источника фтора, такого как TBAF, HF.TEA, HF, в подходящем растворителе, таком как THF, 2-MeTHF, с получением соединения 30.

[0096] Стадия 3

[0097] Тройная связь в соединении 30 затем дериватизируется в соответствующий виниловый галогенид, соединение 31, в две стадии с использованием $LiAl(OtBu)_3H/Cp_2ZrCl_2$, с последующим использованием донора галогенида, такого как *N*-хлорсукцинимид, *N*-бромсукцинимид или *N*-йодосукцинимид.

[0098] Стадия 4

[0099] Соединение 31 затем подвергают реакции перекрестного сочетания, катализируемого металлами, с коммерчески доступным (S)-(-)-3-метокси-2-метил-3-оксопропилцинкбромидом с образованием соединения 32. Неограничивающие примеры металлического катализатора включают соль Pd (II), такую как $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, или предварительно лигированный металл, такой как 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино) ферроцен дихлорид палладия.

[00100] Стадия 5

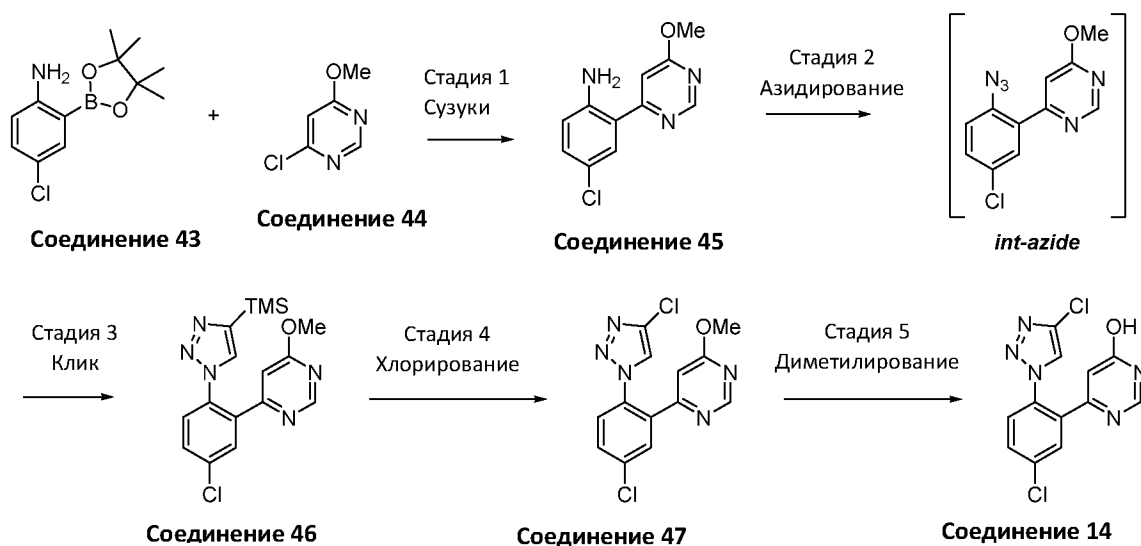
[00101] Затем соединение 32 вступает в реакцию взаимодействия с соединением 8 в присутствии металлического катализатора и основания с образованием соединения 33. Металлический катализатор может быть получен из Pd, Pt, Rh, Ru, Ir, Fe, Ni или Cu. Лиганды, такие как фосфины (то есть CX-A, XPhos, SPhos, Xantphos, DCEPhos) или *N*-гетероциклические карбены (то есть IMes, Ipr), могут способствовать реакции. Подходящие основания включают органические основания (например, Et_3N , DIPEA), неорганические

основания (например, KOPiv, KOAc, K₂CO₃) или основания, полученные из неорганического основания и карбоновой кислоты (например, K₂CO₃/PivOH, Cs₂CO₃/PivOH, K₂CO₃/PhCO₂H). Подходящими растворителями являются эфирные растворители (например, THF, 2-Me-THF, MTBE, CPME), ароматические растворители (например, толуол, бензол) или полярные апротонные растворители (например, DMF, DMAc, NMP).

[00102] Стадия 6

[00103] Затем соединение 33 помещают в восстановительные условия для восстановления двойной связи и нитрофункциональной группы и затем гидролизуют метиловый эфир с получением соединения 10. Восстановление может быть эффективным с использованием металла, такого как Pd или Pt, в присутствии газообразного водорода в протонном растворителе, таком как MeOH, EtOH, IPA. Гидролиз сложного эфира происходит путем обработки метилового эфира гидроксидным основанием, таким как LiOH, NaOH, KOH, в присутствии воды или воды и смешивающегося органического растворителя.

Схема 9



[00104] Стадия 1

[00105] Соединение 45 может быть синтезировано из соединения 43 и соединения 44 в подходящих условиях реакции сочетания Сузуки, например, в присутствии подходящего уровня палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$, в подходящем растворителе, таком как метанол, DMF или ацетонитрил.

[00106] Стадии 2 и 3

[00107] Соединение 46 может быть получено азидированием и последующим клик-химической реакцией взаимодействия с соответствующим ацетиленовым соединением. Соединение 45 подвергают условиям азидирования, например, $\text{TMSN}_3/\text{tBuONO}$, с получением промежуточного азида, который затем обрабатывают триметилсилилацетиленом в присутствии катализатора меди (I), например, CuOAc или йодида меди (I), с получением триазольного соединения 46.

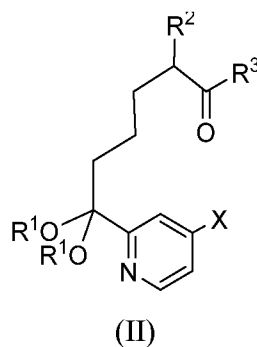
[00108] Стадия 4

[00109] Соединение 47 можно получить из силильного соединения 46 реакцией с 1,3-дихлоро-5,5-диметилгидантоином в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают полярные апротонные растворители, такие как THF или DMF.

[00110] Стадия 5

[00111] Соединение 14 можно получить из соединения 47 реакцией в соляной кислоте, например, концентрированной соляной кислоте.

[00112] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):

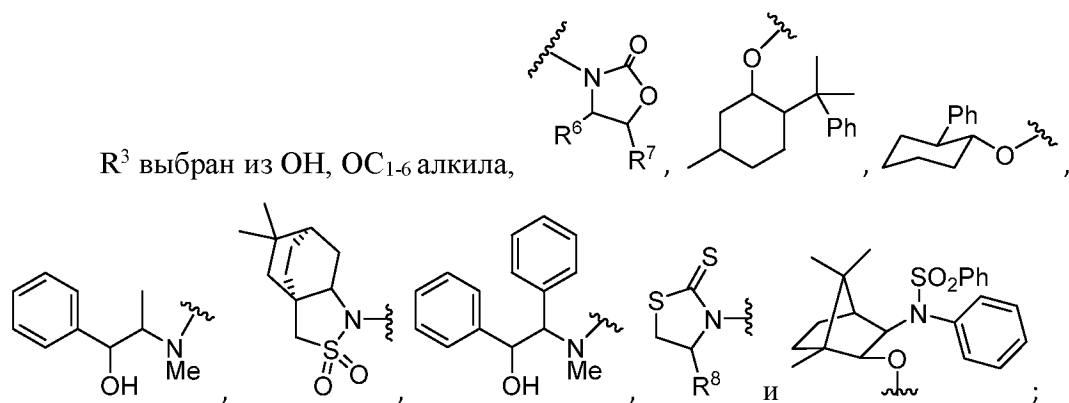


в форме основания или соли, где

---- (пунктирная линия) представляет собой необязательную связь;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил; алкенил



где

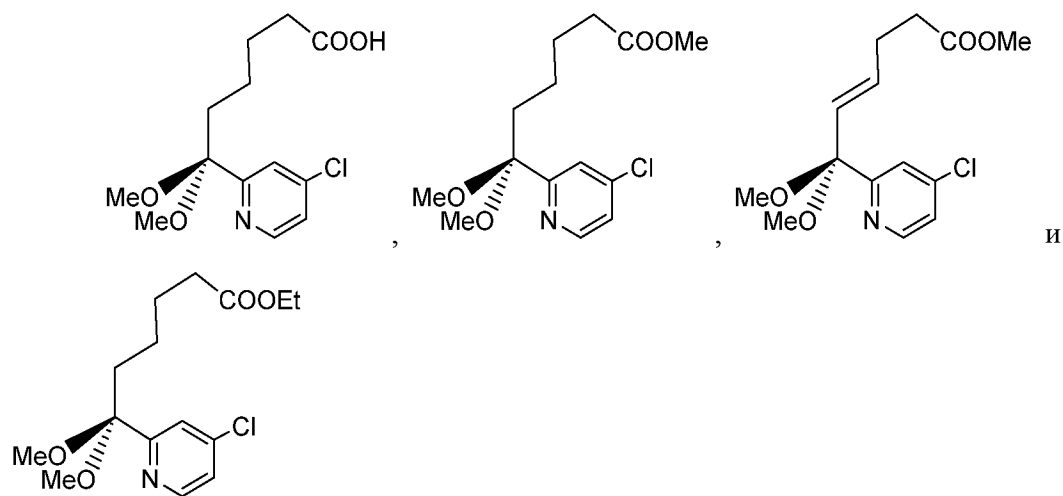
R^6 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила;

R^7 выбран из H и фенила;

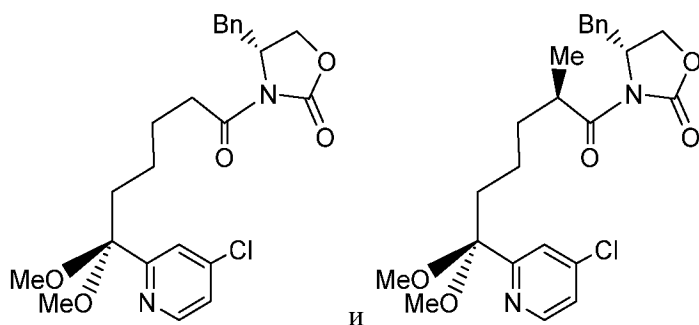
R^8 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила; и

X выбран из F, Cl, Br и I.

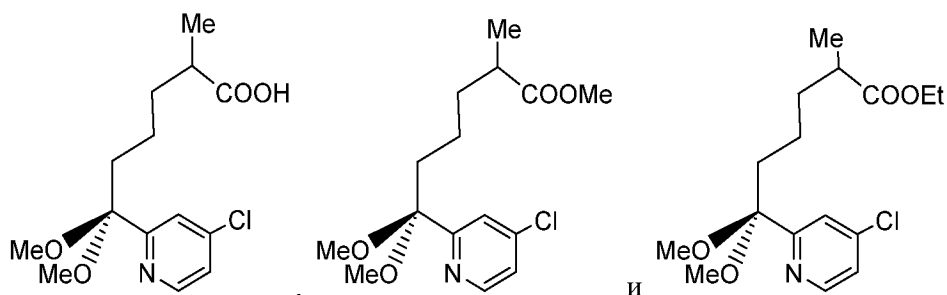
[00113] В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из



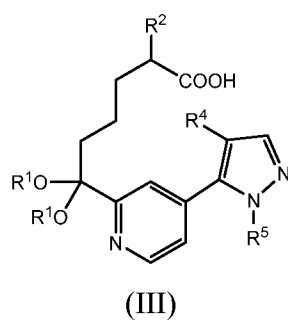
[00114] В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из



[00115] В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из



[00116] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



где

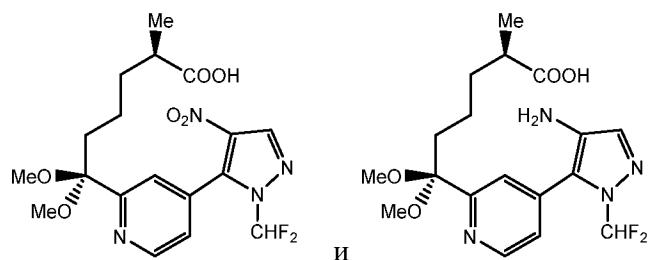
R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил;

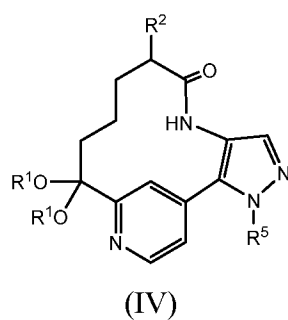
R^4 выбран из NO_2 , $N=O$, $NHOH$, и NH_2 ; и

R^5 выбран из CHF_2 , CD_3 и CH_3 .

[00117] В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из



[00118] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV):



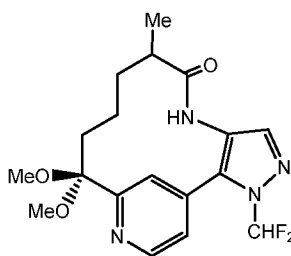
где

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

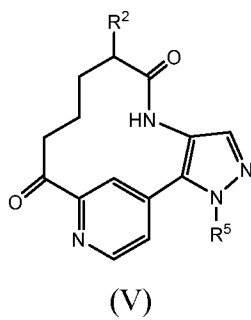
R^2 представляет собой C_{1-3} алкил; и

R^5 выбран из CHF_2 , CD_3 и CH_3 .

[00119] В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из



[00120] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (V):

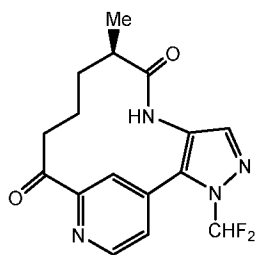


где

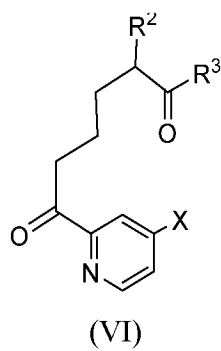
R^2 представляет собой C_{1-3} алкил; и

R^5 выбран из CHF_2 , CD_3 и CH_3 .

[00121] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

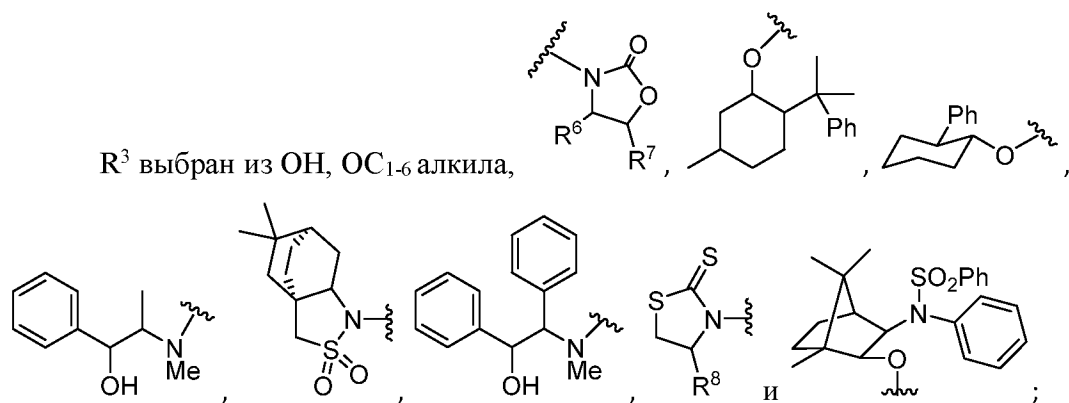


[00122] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VI):



где

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил;



где

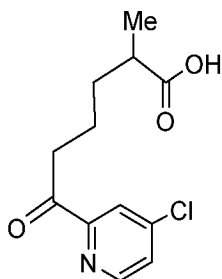
R^6 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила;

R^7 выбран из H и фенила;

R^8 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила; и

X выбран из F, Cl, Br и I.

[00123] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, имеющему структуру.



Соединение 34.

ПРИМЕРЫ

[00124] Для лучшей иллюстрации настоящего изобретения приведены следующие примеры. Все реакции проводили в атмосфере азота с использованием безводных методик, если не указано иное. Реагенты использовались в том виде, в котором они были получены от поставщиков, если не указано иное. Заявленные выходы относятся к изолированному материалу и не корректировались на содержание влаги. За реакциями следили с помощью HPLC с нормальной или обращенной фазой на системе Shimadzu с использованием $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ в качестве подвижной фазы (содержащей либо 0,05% TFA, либо 0,1% NH_4OAc).

[00125] Способ А

[00126] Хроматографические условия

Инструмент	Shimadzu
Колонка	Waters XSELECT CSH Фенил-гексил 3,5 мкм 4,6X150 мм
Температура колонки	40°C
Скорость потока	1,5 мл/мин
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	220 нм, 260 нм (для расчетов использовано 260 нм)
Подвижная фаза А	0,01 М ацетат аммония в воде-ацетонитриле (95:5)
Подвижная фаза В	0,01 М ацетат аммония в воде-ацетонитриле (5:95)

[00127] Градиент

Время (мин)	%А	%В
0	100	0
6	90	10
11	10	90
12,5	10	90
12,6	100	0
15	100	0

[00128] Способ В

[00129] Хроматографические условия

Инструмент	Shimadzu
Колонка	ASCENTIS Express C18 2,7 мкм 4,6 X 50 мм
Температура колонки	25°C
Скорость потока	1,5 мл/мин

Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	254 нм
Подвижная фаза А	0,05% TFA в ACN: вода (5:95)
Подвижная фаза В	0,05% TFA в ACN: вода (95:5)

[00130] Градиент

Время (мин)	%А	%В
0	100	0
10	0	100
15	100	0

[00131] Способ С

[00132] Хроматографические условия

Колонка	Phenomenex Kinetex ХВ-С18 2,6 микрон, 4,6 x 50 мм
Температура колонки	25°C
Скорость потока	1,0 мл/мин
Объем впрыска	5-10 мкл
Длина волны	220 нм
Подвижная фаза А	0,01 М NH ₄ OAc в MeOH:вода (20:80)
Подвижная фаза В	0,01М NH ₄ OAc в MeOH:вода:ACN (20: 5: 75)

[00133] Градиент

	Время (мин)	%А	%В
1	0,0	95	5
2	5	80	20
3	8	80	20
4	9	60	40
5	20	0	100

[00134] Способ D

[00135] Хроматографические условия

Колонка	Waters Sunfire 3,5 мкм 4,6 x 150 мм
Температура колонки	25°C
Скорость потока	1,0 мл/мин

Объем впрыска	5-10 мкл
Длина волны	220 нм
Подвижная фаза А	0,05% TFA в воде: CH ₃ CN (95:5)
Подвижная фаза В	0,05% TFA в воде: CH ₃ CN (5:95)

[00136] Градиент

	Время (мин)	%А	%В
1	0,0	60	40
2	2	60	40
3	10	10	90
4	11	10	90

[00137] Способ Е

[00138] Хроматографические условия

Колонка	Lux Cellulose-3, 4.6X150мм, 3 мкм
Температура колонки	25°C
Скорость потока	0,8 мл/мин
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	220 нм
Подвижная фаза А	0,05% TFA в воде: CH ₃ CN (95:5)
Подвижная фаза В	0,05% TFA в воде: CH ₃ CN (5:95)

[00139] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0	90	10
2	15	90	10
3	16	0	100

[00140] Способ F

[00141] Хроматографические условия

Колонка	Ascentis Express C18 2,7мкм 4.6X 150 мм
---------	---

Температура колонки	35°C
Скорость потока	0,8 мл/мин
Объем впрыска	5-10 мкл
Длина волны	265 нм
Подвижная фаза А	0,05% муравьиной кислоты в MeOH: вода (20:80)
Подвижная фаза В	0,05% муравьиной кислоты в ACN: MeOH (80:20)

[00142] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0,0	90	10
2	6	60	40
3	13	60	40
4	18	10	90
5	20	10	90
6	20,1	90	10
7	24,0	90	10

[00143] Способ G

[00144] Хроматографические условия

Колонка	Zorbax Eclipse Plus C8 1,8 мкм 4,6 x 50 мм
Температура колонки	25°C
Скорость потока	1,2 мл/мин
Объем впрыска	5-10 мкл
Длина волны	220 нм
Подвижная фаза А	0,05% TFA в воде: CH ₃ CN (95:5)
Подвижная фаза В	0,05% TFA в воде: CH ₃ CN (5:95)

[00145] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0,0	95	5
2	2	95	5
3	6	0	100

[00146] Способ Н

[00147] Хроматографические условия

Колонка	Chiralpak IG-3, 4.6X150мм, 3 мкм
Температура колонки	30°C
Скорость потока	1,0 мл/мин
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	220 нм
Подвижная фаза А	0,1% DEA в гептане
Подвижная фаза В	0,1% DEA в IPA

[00148] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0,0	90	10
2	2	90	10
3	20	60	40
4	24	60	40
5	24,1	90	10

[00149] Способ I

[00150] Хроматографические условия

Колонка	Phenomenex Kinetix C18, 150 x 4,6 мм, 2,6 мкм
Температура колонки	30°C
Скорость потока	1,0 мл/мин
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	270 нм
Подвижная фаза А	0,1% TFA в воде
Подвижная фаза В	0,1% TFA в ACN: вода (70:30)

[00151] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0,0	90	10
2	10	70	30
3	15	60	40
4	20	50	50
5	30	50	50

6	40	10	90
---	----	----	----

[00152] Способ J

[00153] Хроматографические условия-

Колонка	Waters Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 мкм 4,6X150 мм
Температура колонки	25°C
Скорость потока	1,2 мл/мин
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	228 нм, 258 нм (использовалось 228 нм для расчетов преобразования)
Подвижная фаза А	0,05% TFA в воде-ацетонитриле (95:5)
Подвижная фаза В	0,05% TFA в воде-ацетонитриле (5:95)

[00154] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0	80	20
2	10	0	100

[00155] Способ К

[00156] Хроматографические условия-

Колонка	ChiralPak AD-3R 3,0 мкм 4,6X150 мм
Температура колонки	25°C
Скорость потока	0,8 мл/мин
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	220 нм, 258 нм (для расчетов использовалось 228/258 нм)
Подвижная фаза А	0,01 М ацетат аммония в воде-ацетонитриле (95:5)
Подвижная фаза В	0,01 М ацетат аммония в воде-ацетонитриле (5:95)

[00157] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0	60	40
2	15	60	40

[00158] Способ L

[00159] Хроматографические условия-

Колонка	Phenomenex Lux Cellulose-3 3,0 мкм 4,6X150 мм
---------	---

Температура колонки	25°C
Скорость потока	0,8 мл/мин
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны	228 нм, 258 нм (для расчетов использовано 228 нм)
Подвижная фаза А	0,05% TFA в воде-ацетонитриле (95:5)
Подвижная фаза В	0,05% TFA в воде-ацетонитриле (5:95)

[00160] Градиент:

	Время (мин)	%А	%В
1	0	90	10
2	15	90	10
3	18	0	100
4	22	0	100

[00161] ЯМР-спектры записывались на приборах Bruker DRX-600, DRX-500 или DRX 400 и соотносились с остаточными недеитерированными растворителями. Масс-спектры низкого разрешения (LRMS) записывались на приборе Water ZQ ES.

[00162] Используемые в данном документе сокращения определены следующим образом: «1 х» - один раз, «2 х» - дважды, «3 х» - трижды, «°C» для градусов Цельсия, «экв» для эквивалента или эквивалентов, «г» для грамма или граммов, «мг» для миллиграмма или миллиграммов, «л» для литра или литров, «мл» для миллилитров или миллилитров, «мкл» для микролитров или микролитров, «N» для нормального, «M» для молярного, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «rt» (room temperature) для комнатной температуры, «RT» для времени удерживания (retention time), «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрированного, «насыщ.» или «насыщенные» для насыщенного, «MW» для молекулярной массы, «mp» (melting point) для точки плавления, «ee» (enantiomeric excess) для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» (electrospray ionization) для масс-спектроскопии с ионизацией электрораспылением, «HR» (high resolution) для высокого разрешения, «HRMS» (high resolution mass spectrometry) для масс-спектрометрии высокого разрешения, «LCMS» (liquid chromatography mass spectrometry) для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, «HPLC» (high pressure liquid chromatography) для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP HPLC» для обращенно-фазовой (reverse phase) HPLC, «TLC» или «tlc» (thin layer chromatography) для

тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, «nOe» для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, «¹H» для протона, «δ» для дельта, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, br - широкий, Hz – герц, и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» являются стереохимическими обозначениями, знакомыми специалисту в данной области техники.

Et	этил
Pr	пропил
i-Pr	изопропил
Bu	бутил
i-Bu	изобутил
t-Bu	трет-бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl ₃	хлорид алюминия
AIBN	азобисизобутиронитрил
BEMP	2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро- 1,3,2-диазафосфорин
BH ₃	боран
Реагент BOP	бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
BSA	Бензолсульфоновая кислота
n-BuOH	н-бутанол
CBz	карбобензилокси
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
mCPBA или m-	мета-хлорпербензойная кислота
CPME	циклопентилметилловый эфир
CPME	циклопентилметилловый эфир
Cr ₂ ZrCl ₂	ди(циклопентадиенил)цирканий (IV) дихлорид

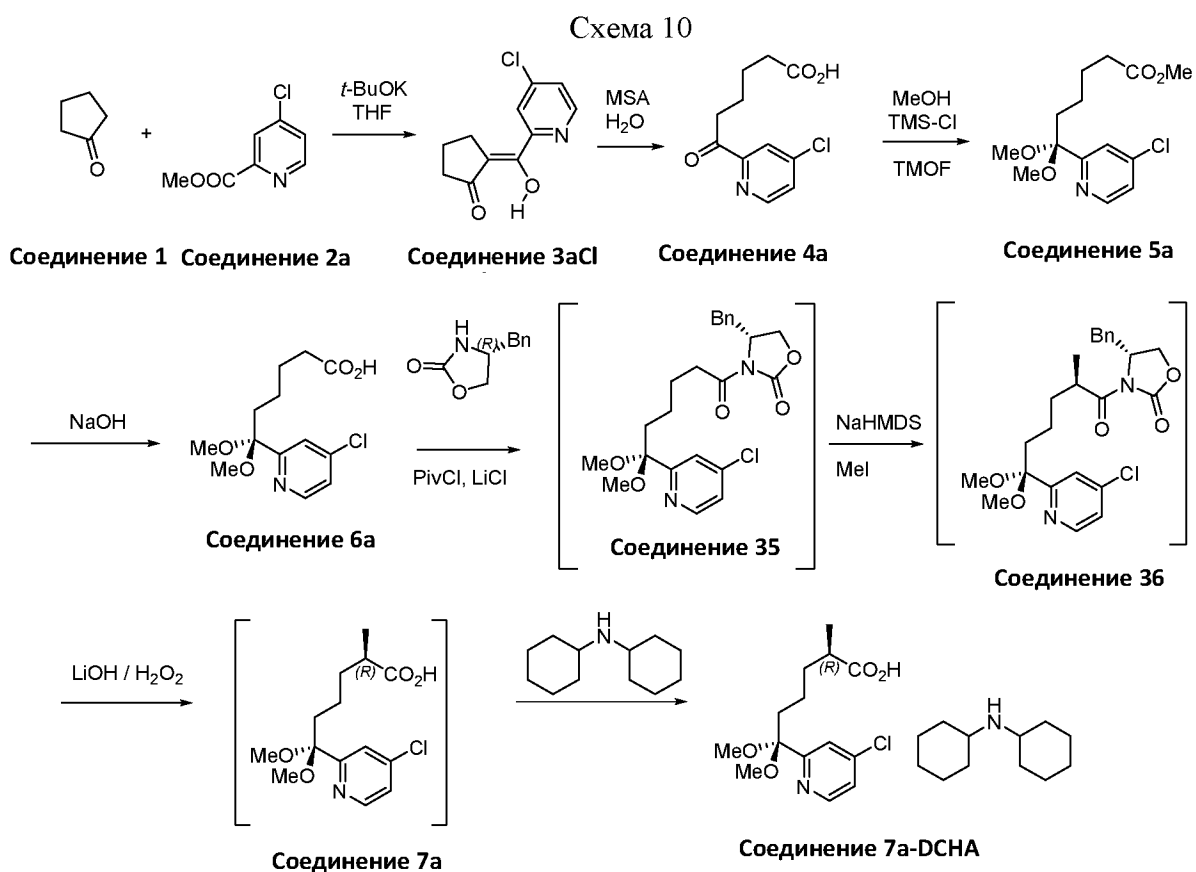
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди (II)
CX-A	ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанами́н
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DCEPhos	бис(2-дициклогексилфосфинофенил)эфир
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA или основание	Диизопропилэтиламин
Хунига	
DMAc	Диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMC	2-хлоро-4,5-дигидро-1,3-диметил-1H-имидазолий хлорид
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPCl	дифенилфосфинхлорид
DuPhos	(+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDAC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид
DCE	1,2-дихлорэтан или этилендихлорид
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
(S,S)- EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5- циклооктадиен)трифторметансульфонат родия (I)
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этиловый спирт

Граббс (II)	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилен)дихлор(фенилметилен) (трициклогексилфосфин)рутений
HBr	бромистоводородная кислота
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол
H ₂ SO ₄	серная кислота
IMes	1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден
Ipr	1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KOPiv	Пивалат калия
KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
K ₂ HPO ₄	гидрофосфат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия трехосновный
LAH	литийалюминийгидрид
LDA	литий диизопропиламин
LG	уходящая группа (leaving group)
LiAl(OtBu) ₃ H	литий-алюминий-три-трет-бутоксигидрид
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
LiOH	гидроксид лития
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MEK	метилэтилкетон (или бутанон)
МИБК	метилизобутилкетон (или 4-метилпентан-2-он)
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран

MIBK	метилизобутилкетон (или 4-метилпентан-2-он)
MSA	метансульфоная кислота
MTBE, TBME	Метил-трет-бутиловый эфир
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоная кислота
NaBH ₃ CN	Цианоборгидрид натрия
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NMP	1-метилпирролидин-2-он
Pd	палладий
[Pd(allyl)Cl] ₂	димер хлорида аллилпалладия
PdCl ₂ (MeCN) ₂	дихлорбис(ацетонитрил) палладий(II)
Pd ₂ (dba) ₃	трис (дибензилиденацетон) дипалладий(0)
Pd(dba) ₂	бис(дибензилиденацетон) палладий(0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на углероде
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd тетракис	тетракис (трифенилфосфин)палладий
Ph ₃ PCl ₂	дихлортрифенилфоспоран

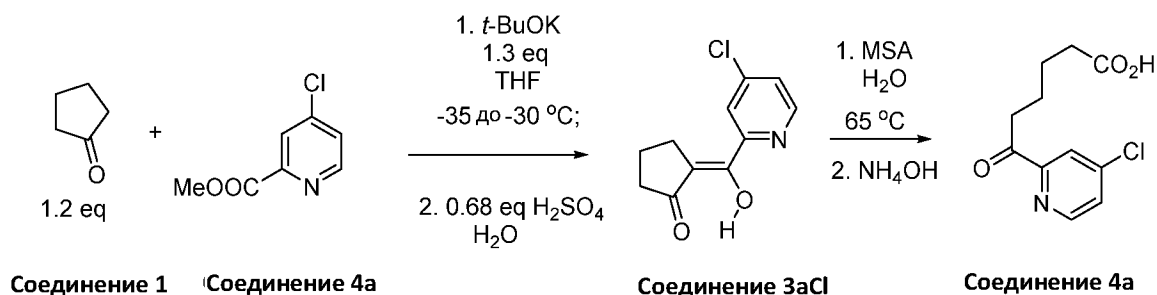
PG	защитная группа
PLP	(4-формил-5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метилфосфат
POCl ₃	оксихлорид фосфора(V)
Pt	Платина
Pt/V/C	Платина ванадий на угле
PyBOP	(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат
PPTS	пиридиний пара-толуолсульфонат
PTFE	политетрафторэтилен
i-PrOH or IPA	изопропанол
n-PrOAc	н-пропилацетат
PTSA	пара-толуолсульфоновая кислота
[RuCl(п- цимен)((R)-H8- бинап)]Cl	Хлоро[(R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-5,5',6,6',7,7',8,8'- октагидро-1,1'-бинафтил](п-цимол)хлорид рутения(II)
SiO ₂	оксид кремния
SnCl ₂	хлорид олова(II)
SPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
TCFH	хлоро-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфат
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TMSCl	Триметилсилил хлорид
THF	тетрагидрофуран
TEOF	Триэтилортоформиат
TMOF	Триметилортоформиат
TMSCHN ₂	триметилсилилдиазометан
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

[00163] Получение промежуточных соединений. Соединения 3а-Cl, 4а, 5а, 6а, 7а, 35 и 36 описаны на схеме 10 (вариант осуществления общей схемы 1, описанной выше) и в примерах 1-4. Варианты осуществления общей схемы 2 для образования соединения (I) описаны в примерах 5-12 ниже.



Пример 1

Синтез соединения 3а-Cl



[00164] В 20-литровый реактор, оборудованный впускным отверстием для азота, датчиком температуры и верхней мешалкой, загружали **соединение 2a** (540 г, 3053 ммоль, ограничивающий реагент), затем THF (4500 мл) и начинали перемешивание для достижения растворения **соединения 2a**. Затем добавляли **соединение 1** (287,4 г, 3382 ммоль, 1,2 экв.) с последующей промывкой THF (50 мл).

[00165] Раствор охлаждали до -35°C с помощью охлаждающей установки. Затем добавляли *трет*-бутоксид калия в растворе THF (1 М, 3650 мл, 1,3 экв.) с такой скоростью, чтобы температура не превышала -30°C .

[00166] Реакционную массу выдерживали в течение 1 ч при температуре от -35 до -30°C до завершения реакции. В отдельный 20-литровый реактор загружали воду (3635 мл) с последующим добавлением концентрированной серной кислоты (193,3 г, 0,69 экв.). В реакторе устанавливали температуру теплообменника 10°C , и партию охлаждали до 12°C . Холодный раствор из криореактора (от -35 до -30°C) загружали в 20-литровый реактор, содержащий охлажденную водн. H_2SO_4 , через передаточную трубку, поддерживая температуру $<10^{\circ}\text{C}$. После завершения переноса THF отгоняли при $20-25^{\circ}\text{C}$ в вакууме до объема $\sim 7,5$ л. В этот момент сформировалось твердое вещество. Суспензию фильтровали и промывали водой (2000 мл, 3,7 объемов). Было получено 1061 г **соединения 3a-Cl** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

[00167] ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,97 (шир. с. 0,5H), 8,73 (т, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,02-7,98 (d, $J = 24,1$ Гц, 1H), 7,85- 7,75 (dd, $J = 32, 5,1$ Гц, 1H), 4,70 (т, $J = 9,5$ Гц, 0,5H), 2,93 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 2H), 2,08 (ддд, $J = 12,3, 8,2, 4,0$ Гц, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 1H).

[00168] LRMS рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 224,05, наблюдаемое 224,28.

Пример 2

Синтез соединения 4а

[00169] В криореактор на 20 л загружали 70 масс.% раствора MSA (1074 г, 7823 ммоль, 2,83 экв.) и затем воду (4900 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C. Влажный осадок **соединения 3а-Cl** затем загружали в реактор, и реакционную массу нагревали при 65°C в течение 3 часов до завершения. Затем реакционную массу охлаждали до 20-25 °C и добавляли водный раствор NH₄OH (28 масс.%) (489 г, 3907 ммоль, 1,41 экв.). Датчик pH использовали для доведения pH до 5,06. Полученную суспензию нагревали до 44°C и выдерживали при 44°C в течение ночи. Реакционную массу охлаждали до 20-25°C, суспензию фильтровали и полученный осадок промывали водой (3000 мл, 6 объемов). Влажный осадок сушили с использованием вакуумной печи (50°C, 100 мм рт. ст.) в течение 2 дней с получением 590 г **соединения 4а** в виде белого твердого вещества.

[00170] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,01 (br s, 1H), 8,75 - 8,67 (m, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 3,16 (br t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,25 (br t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H).

[00171] LRMS рассчитано для C₁₁H₁₃ClNO₃⁺ [M+H]⁺ 242,06, наблюдаемое 242,24.

Пример 3

Синтез соединений 5а и 6-Cl



[00172] В реактор объемом 20 л загружали MeOH (4 л) и **соединение 4а** (367,3 г, 1500 ммоль, 98,9 массы). После этого добавляли 3 л MeOH. Затем добавляли триметилортоформиат (734 мл, 6700 ммоль, 100 масс.%, 4,5 экв.) с последующей промывкой MeOH (400 мл). Загружали хлортриметилсилан (367 мл, 2880 ммоль, 100 масс.%, 1,92 экв.) с последующим добавлением MeOH (200 мл). Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 49°C в течение 12 часов.

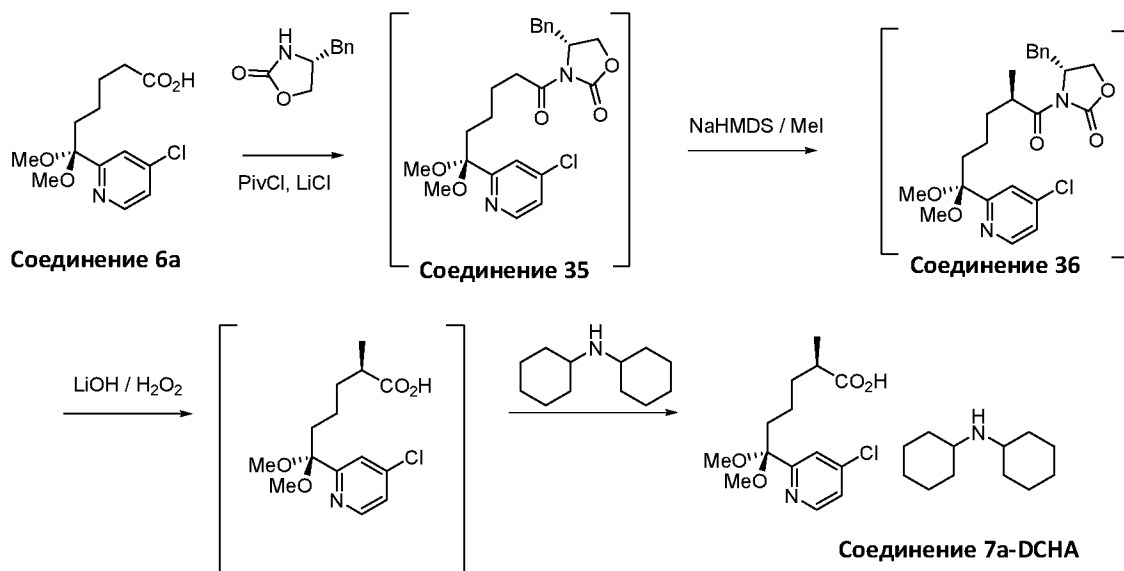
[00173] В отдельный 20-литровый реактор добавляли 1220 мл NaOH (10 н.) с последующим добавлением 1620 мл H₂O, и реакционную массу охлаждали до 0°C. Содержимое реакционной смеси, которая содержит **соединение 5а**, переносили в реакционную смесь, содержащую водный NaOH. Внутренняя температура увеличилась с 5°C до 22°C. 700 мл MeOH использовали для промывки основного реактора и переносили содержимое в реактор гашения. Реакционную смесь перемешивали 4 часа. Реактор нагревали до температуры теплообменника 20°C, перемешивали. Затем загружали МТВЕ (2570 мл). Перемешивание прекращали, и богатый водным продуктом слой собирали и отправляли дальше. Затем к перемешиваемой водной фазе добавляли 2985 мл 20 масс.% лимонной кислоты. При достижении pH 5,3 образовывалась суспензия, которую затем фильтровали. **Соединение 6-Cl** получали в виде твердого вещества 387,1 г (выход 89,6%).

[00174] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (br s, 1H), (8,61 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,2, 2,1 Гц, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,08 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,02 (шир. д, *J* = 16,9 Гц, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 0,90-0,78 (m, 2H)

[00175] LRMS рассчитано для C₁₂H₁₅ClNO₃⁺ [M-CH₃O]⁺ 256,07, наблюдаемое 256,24.

Пример 4

Синтез соединения 7а-DCHA



[00176] **Соединение 6а** (87,88 г, 305 ммоль, ограничивающее вещество) загружали в химический стеклянный реактор объемом 2 л, с последующим добавлением безводного THF (1760 мл). THF отгоняли до 10 объемов. KF раствора составляет <200 м.д. (миллионных

долей). Дополнительный THF (880 мл) добавляли вместе с триэтиламином, CAS 121-44-8 (106,4 мл, 2,5 экв.). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли пивалоилхлорид, CAS 3282-30-2 (44,13 г, 1,2 экв.) через капельную воронку с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C. После 30-минутного выдерживания добавляли хлорид лития (16,16 г, 1,2 экв.). После 15-минутного выдерживания хиральное вспомогательное вещество, CAS 102049-44-7 (64,86 г, 1,2 экв.), загружали за один прием в виде твердого вещества. Суспензии давали нагреться до 20°C в течение 3 часов и выдерживали в течение ночи. Затем THF отгоняли до конечного объема 800 мл под вакуумом. Загружали толуол (530 мл), затем насыщенный водный раствор NH_4Cl (270 мл) и воды (270 мл). После 15 мин перемешивания 2 фазы разделяли и нижнюю водную фазу отбрасывали. Органическую фазу промывали 7 масс.% NaHCO_3 (270 мл) и водой (270 мл). После разделения фаз нижнюю водную фазу отбрасывали. Органический слой перегоняли до 220 мл и затем добавляли безводный THF (1860 мл). Раствор пропускали через фильтр с размером пор 0,45 микрон.

[00177] Затем раствор, содержащий **соединение 35**, охлаждали до -45°C и добавляли метилиодид (95,4 г, 2,2 экв.) с последующим добавлением 1 н. NaHMDS в THF (458 мл, 1,5 экв.) с такой скоростью, чтобы температура не превышала -39°C. Реакционную массу выдерживали в течение 6 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали раствором уксусной кислоты (29,30 г, 1,6 экв.) в безводном THF (88 мл) одной порцией. Органическую реакционную массу промывали 14 масс.% раствором NaCl (530 мл) и затем 7,0 масс.% раствора NaHCO_3 (530 мл). После промываний органический раствор, содержащий **соединение 36**, концентрировали до 220 мл.

[00178] Добавляли THF (880 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Затем добавляли 30 масс.% раствора H_2O_2 (64,18 г, 1,82 экв.) с последующим добавлением раствора гидроксида лития (12,42 г в 110 мл воды) за 10 мин. После 6-часового выдерживания добавляли раствор 10 масс.% раствора бисульфита натрия (63,48 г, 2,0 экв., в 580 мл воды). Смесь выдерживали 1 ч. Затем THF удаляли перегонкой до тех пор, пока не было собрано ~ 700 мл.

[00179] Затем pH доводили до около 9,5 с помощью 10 н. NaOH . Добавляли толуол (540 мл). Двухфазную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем давали ей отстояться. Отделенный органический слой дополнительно экстрагировали 360 мл нас. NaHCO_3 . Объединенные водные слои загружали обратно в реактор и экстрагировали МТВЕ (720 мл). Органический слой отбрасывали.

[00180] Богатый продуктом водный слой, содержащий **соединение 7а**, загружали обратно в реактор и добавляли МТВЕ (900 мл). рН доводили до 4,4 с помощью лимонной кислоты.

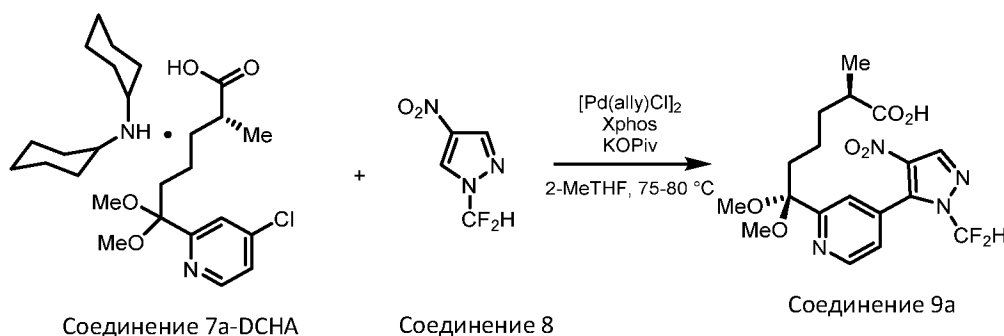
[00181] МТВЕ удаляли перегонкой и заменяли смесью MeCN/МТВЕ 4:1 (6 объемов) на основе ввода **соединения 7а** (с поправкой на активность). Полученный поток отфильтровали и отфильтровали раствор. Затем порциями добавляли дициклогексиламин (до 1,5 экв. по отношению к **соединению 7а**). Суспензию нагревали до 55°C и выдерживали 30 мин. Реакционную массу затем охлаждали до 0°C. Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера под защитой N₂, промывали 2,0 объемами холодного MeCN (0°C), сушили под вакуумом, затем в вакуумной печи при 50°C в течение 24 ч. **Соединение 7а-ДСНА** получали в виде белого твердого вещества. 61 г (88,2% на стадии образования соли, общий выход за четыре стадии из **соединения 6а** составляет 61,6%. Соединение 7 представляет собой комплекс соединения 7: дициклогексиламин в соотношении 1: 1,5.

[00182] ¹H ЯМР (400 MHz, MeOH-*d*₄): 8,52 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, *J* = 5,3, 2,0 Гц, 1H), 3,16 (d, *J* = 3,0 Гц, 6H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,20 - 2,06 (m, 3H), 2,05-1,99 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 6H), 1,76 -1,67 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,33 - 1,10 (m, 16H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,97-0,87 (m, 2H).

[00183] LRMS рассчитано для C₁₃H₁₇ClNO₃⁺ [M-CH₃O]⁺ 270,09, наблюдаемое 270,24.

Пример 5

Синтез соединения 9а



[00184] В чистый реактор объемом 2 л, оборудованный верхней мешалкой, термопарой и впускным отверстием для азота, загружали 2MeTHF (500 мл), катализатор [Pd(allyl)Cl]₂ (1,57 г, 0,05 экв.) и Xphos (4,48 г, 0,055 экв.), с получением, в основном, гомогенного бледно-желтого раствора при 20°C. Соль **соединение 7а-ДСНА** (98,2 г, 1,0

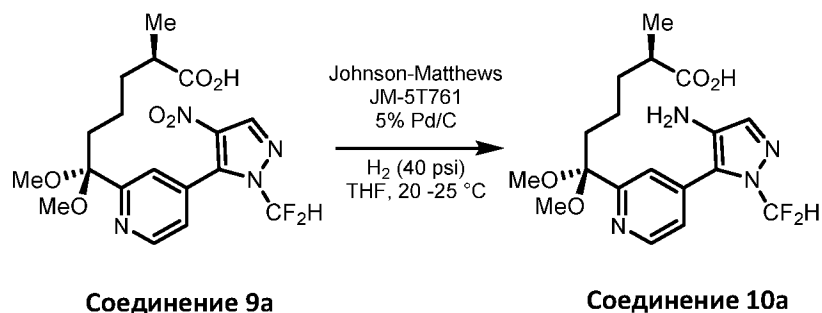
экв.) и пиррольное **соединение 8** (32,3 г, 1,15 экв.) добавляли порциями в реактор с получением белой суспензии. Через 30 минут одной порцией к раствору добавляли KOPiv (32,3 г, 1,3 экв.) и реактор запускали с 2-МеТНФ (500 мл), который барботировали с N₂ в течение 30 минут. В атмосфере N₂ раствор кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов с получением черной суспензии. Неочищенный продукт охлаждали до 20°C и гасили K₃PO₄ (550 мл, 20% водн.) до pH от 10,0 до 10,5, водный слой отделяли и органический слой промывали буферным раствором K₃PO₄-K₂HPO₄ (800 мл, pH 10,2, водн.). Водный слой объединяли и фильтровали, получая темный раствор. К водному раствору добавляли 2-МеТНФ (1300 мл) и активированный уголь (13,9 г, Darco G-60) и раствор подкисляли лимонной кислотой (254 г, 3,4 экв.) порциями в течение 30 минут до pH 5-6. Суспензию перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Суспензию фильтровали, органический слой сохраняли и концентрировали в вакууме до 300 мл и заменяли растворитель на nBuOH (1000 мл) в вакууме 150 мбар при 80°C. Концентрацию полученного раствора доводили до 170-180 мг/мл (500 мл, не более 5% масс. 2-МеТНФ в растворе). Данный раствор охлаждали до 0°C постепенно в течение 10 часов и выдерживали при 0°C в течение еще 10 часов с получением белой суспензии. Суспензию фильтровали через фильтр Nutsche, в реактор добавляли nBuOH (100 мл), и полученную суспензию использовали для получения плотного осадка. Осадок получали с помощью гептана (100 мл) и сушили в духовом шкафу (домашний вакуум 50°C, 24 часа). Выделенное **соединение 9a** (73,2 г, 95 масс.%) получали с выходом 83%.

[00185] ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,89 - 8,80 (m, 1H), 8,72 - 8,65 (m, 1H), 7,88 - 7,52 (m, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 6H), 2,50 (дт, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,51 - 1,35 (m, 1H), 1,27 - 1,14 (m, 1H), 1,00 - 0,84 (m, 5H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 177,3, 158,9, 149,5, 139,3, 138,3, 135,0, 132,8, 123,5, 123,0, 110,5 (t, J = 253,9 Гц, 1C), 103,0, 48,2, 48,2, 38,4, 34,0, 32,9, 20,4, 16,6.

[00186] LRMS, [M-OMe]⁺ C₁₇H₁₉F₂N₄O₅⁺: 397,36, 397,13.

Пример 6

Синтез соединения 10a



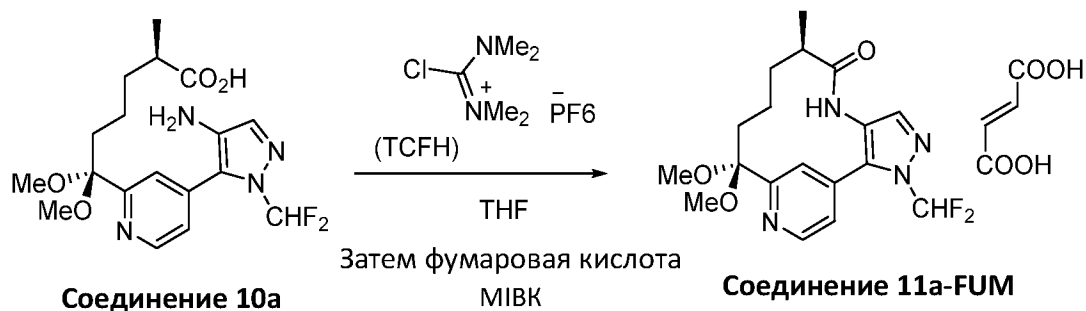
[00187] В реактор высокого давления, оборудованный верхней мешалкой, термпарой и впускным отверстием для азота, последовательно загружали THF (900 мл), Pd/C (4,6 г, 10% масс., 0,1 экв.) и **соединение 9a** (46,0 г, 1,0 экв.), с получением суспензии при 20°C. Реактор продували N₂ и H₂ по три раза каждым. В атмосфере H₂ (40 psi) раствор интенсивно перемешивали в течение 18 часов. Неочищенный продукт выгружали из реактора и фильтровали через фильтр Nutsche. Раствор в THF концентрировали до прозрачного масляного **соединения 10a** (101 г, 40% масс.) с выходом 95%. Был взят небольшой образец и тщательно сконцентрирован для спектрального анализа.

[00188] ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (1H, s, br), 7,75 (1H, s, br), 7,39 (1H, s, br), 7,33 (1H, s, br), 7,11 (1H, т, J = 59,1 Гц), 5,75 (3H, s, br), 3,17 (6H, s), 2,35-2,25 (1H, m), 2,20-1,98 (2H, m), 1,55-1,43 (1H, m), 1,30-1,13 (1H, m), 0,80-1,09 (5H, m).

[00189] LRMS, [M + H]⁺ C₁₈H₂₅F₂N₄O₄⁺: 399,18.

Пример 7

Синтез соединения 11a-FMKM



[00190] В реактор объемом 1 л добавляли 600 мл THF с последующей загрузкой хлоро-*N,N,N',N'*-тетрамилформамидиния гексафторфосфата (TCFH, 17,1 г, 59,7 ммоль, 98,0 масс.%, 1,52 экв.). Дополнительные 200 мл THF использовали для промывки всего TCFH в

реакторе. К суспензии добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (14,6 мл, 83,7 ммоль, 100 масс.%, 2,13 экв.) и перемешивали при комнатной температуре. В шприц на 50 мл набирали раствор **соединения 10a** в THF (44,9 г, 39,2 ммоль, 34,8 масс.%, 1,00 экв.) и добавляли раствор в реактор с использованием шприцевого насоса в течение 10 ч (скорость около 5 мл/ч).

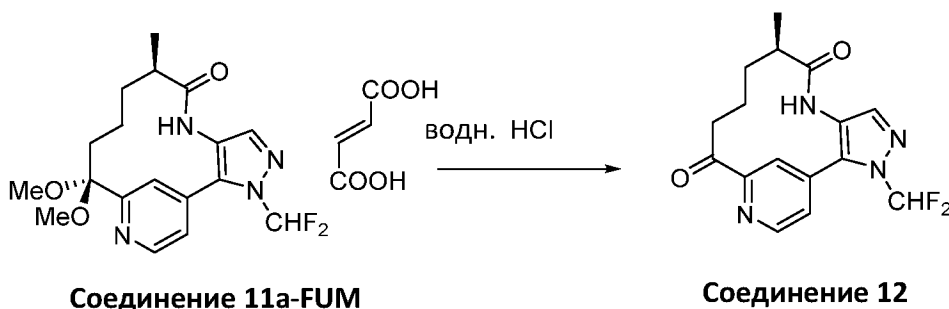
[00191] В реакционном потоке (~ 50 мл, что соответствует 1 г входящего **соединения 11a**) растворитель заменяли с THF на МІВК (~ 20 мл). Органический слой промывали водн. K_2HPO_4 (15%, 15 мл) с последующим добавлением 1,2 экв. (моль/моль для входящего **соединения 11a**) твердой фумаровой кислоты. Затем смесь концентрировали в вакууме до ~ 8 мл. Образовалась желто-коричневая суспензия продукта, которую фильтровали, осадок на фильтре промывали МІВК (2 мл) и затем гептаном (2 мл), сушили в вакууме. Выход = 1,01 г (эффективность 75,3%, скорректированная от ввода **соединения 11a**). Эффективность = 74,2 масс.%, ee = 97,3%.

[00192] 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,31 - 13,02 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 6,64 (c, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,85 - 1,60 (m, 3H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 0,88 (br d, J = 7,1 Гц, 4H), 0,46 (br s, 1H)

[00193] LRMS рассчитано для $C_{17}H_{19}F_2N_4O_2^+$ 349,15 $[M-CH_3O]^+$, наблюдаемое 349,08.

Пример 8

Синтез соединения 12



[00194] К суспензии соединения **11a-FMKM** (0,50 г, 67 масс.%, 96 ee%) в воде (5 мл) добавляли цикlopентилметилловый эфир (2,5 мл), с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (0,23 мл, 3,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 45°C в течение 5 ч. Затем смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали.

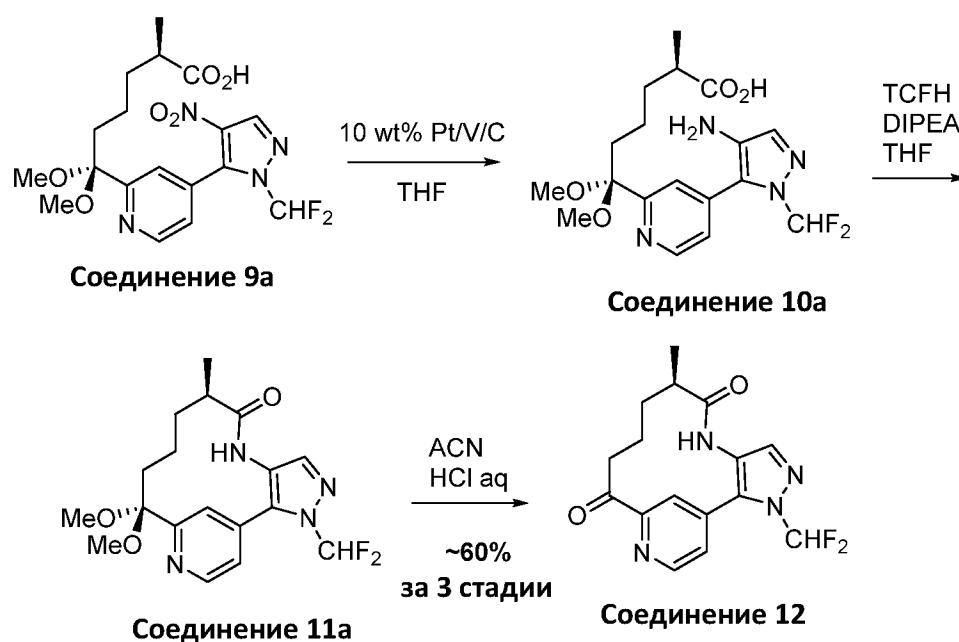
Реактор промывали водой (2,5 мл), промывку использовали для промывания осадка на фильтре. Фильтраты объединяли и фазу разделяли. Полученную органическую фазу экстрагировали водн. раствором HCl (0,5 н., 2,0 мл). Кислотную водную экстракцию объединяли с ранней кислой водной фазой из реакционной смеси. pH объединенного водного раствора доводили до 9-10 добавлением твердого K₃PO₄ (~ 2 г). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали водой (5 мл x2) и MTBE (5 мл x2) и сушили в вакууме, получая **соединение 12** (0,25 г, 78%, 97,2ee%).

[00195] ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (c, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 59,7 Гц, 1H), 6,85 (br s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,82 (br s, *J* = 8,9 Гц, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,05 (br s, 1H), 1,68 (br d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 1,41 (br s, 1H), 1,21 (br s, 3H).

[00196] LRMS, [M + H]⁺ C₁₆H₁₇F₂N₄O₂⁺: 335,18.

Пример 9

Альтернативный синтез соединения 12

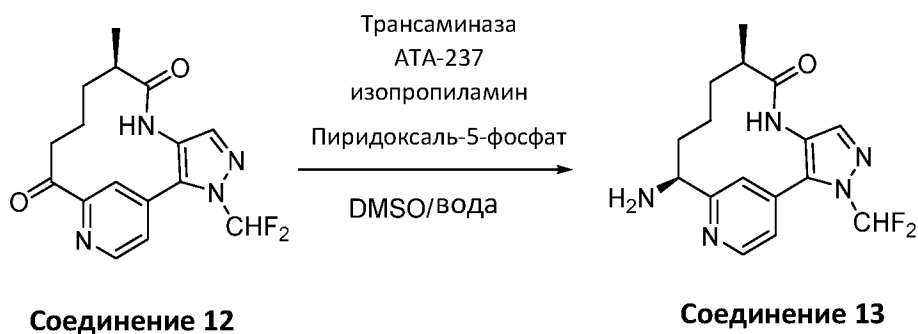


[00197] В герметичный сосуд объемом 1 л добавляли соединение 9a (75,0 г, 169 ммоль), THF (525 мл) и Pt/V/C (~ 50% влажн., 10 масс.%, 7,5 г). Реактор продували N₂ и H₂ по три раза каждым. В атмосфере H₂ (1,5 бар) раствор интенсивно перемешивали в течение 1 часа при 20°C, затем нагревали до 40°C в течение 16 часов. Смесь выгружали из реактора

и фильтровали, полученный раствор концентрировали и воду подвергали азеотропной перегонке путем непрерывной перегонки с THF. В отдельный реактор последовательно добавляли THF (1,2 л), затем хлоро-*N,N,N,N'*-тетраметилформаидиния гексафторфосфат (TCFH, 70 г, 1,52 экв.) и *N,N* диизопропиламин (103 мл, 3,5 экв.). Смесь интенсивно перемешивали и нагревали до 55°C. К данной смеси добавляли раствор соединения 10 в THF в течение 20 часов (~ 50 мл/час). Затем смесь концентрировали и выполняли замену растворителя на ацетонитрил с получением около 4 л/кг соединения 11 в ацетонитриле. Затем загружали водный раствор соляной кислоты (3 н., 23 мл) и реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 15 часов с образованием неочищенного соединения 22. Реакционную смесь охлаждали до 10°C перед загрузкой 270 мл дихлорметана, 540 мл воды и соляной кислоты (10,8 н., 71 мл). После перемешивания в течение 1 часа фазу отделяли и нижний органический слой отбрасывали. К водному слою при 10°C добавляли гидроксид калия (22,5 масс.%, ~ 169 мл) до повышения pH до 3,0. После 1 часа перемешивания при pH 3 в реакционную смесь дополнительно добавляли гидроксид калия (22,5 масс.%, ~ 17 мл) до тех пор, пока pH не достигал 9,5. Соединение 12 выделяли фильтрованием, промывали 169 мл воды и 114 мл EtOH и затем сушили.

Пример 10

Синтез соединения 13



[00198] В ходе реакции использовали реактор на 125 мл с теплообменником и циркуляционным насосом для поддержания температуры реакции на уровне 35°C. Калиброванный показатель pH использовали для контроля pH на уровне 7,5 и подачи 4 М водного изопропиламина в реактор. В реактор загружали кетонное **соединение 12** (5,0 г, 50 г/л), DMSO (30 мл, 30%) и моногидрат пиридоксаль-5-фосфата (53 мг, конечная концентрация 2,0 mM). Готовили 1 М раствор гидрохлорида изопропиламина в воде и в

реактор загружали 63 мл (конечная концентрация 0,7 М). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,0 мин. Реакция была гетерогенной. Аминтрансминазу АТА-237 (0,5 г) растворяли в 4,0 мл 1 М раствора гидрохлорида изопропиламина и добавляли в реактор. Контейнер для фермента промывали еще 3,0 мл 1 М раствора гидрохлорида изопропиламина, который загружали в тот же реактор. Образцы объемом 20 мкл переносили пипеткой, разбавляли 980 мкл метанола, встряхивали, центрифугировали при 14000 x g в течение 2,0 мин, фильтровали через фильтр 0,2 мкм PTFE и анализировали с помощью HPLC на преобразование и деформацию. Реакцию останавливали через 8 ч (конверсия 99,7%).

[00199] Реакционную смесь подкисляли до pH 1,3 (6 н. HCl, 3,6 мл). Готовили подушку из целита, и реакционную смесь фильтровали через целит. После фильтрации реактор и подушку из целита промывали 30 мл воды и раствор объединяли с фильтратом. Реакционную смесь экстрагировали 130 мл 2-метилтетрагидрофурана, и раствор 2-метилтетрагидрофурана отбрасывали. pH водного слоя увеличивали до 10,5 с помощью 10 н. гидроксида натрия (4,4 мл). Водный слой (152 мл) экстрагировали 150 мл н-бутанола (объем органического слоя 190 мл, объем водного слоя 105 мл) и слои разделяли. Водный слой (105 мл) снова экстрагировали 100 мл н-бутанола, и водный и органический слои разделяли (объем водного слоя 75 мл, объем органического слоя 125 мл).

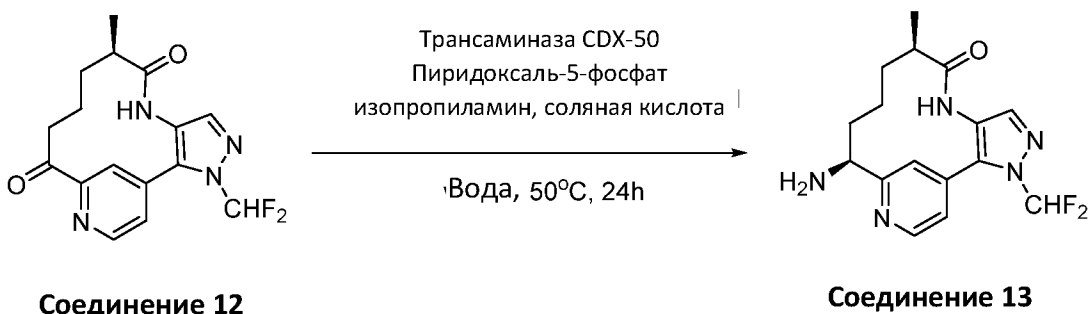
[00200] Органические слои объединяли, и растворитель концентрировали до 40 г вязкой жидкости. Остаток затвердевал при 4°C за 1 час. Остаток суспендировали в 240 мл МТВЕ и интенсивно перемешивали. Осадки фильтровали и фильтрат отбрасывали. Осадки (6,6 г) перемешивали с 50 мл воды и повышали pH до 8,5. Желаемое соединение осаждали, фильтровали и промывали МТВЕ. Объем фильтрата уменьшали (15 мл), pH повышали до 9,0, и осажденное соединение фильтровали и промывали МТВЕ. Два осадка смешивали и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 35°C. Желаемое **соединение 13** выделяли в виде твердого вещества грязно-белого цвета, 3,94 г, выход 78,8%, AP 99,3, de >99,9%, эффективность 97%.

[00201] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,76 - 8,62 (m, 1H), 7,94 (t, J_{H-F} = 57,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,15 br s, 2H), 1,86 - 1,66 (m, 2H), 1,52 - 1,33 (m, 2H), 1,15 - 0,95 (m, 1H), 0,89 - 0,73 (m, 3H), 0,27 - 0,06 (m, 1H)

[00202] LRMS, $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}^+$: 336,24.

Пример 11

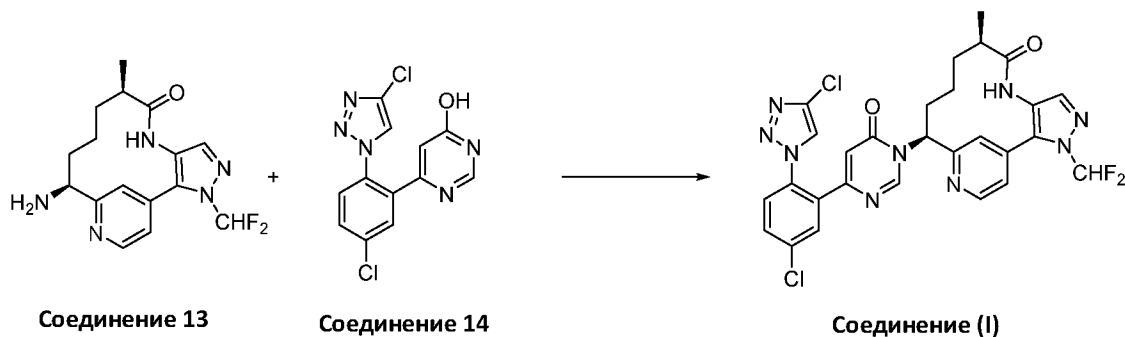
Альтернативный синтез соединения 13



[00203] В реактор на 500 мл, заполненный с 139 мл воды, дозировали соляную кислоту (12 н., 22,6 м, 3,35 экв.) в течение 90 минут при 25°C. Затем добавляли изопропиламин (4,05 экв., 25,88 мл) до тех пор, пока pH не достигал 10,5. Затем загружали соединение 12 (25 г) и пиридоксаль-5'-фосфат (0,01 г/г, 0,25 г), с последующим добавлением трансаминазы CDX-50 (0,02 г/г, 0,50 г). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 24 часов. Загружали соляную кислоту (12 н., 0,6 экв., 4 мл), и 1 г целита (4 масс.%). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов, затем охлаждали до 20°C перед фильтрацией и промыванием. Твердый остаток отбрасывали, и смесь нагревали до 50°C. Затем добавляли раствор гидроксида калия (10 масс.%, 65 мл, 1,55 экв.) до достижения pH 9,5. Затем смесь охлаждали до 20°C в течение 3 часов. Соединение 13 выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили.

Пример 12

Синтез соединения (I)



[00204] В сцинтилляционный флакон, содержащий соединение 14 (0,019 г, 0,062 ммоль), HATU (33,0 мг, 0,087 ммоль) в безводном ACN (0,5 мл), добавляли DBU (15 мкл, 0,100 ммоль). Через 30 мин добавляли раствор соединения 13 (0,021 г, 0,062 ммоль) в 0,5 мл CH₃CN и DMF (0,1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением соединения (I) в виде его трифторацетатной соли.

[00205] ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 8,91-8,83 (m, 1H), 8,78-8,71 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,74 (c, 2H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (t, J = 58 Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 6,36 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 6,06-5,95 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,53- 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

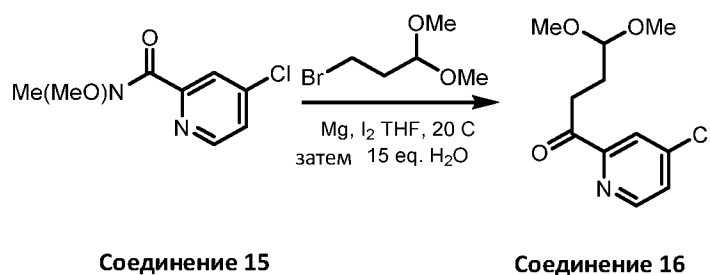
[00206] LRMS, [M + H]⁺ C₂₈H₂₃Cl₂F₂N₉O₂⁺: 626,09.

Пример 13

Получение соединения 21

[00207] Как описано на схеме 3, соединение 7 можно получить с помощью следующих стадий реакции.

а). Синтез соединения 16



[00208] К магнию (8,73 г, 359 ммоль, 1,35 экв.) в трехгорлую колбу объемом 1 л добавляли кристалл I₂. Безводный THF (100 мл) загружали в реакционную колбу в атмосфере N₂. Температуру реакции контролировали термометром J-chem. 3-бром-1,1-диметоксипропан (65,8 г, 356 ммоль, 1,35 экв.) разбавляли THF (150 мл) и загружали в капельную воронку. Раствор 3-бром-1,1-диметокси-пропана (20 мл) добавляли в колбу при 20 °С, всю бледно-коричневую суспензию энергично перемешивали, чтобы использовать трение между мешалкой и хлопьями магния для инициирования реакции. Через 30 мин

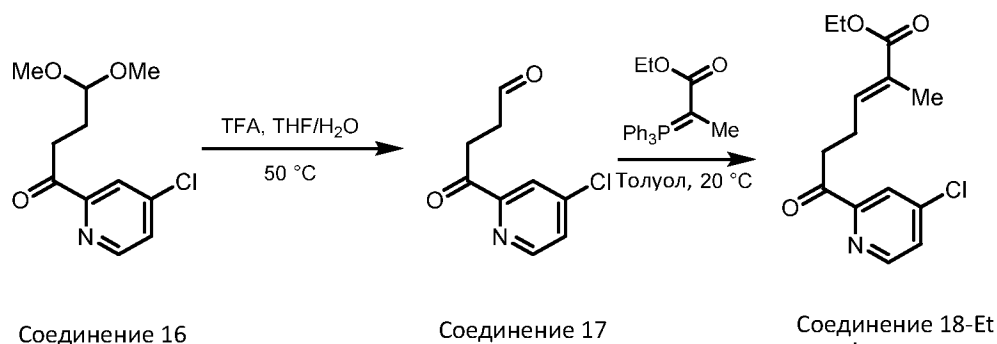
бледно-коричневый цвет исчез, и температура раствора повысилась до 45-50°C. Затем температуру реакции поддерживали от 55 до 62°C с медленным добавлением раствора 3-бром-1,1-диметоксипропана из капельной воронки. Через 1,5 часа добавление завершали, и весь раствор выдерживали при 60°C еще два часа. Раствор помещали на водяную баню и охлаждали до 25°C. 4-хлоро-N-метокси-N-метил-пиридин-2-карбоксамид, **соединение 15**, (53,3 г, 264 ммоль, 1,0 экв.) в THF (150 мл) загружали в капельную воронку. Раствор субстрата добавляли к раствору Гриньяра в течение 20 минут с получением красновато-желтого раствора, внутреннюю температуру поддерживали ниже максимального значения 35°C. Через 15 мин обе HPLC и TLC показали, что реакция завершилась. К неочищенной смеси медленно добавляли воду (20 мл) для осаждения всего коричневого гелеобразного твердого вещества. Неочищенный продукт фильтровали через слой целита и дважды промывали общим количеством 100 мл THF. Неочищенный раствор сушили над Na₂SO₄. Концентрирование неочищенного продукта в вакууме при 30-35°C дало **соединение 16** в виде желтого масла.

[00209] Необязательно: неочищенный продукт был пригоден для следующей реакции без очистки. Для получения спектра: Неочищенный продукт затем очищали в системе очистки ISCO смесью гексаны/EA от 1: 0 до 10: 1 с получением желаемого продукта.

[00210] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 4,51 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,35 (s, 6H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 2H).

[00211] LRMS: [C₁₀H₁₁ClNO₂]⁺, 212,05, 212,10.

b). Синтез соединения 18-Et



[00212] В круглодонной колбе на 250 мл **соединение 16** (7,61 г, 38,5 ммоль, 1 экв.) разбавляли водой (20 мл) и THF (80 мл) при 20°C. К раствору добавляли трифторуксусную

кислоту (8,5 мл, 110 ммоль, 2,7 экв.) при комнатной температуре. Раствор сразу нагревали до 50°C. Через 4 часа раствор стал темно-коричневым, HPLC и TLC показали, что реакция завершилась. В колбу добавляли дополнительную воду (60 мл). При 25°C к неочищенному материалу медленно добавляли бикарбонат натрия (9,6 г, 114 ммоль, 2,8 экв.) для нейтрализации среды до pH 7. Неочищенный материал трижды экстрагировали EtOAc (100 мл) и объединенный неочищенный органический продукт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) один раз. Неочищенный материал сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт фильтровали и концентрировали до темного масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. К неочищенному материалу добавляли CH₂Cl₂ (75 мл) при 20°C. К раствору, содержащему **соединение 17**, одной порцией добавляли этил-2-(трифенилфосфоранилден)пропионат (14,2 г, 38,2 ммоль, 0,93 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 20°C в течение 8 часов. Неочищенный продукт концентрировали досуха и разбавляли смесью 1:1 гексаны:EtOAc, твердый осадок отфильтровывали и дважды промывали MTBE (20 мл). Объединенный неочищенный продукт концентрировали до черного масла и очищали в системе очистки ISCO (200 г силикагеля) гексанами/EA от 1:0 до 5:1 с получением желаемого **соединения 18-Et** (8,21 г, 70,3%) в виде желтого масла.

с). Синтез соединения 19-Et

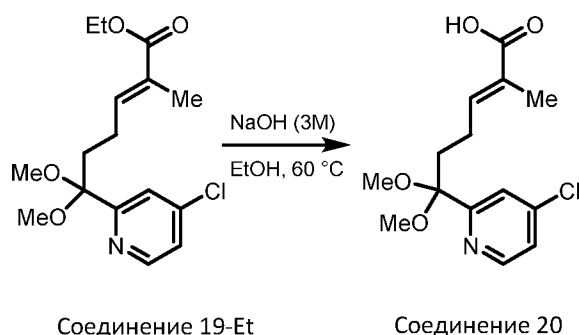
[00215] К соединению **18-Et** (9,55 г, 33,9 ммоль, 1,0 экв.) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (2,35 г, 13,5 ммоль, 0,40 экв.), триметилортоформиат (24 мл, 220 ммоль, 6,4 экв.) и метанол (95 мл) при 20°C. Раствор кипятили с обратным

холодильником в течение 60 часов. Неочищенный продукт охлаждали до 0°C и добавляли гидроксид натрия (1,7 мл, 17 ммоль, 0,5 экв.) для нейтрализации среды до pH 7. Неочищенный продукт упаривали до липкого масла и разбавляли MTBE (200 мл). Неочищенный продукт один раз промывали водой и насыщенным соевым раствором. Неочищенный продукт сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Неочищенный продукт фильтровали и подвергали флэш-хроматографии на ISCO (80 г диоксида кремния) с гексанами/EA от 1:0 до 4:1, получая **соединение 19-Et** (8,1 г, выход 73%) и этил (E)-6-(4-хлоро)-2-пиридил)-2-метил-6-оксогекс-2-еноат (1,2 г, 13%).

[00216] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J* = 0,8 и 4,0 Гц 1H), 6,45 (dt, *J* = 8,0 и 0,4 Гц, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,8 Гц, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,8 Гц, 3H).

[00217] LRMS: [C₁₆H₂₂ClNO₄-OCH₃]⁺, 297,11, 297,10.

d). Синтез соединения 20



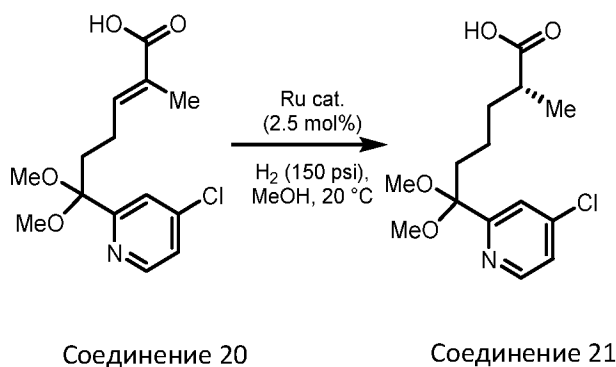
[00218] **Соединение 19-Et** (1,14 г, 3,48 ммоль, 1,0 экв.) в виде бледно-желтого масла разбавляли этанолом (10 мл) при 20°C. К вышеуказанному раствору добавляли гидроксид натрия (2 моль/л) в воде (2 мл, 4 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Раствор нагревали до 60°C в течение 12 часов. К неочищенному продукту добавляли HCl (1 моль/л) (4 мл) и упаривали весь неочищенный продукт с получением белой пасты. Затем к неочищенному продукту добавляли водн. NH₄Cl (20 мл) и дважды экстрагировали 2-метилTHF (10 мл). Неочищенный продукт сушили над Na₂SO₄ и фильтровали, концентрировали с получением неочищенного продукта розового цвета. Неочищенный продукт фильтровали и подвергали флэш-хроматографии на ISCO (8 г диоксида кремния) с

гексанами/ЕА от 1:0 до 2:1 с получением **соединения 20** в виде белых кристаллов (1,05 г, 100%).

[00219] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,80-6,65 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,70 (s, 3H).

[00220] LRMS: $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$, 268,08, 268,18.

е). Синтез соединения 21

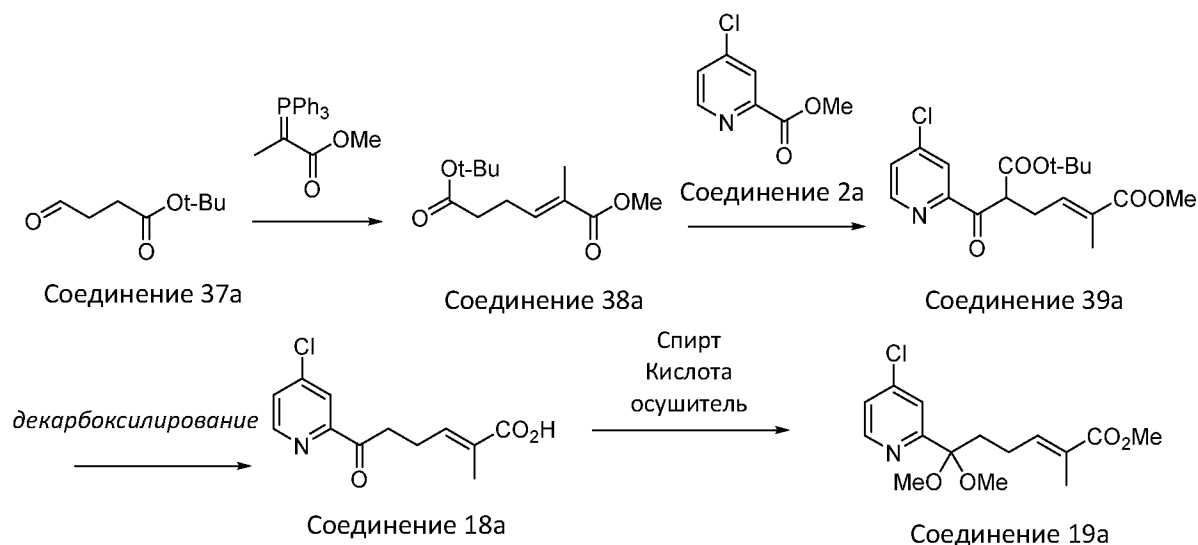


[00221] **Соединение 20** (632 мг, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) и реактор под давлением помещали в перчаточную камеру. В перчаточной камере в сосуд последовательно добавляли катализатор диацетато[(R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]рутений (II) (95 мг, 0,109 ммоль, 5,2 ммоль%) и метанол (5 мл), и сосуд помещали в реактор и герметично закрывали. Реактор помещали на платформу для гидрирования и несколько раз продували водородом. Реакцию устанавливали при давлении H_2 150 psi при комнатной температуре. Через 12 часов реакционную смесь вынимали из реактора, и раствор стал темно-красноватым. TLC и LCMS показали, что реакция завершилась. После концентрирования неочищенного продукта его загружали в ISCO (диоксид кремния, 8 г) со смесью гексаны/ЕА от 1:0 до 1:1, получая желаемое **соединение 21** в виде коричневого твердого вещества (0,63 г, 99%). Хиральная HPLC подтвердила 92 ее у желаемого продукта.

[00222] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J = 5,2$ и 1,8 Гц, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,98 - 0,90 (m, 1H).

[00223] LRMS: $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$, 270,18, 270,19.

Пример 14



[00224] Соединение 37a (2,8 г) и метил-2-(трифенил-15-фосфанилиден)пропаноат (11 г) растворяли в DCM (100 мл) и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После полного превращения растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 6,9 г желаемого соединения 38a.

[00225] ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,69 м.д. (1H, m); 3,72 м.д. (3H, s), 2,45–2,41 (2H, m), 2,36–2,32 (2H, m), 1,84 (3H, s), 1,43 (9H, s).

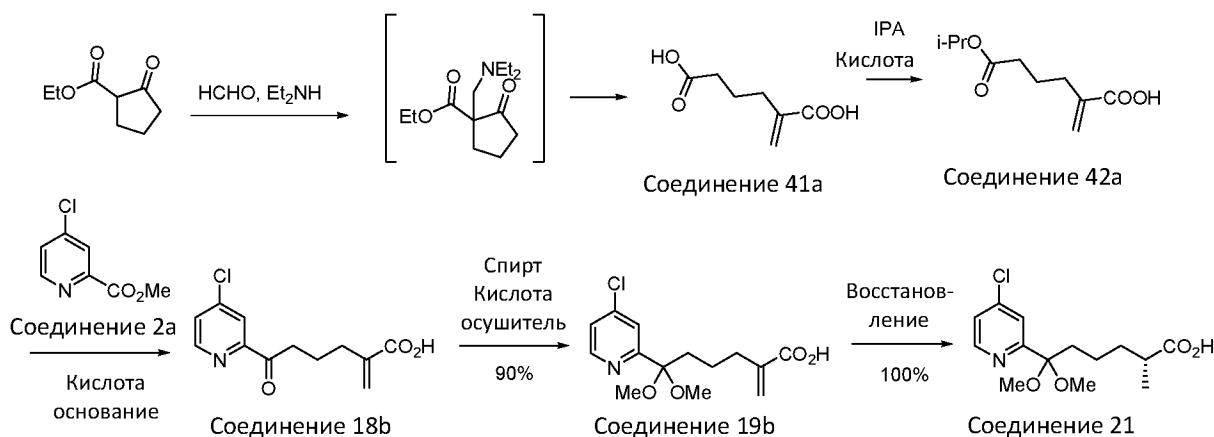
[00226] Соединение 38a (3 г) и соединение 2a (3,4 г) растворяли в THF (30 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C . Затем по каплям добавляли LiHMDS (29 мл, 2,207 экв.). После полного превращения реакционную смесь гасят насыщенным NH_4Cl (150 мл и дополнительно экстрагируют EtOAc (250 мл*2). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное соединение 39a (11 г) растворяли в ACN (220 мл), воде (110 мл) и метансульфоновой кислоте (100,5 г, 34,967 экв.). Реакционную смесь нагревали до 65°C до полного превращения. После охлаждения до комнатной температуры pH довели до 5-7 концентрированным раствором NaOH. Органический слой экстрагировали EtOAc (500 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали с получением соединения 18a (10,8 г).

[00227] Полученное соединение 18a растворяли в TMSCl (24,4 г, 4,928 экв.), триметилортоформате (33,9 г, 8,064 экв.) и MeOH (200 мл). Реакционную смесь нагревали

до 45-50°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO_3 (200 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3×400 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с петролевым эфиром/ EtOAc (от 50:1 до 3:1) с получением соединения 19a (10,4 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,56 м.д. (1H, d, $J = 8$ Гц), 7,70 м.д. (1H, s), 7,24 м.д. (1H, dd, $J = 4$ Гц, 8 Гц), 6,52 м.д. (1H, t, $J = 4$ Гц), 3,68 м.д. (3H, s), 3,18 м.д. (6H, s), 3,24-3,20 (2H, m), 1,86-1,83 (2H, m).

Пример 15



[00228] В реактор в атмосфере азота загружали параформальдегид (1,44 г, 1,5 экв.), затем MeOH (25 мл, 5 объемов), затем этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (5 г, 1 экв.) и, в заключение, диэтиламин (7,02 мл, 2,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 20-25°C в течение не менее 3,5 часов. После полного превращения загружали гидроксид натрия (6М, 26,6 мл, 5 экв.) и перемешивали при 20-25°C в течение по меньшей мере 2 часов до полного превращения. MeOH отгоняли под вакуумом. Затем к реакционной смеси добавляли МТВЕ (25 мл, 5 объемов) и перемешивали в течение 10 минут. Слои могли осесть, тогда верхний органический слой сливали в отходы. К нижнему водному слою добавляли 6М водный раствор HCl до pH 2. Загружали EtOAc (25 мл, 5 объемов) и реакционную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут. После фазового разделения и промывки водой органический слой концентрировали досуха, получая соединение 41a, которое непосредственно растворяли в $i\text{PrOH}$ (50 мл, 10 объемов) и H_2SO_4

(1 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 72 часов. pH реакционной смеси доводили до 7,3 с помощью 20% водн. K_2HPO_4 . После разделения фаз слой iPrOH разбавляли 20% водн. K_2HPO_4 (10 об.) и промывали толуолом. Наконец, pH водного слоя доводили до 4,7 с помощью 2М H_2SO_4 . Желаемое соединение 42a экстрагировали толуолом и выделяли после удаления растворителя при пониженном давлении.

[00229] 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,33 м.д. (1H, s); 6,69 (1H, s); 5,05-4,98 (1H, m); 2,37-2,29 (4H, m), 1,87-1,80 (2H, m), 1,24 (6H, d = 4 Гц).

[00230] Метил-4-хлорпиколинат (0,86 г, 1 экв.) загружали в продутую азотом 3-горловую колбу при 20-25°C, с последующим добавлением соединения 42a (1 г, 1 экв.) при 20-25°C и THF (10 мл, 10 об.) при 20-25°C. После охлаждения до -30°C по каплям загружали LiHMDS до 1М в THF (12,49 мл, 2,5 экв.) в течение 30 минут, поддерживая температуру $\leq -25^\circ C$, и перемешивали в течение по меньшей мере 1 часа при -20°C. После полного превращения по каплям добавляли уксусную кислоту (0,9 мл, 3 экв.), поддерживая $T < -10^\circ C$, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (50 мл, 50 объемов), и органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. После концентрирования при пониженном давлении медленно добавляли раствор воды (15 мл, 15 объемов) и серной кислоты (6,7 мл, 25 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 65°C в течение не менее 17 часов при 65°C. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C. После полного превращения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл, 10 объемов) и нейтрализовали 33% гидроксидом аммония до pH 4. Соединение 18b собирали в виде твердого вещества и сушили.

[00231] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 8,7 м.д. (1H), 7,9 м.д. (1H), 7,8 м.д. (1H), 6,0 м.д. (1H), 5,6 м.д. (1H), 3,1 м.д. (2H), 2,3 м.д. (2H), 1,8 м.д. (2H).

[00232] Соединение 18b (5 г) растворяли в TMOF (4 экв.), H_2SO_4 (1,1 экв.), MeOH (4 объема) и перемешивали в течение ночи при 50°C. После полного превращения добавляли NaOH (6,4 М, 8 экв.) и перемешивали в течение 2 часов. После отгонки MeOH при пониженном давлении к реакционной смеси добавляли DCM и доводили pH до 5, используя 30%-ную водную лимонную кислоту. После экстракции DCM и промывки водой органический слой концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в MeCN (2,5 объема) и нагревали до 45°C. Реакционную смесь медленно охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Наконец, добавляли воду (10 об.) порциями по 2,5 объема.

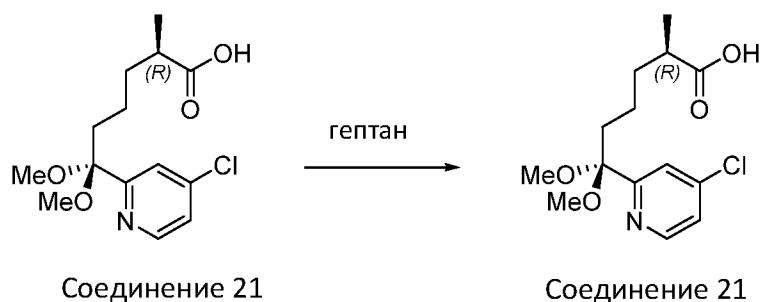
После фильтрации и промывки осадка на фильтре соединение 19b получали в виде твердого вещества с выходом 88%.

[00233] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,6 м.д. (1H), 7,8 м.д. (1H), 7,6 м.д. (1H), 7,2 м.д. (1H), 5,5 м.д. (1H), 3,2 м.д. (6H), 2,2 м.д. (2H), 2,1 м.д. (2H), 1,1 м.д. (2H).

[00234] В сосуд на 5 мл, снабженный магнитной мешалкой, добавляли $[\text{RuCl}(\text{п-цимен})((\text{R})\text{-H8-бинап})]\text{Cl}$ (0,0003 ммоль) в исходных растворах DCM (100 мкл). Затем добавляли соединение 19b (0,075 ммоль) в виде исходного раствора (1 мл) MeOH/DCM 3/1 с последующим добавлением TEA (0,375 ммоль). Сосуд закрывали и переносили в параллельный реактор B48. Реакции проводили при 25°C в течение ночи (около 16 ч) в атмосфере H_2 (40 бар). Реакции анализировали с помощью HPLC, получая желаемое соединение 21.

Пример 16

Кристаллизация соединения 21

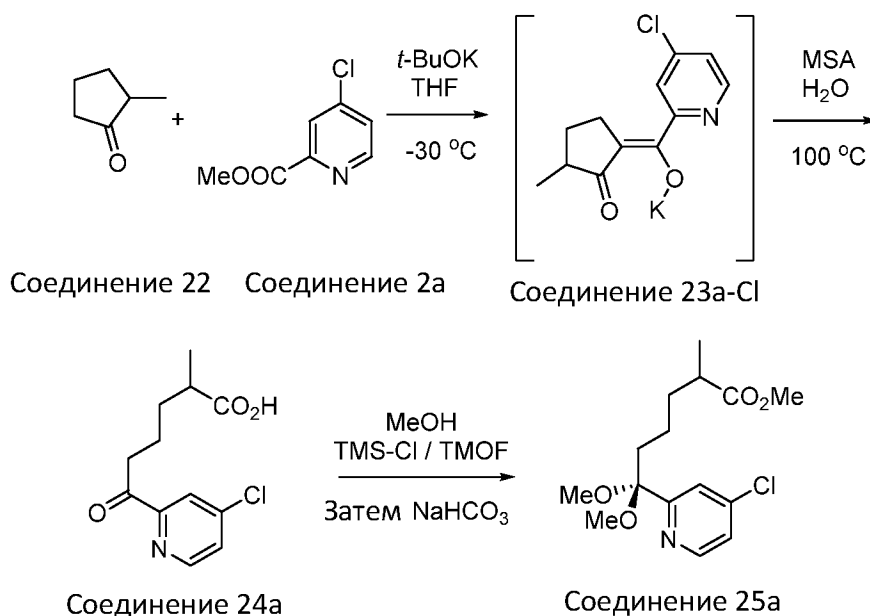


[00235] Неочищенное соединение 21 (1,0 г) суспендировали в 25-30 мл гептана и перемешивали до 40°C до прозрачного раствора. После охлаждения до 35°C в реакционную смесь вносили затравку и смесь перемешивали в течение 2-4 часов, после чего охлаждали до -5°C в течение 8-10 часов. Через 6-10 часов при -5°C осадок фильтровали, промывали, сушили в духовом шкафу при 30°C . Т.пл.: 64°C .

Пример 17

Ферментативный подход к синтезу соединения 27

а). Синтез соединений 24а и 25а



[00236] К суспензии смеси 2-метилциклопентанона, **соединения 22** (93,30 г, 931,7 ммоль, 98 масс.%), **соединения 2a** (158,02 г, 902,55 ммоль, 98 масс.%) в THF (1500 мл, 18400 ммоль, 100 масс.%) добавляли *трет*-бутоксид калия (1 моль/л) в THF (1200 г, 1330 ммоль, 1 моль/л) при -30°C. Полученную желтую суспензию перемешивали при температуре от -24 до 30°C в течение 1 часа. В отдельный 4-литровый реактор загружали серную кислоту (13,14 моль/л) в воде (92 г, 660,2 ммоль, 13,14 моль/л) и воду (800 г, 44407,9 ммоль, 100 масс.%) и предварительно охлаждали до 0°C. Желтую суспензию, содержащую соединение **23a-Cl**, выливали в холодный раствор кислоты и получали суспензию. THF отгоняли при 15°C с теплообменником, установленным на 45°C, под вакуумом 115 мбар. К суспензии (~ 1 литр) добавляли 500 мл воды. Осажденные твердые вещества собирали и водную среду отбрасывали. Собранные твердые вещества загружали обратно в реактор вместе с 320 мл MSA и 1 литром воды. Суспензию нагревали до 65°C, и все твердые вещества растворялись через 60 минут. Темный раствор выдерживали в течение 3 часов при 65°C, затем охлаждали до комнатной температуры, после чего до 0°C. Образовывалась суспензия, которую фильтровали. **Соединение 24a** собирали и сушили при комнатной температуре, было получено общее количество 139,8 г твердого вещества бежевого цвета. Фильтрат загружали обратно в реактор, и pH доводили до 5,1 с помощью 28 масс.% NH₄OH. Во время доведения pH до нужного значения образовывались твердые вещества, которые фильтровали при комнатной температуре. Были получены дополнительные 41 г не совсем белого твердого вещества **соединения 24a**.

[00237] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,07 (1H, s), 8,70 (d, $J = 5,31$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J = 7,94, 1,77$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J = 5,18, 2,15$ Гц, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,82$ Гц, 3H).

[00238] LRMS: $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3 + \text{H}]^+$, 258,24, 256,25.

[00239] 178,27 г **соединения 24a** загружали в реактор объемом 2 л, с последующим добавлением 3,4 л MeOH, 380 мл TMOF, 210 мл TMSCl. Смесь нагревали до 49°C с теплообменником, установленным на 57°C. После дополнительных 4 ч при 50°C темный раствор охлаждали до 10°C и затем загружали в раствор NaHCO_3 (2,6 литра насыщенного) в 20-литровый реактор, общий объем 6,5 литра.

[00240] Большую часть растворителя MeOH отгоняли с теплообменником при 35°C под вакуумом до объема 3,3 литра. Затем добавляли 2 литра MTBE. Органический слой отделяли от водного и концентрировали, получая 207 г **соединения 25a** в виде окрашенной жидкости.

[00241] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,60 (d, $J = 5,05$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 1,77$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 5,31, 2,02$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,02 br s, 6H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 7,07$ Гц, 3H), 0,79 (m, 2H).

[00242] LRMS: $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$, 284,76.

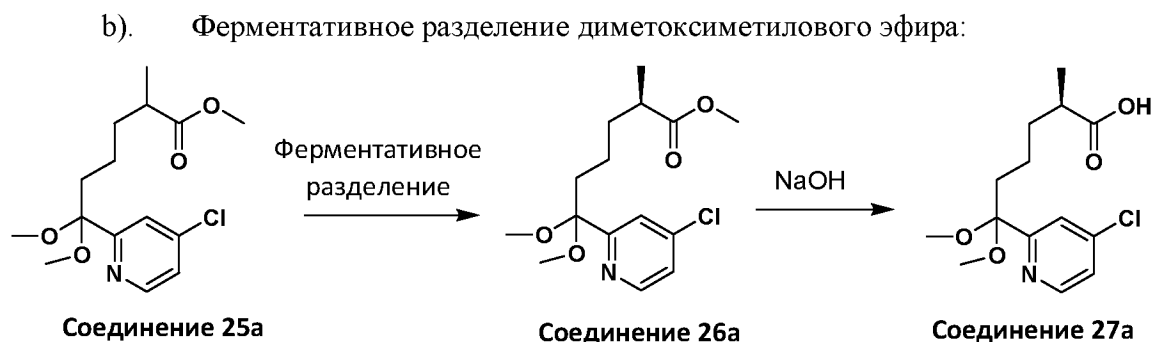
Синтез в килограммовых количествах

[00243] К смеси 2-метилциклопентанона, **соединения 22** (235 кг, 0,66 X, 1,16 экв.) и **соединения 2a** (354 кг, 1,0 X) в 2-Me-THF (2103 л, 5,1 X, 5,9 об.) добавляли *трет*-бутоксид калия (258 кг, 0,73 X, 1,1 экв.) порциями в атмосфере азота при 0°C в течение 5 часов. Через 2 часа реакционную смесь гасили водой (2839 кг, 8 X, 8 об.; предварительное охлаждение до 3-8°C) при 0°C в течение 4 часов. Водный слой отделяли и промывали толуолом (3003 л, 2613 кг, 7,4 X, 8,5 об.) при 0°C, доводили pH до 7,0-9,0 (8,68) при 0°C в течение 5,5 ч путем дозирования 5% водного раствора H_2SO_4 (1970 кг, 5,6X, 0,49 экв.), затем дальнейшее доведение pH до 4,0-6,0 (4,92) при 0°C в течение 2 часов дозой 0,5% раствора H_2SO_4 (611 кг, 1,7 X, 0,02 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем фильтровали на центрифуге и промывали водой (1495 кг, 4,2 X, 4,2 об.) с получением 565 кг влажного твердого вещества **соединения 23**.

[00244] Соединение 23 (7,60 кг, правильный анализ = 7,50 г, 32,37 ммоль) добавляли к реакционной смеси, содержащей MSA (7,60 кг, 79,08 моль), H_2O (90,00 г, 90 мл) и ACN

(29,25 кг, 37 л). Реакционную смесь нагревали до 68°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, затем к реакционной смеси порциями добавляли 25% раствор аммиака (5,50 кг) и перемешивали в течение 1 часа. 2,5% раствор аммиака (1,50 г) дозировали в реакционную смесь порциями в течение 30 минут до pH 4,8. Реакционную смесь нагревали до 43°C в течение 8 часов, затем фильтровали, получая 40 кг **соединения 24a**.

[00245] 37,0 кг **соединения 24a** смешивали в 370 л MeOH с 3,0 экв. $\text{CH}(\text{OMe})_3$ и 2,0 экв. TMSCl . После перемешивания смесь выдерживали в течение 24 ч при 30-35°C. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и гасили 2,2 экв. TEA при 20-30°C. Затем реакционную смесь концентрировали до 100 л в вакууме при температуре ниже 40°C. К остатку добавляли 370 л MTBE и 300 л H_2O . После разделения фаз органический слой собирали и 200 л H_2O использовали для промывки органической фазы. Органическую фазу концентрировали до 70 л под вакуумом при температуре ниже 40°C. Затем к остатку добавляли 1 объем DMSO и смесь концентрировали до 70 л под вакуумом при температуре ниже 40°C с получением 86,4 кг концентрированного раствора **соединения 25a** в DMSO.



[00246] В ходе реакции использовали реактор на 250 мл с теплообменником и циркуляционным насосом для поддержания температуры реакции на уровне 35°C. Калиброванный показатель pH использовали для поддержания pH на уровне 7,0. В реактор объемом 250 мл загружали 5,0 г **соединения 25a**, 4,0 мл (2%) DMSO и 180 мл натрий-фосфатного буфера (0,1 M, pH 7,0). Для поддержания реакции при pH 7,0 использовали непрерывную подачу 5 н. гидроксида натрия. 1,0 г липазы MH Amano 10 SD растворяли в 10 мл того же буфера и добавляли в реактор. Еще 6,0 мл буфера использовали для ополаскивания контейнера с ферментом, который загружали в тот же реактор. Образцы (80 мкл) отбирали пипеткой, разбавляли 1,920 мл метанола, встряхивали, центрифугировали в

течение 2 минут, фильтровали и анализировали с помощью ахиральной и хиральной HPLC. Реакцию останавливали через 23 часа и pH повышали до 8,2, используя 10 н. гидроксид натрия. Реакционную смесь экстрагировали 200 мл этилацетата. Весь диметоксиметиловый эфир экстрагировали в органический слой. Органический слой снова экстрагировали натрий-калиевым буфером с pH 8,5 (2 × 50 мл) для удаления кислоты. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), водой (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, растворитель удаляли под вакуумом и остаток сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу. Было выделено 1,88 г **соединения 26a** в виде коричневатой жидкости с выходом 37,6%, ee 98,7%.

[00247] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 5,2, 2,1$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,31 (sxt, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 1H), 0,94 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 0,85 - 0,74 (m, 2H).

[00248] LRMS: $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$, 284,2/286,1.

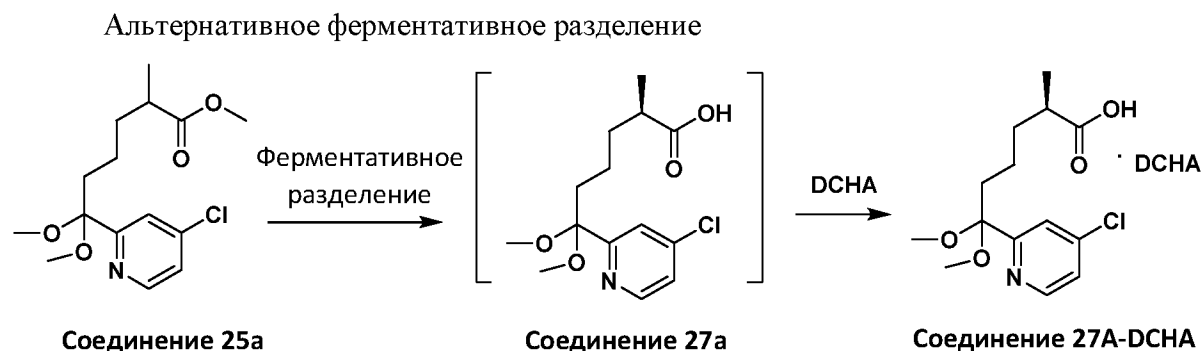
с). Гидролиз соединения 26a с получением соединения 27a:

[00249] В реакционный сосуд загружают **соединение 26a** (1,0 г), метанол (20 мл), воду (5,0 мл) и 500 мкл (0,2 г) 10 н. гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Отбирали образцы (30 мкл), разбавляли метанолом (970 мкл), встряхивали, фильтровали и анализировали с помощью HPLC. Большая часть реакции (конверсия ~ 98%) завершалась менее чем за 2 ч, и во время гидролиза рацемизации не наблюдалось. Реакционную смесь концентрировали до масла, разбавляли 20 мл воды (pH 12,7). Реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (2 × 50 мл) и МТВЕ отбрасывали. Водный слой охлаждали и подкисляли до pH 3,8 с помощью 850 мкл 6 н. HCl. Водный слой экстрагировали МТВЕ (2 × 50 мл), раствор МТВЕ промывали насыщенным солевым раствором (25 мл) и водой (2 × 25 мл). Раствор МТВЕ сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель удаляли и остаток сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу. **Соединение 27a** было выделено в виде вязкой желтой жидкости, 940 мг, выход 98,3%, AP 97 и Ee 98%.

[00250] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J = 5,2, 2,1$ Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (sxt, $J = 6,9$ Гц, 1H),

2,00 (dd, $J = 10,6, 5,8$ Гц, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,26 - 1,13 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,87 - 0,75 (m, 2H).

[00251] LRMS: $[C_{14}H_{20}ClNO_4]^-$, 300,1.

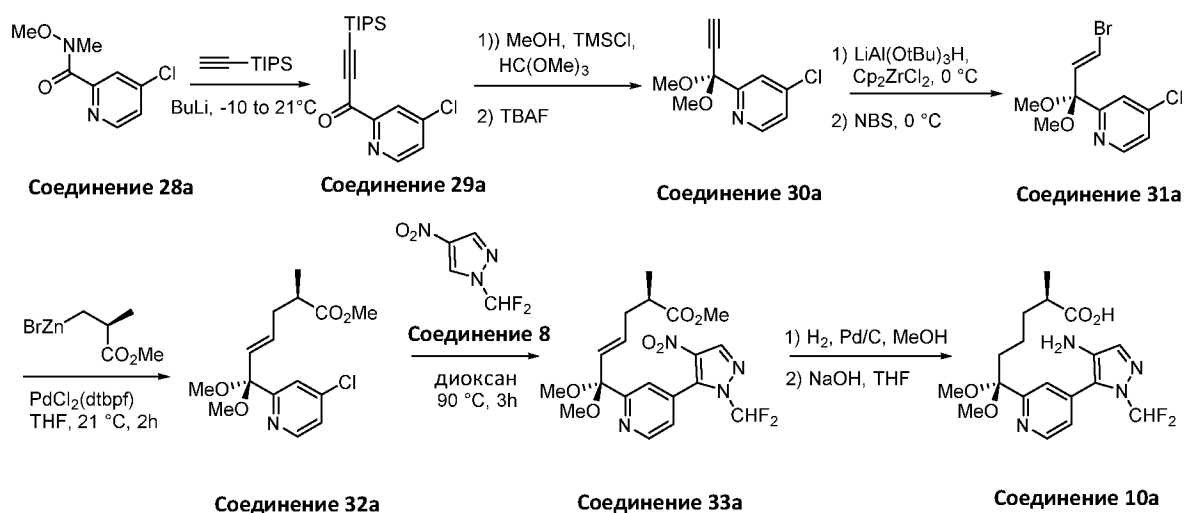


[00252] 13,5 л 0,1 М трис-буфера с 50 мМ $Ca(OAc)_2$ смешивали с 2,5 масс.% фермента (фермент Almac Hydrolase L90, также известный как AL-L90, коммерчески доступный от ALMAC Group Ltd., Craigavon, Northern Ireland, UK) при 20-25°C. pH смеси корректировали до 7,2-7,8. Смесь нагревали до 38-42°C и поддерживали pH 7,2-7,8. Раствор 1,5 кг соединения 25a в 1,5 л DMSO добавляли к смеси одной порцией при 38-42°C. Через 22 ч конверсия составила 49%. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и смесь выдерживали при 0-10°C в течение 16 часов. **Обработка:** в реакционную смесь добавляли 9 л ACN при 0-10°C. Затем pH доводили до 10,0 с помощью 20% K_2CO_3 и к смеси добавляли 0,25 X целита. После перемешивания в течение 20-30 минут реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали 3 л МТВЕ и 3 л воды. Фильтрат собирали и к смеси добавляли 15 л МТВЕ для разделения фаз. Для двукратной промывки органического слоя использовали 15 л воды. Водные фазы объединяли и доводили pH до 5,5 с помощью 20% лимонной кислоты. В смесь добавляли 15 л МТВЕ для разделения фаз. Затем водный слой доводили до pH 5,5 с помощью 20% лимонной кислоты и использовали 15 л МТВЕ для повторного разделения фаз. Органические фазы объединяли и промывали 15 л технологической воды. Органическую фазу собирали и фильтровали для удаления водного слоя. Затем органическую фазу концентрировали до 4,5 л. 15 л МТВЕ дважды использовали для азеотропной перегонки до 4,5 л. К остатку добавляли 7,5 л МТВЕ и 3 л ACN для образования соли. **Образование соли:** Смесь нагревали до 50-55°C, и к смеси добавляли DCHA (0,75 экв.) при 50-55°C. После перемешивания в течение 1 часа при 50-55°C реакционную смесь охлаждали со скоростью 10°C/час. В смесь добавляли 1,8% затравки при 38,2°C. Белое

твердое вещество медленно выпадало в осадок. После выдерживания при 38°C в течение 3 часов смесь продолжали охлаждать со скоростью 10°C/час. После выдерживания в течение 10 ч при 0-5°C смесь фильтровали. Для ополаскивания осадка на фильтре использовали 1,5 л предварительно охлажденного АСН. После сушки в течение 38 часов получали 1,245 кг белого твердого вещества соединения 27a-ДСНА с чистотой 99,3%, ее 99,4% и выходом выделения 43,61%.

Пример 18

Синтез соединения 10



а). Синтез соединения 29a

[00253] К раствору (триизопропилсилил)ацетилена (10,5 г, 57,6 ммоль, 100 масс.%) в THF (60 мл) медленно добавляли н-бутиллитий (2,5 моль/л) в гексане (22 мл, 55,0 ммоль, 2,50 моль/л) при -10°C. После добавления смесь нагревали до 21°C. Затем добавляли раствор **соединения 28a** (10,0 г, 49,8 ммоль, 100 масс.%) в THF (35 мл) при 21°C. Через 1 час анализ HPLC показал, что осталось 8% исходного материала амида. Затем добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М в THF, 8 мл). Через 1 ч анализ HPLC показал завершение реакции. Смесь охлаждали до 0-5°C и к смеси добавляли 15% водной лимонной кислоты (500 г) и гептана (0,6 л) при 5-15°C. Органический слой промывали 3% водной лимонной кислотой (200 мл) и водой (0,2 л), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 15,8 г **соединения 29a** в виде масла оранжевого цвета с выходом 98,5%.

[00254] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,68 (1H, d, J = 4,5 Гц), 8,15 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 4,5 Гц), 1,25-1,05 (21 H, m).

[00255] LRMS: $[C_{17}H_{24}ClNOSi + H]^+$, 322,23/324,11.

b). Синтез соединения 30a

[00256] К раствору **соединения 29a** (3,00 г, 9,32 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли триметилортоформиат (2,0 мл, 18 ммоль), с последующим добавлением хлортриметилсилана (3,0 мл, 24 ммоль) при 21°C. Затем смесь нагревали до 60°C. Через 1 ч анализ HPLC показал, что исходный материал израсходован. Смесь охлаждали до 21°C и добавляли к смеси гексанов (200 мл) и водного раствора $NaHCO_3$ (15 г)/ Na_2CO_3 (5 г) в воде (200 мл). Отделенную органическую фазу затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 3,45 г [3-(4-хлоро-2-пиридил)-3,3-диметоксипроп-1-инил]триизопропилсилана (3,45 г, 9,38 ммоль, выход 100%) в виде масла оранжевого цвета. Неочищенный промежуточный продукт использовали для последующего снятия защиты с TIPS без дополнительной очистки.

[00257] К раствору [3-(4-хлоро-2-пиридил)-3,3-диметоксипроп-1-инил]триизопропилсилана (3,20 г, 8,70 ммоль, 100 масс.%) в 2-MeTHF (10 мл) и TBME (10 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония, 1 М, в THF (12 мл, 12,0 ммоль, 1,00 моль/л) при 21°C. Через 10 мин анализ HPLC показал, что исходный материал израсходован. Темную смесь добавляли к смеси TBME (0,2 л) и водного раствора K_2HPO_4 / K_3PO_4 (20 г/5 г в 130 мл воды). Выделенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (от 20 до 60% EtOAc/гептан; R_f 0,39 в 50% EtOAc/гептан) с получением 1,65 г **соединения 30a** в виде светлого твердого вещества с выходом 90%.

[00258] 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8,61 (1H, d, $J = 5,0$ Гц), 7,75 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J = 5,0$ Гц), 3,37 (6H, s), 2,74 (1H, s).

[00259] LRMS: $[C_{10}H_{10}ClNO_2 - OCH_3]^+$, 180,25/182,06.

c). Синтез соединения 31a

[00260] К раствору дихлорида бис(циклопентадиенил)циркония (20,7 г, 70,9 ммоль, 99 масс.%) в THF (200 мл) добавляли гидрид три-*трет*-бутоксисилиния лития (1 моль/л) в THF (71 мл, 71 ммоль, 1 моль/л) при 7-15°C и перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли **соединение 30a** (12,5 г, 59,1 ммоль, 100 масс.%) при 0-5°C. После перемешивания в течение 10 минут при 5-10°C смесь нагревали до 21°C и перемешивали в течение 0,5 часа

при данной температуре. Затем смесь темно-коричневого раствора охлаждали до 0-5°C и добавляли NBS (11 г, 61,8 ммоль, 100 масс.%) в виде твердого вещества двумя порциями (сначала 6 г, затем 5 г).

[00261] После перемешивания в течение 2 ч при 5-10°C реакционную смесь добавляли к смеси EtOAc/гептан (180 мл/60 мл) и 15% водного раствора NH₄Cl (250 мл). Полученную суспензию фильтровали через слой целита, и технологическую линию промывали EtOAc (30 мл × 2). Водную фазу удаляли из объединенных фильтратов. Полученную органическую фазу промывали 5% водным раствором K₂HPO₄, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-30% EtOAc/гептан; R_f продукта 0,4 в 30% EtOAc/гептан) с получением 13,2 г **соединения 31a** (13,2 г, 45,1 ммоль, выход 76,4%) в виде твердого вещества серого цвета.

[00262] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,57 (1H, d, J = 5,2 Гц), 7,67 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 5,2 Гц), 6,78 (1H, d, J = 13,5 Гц), 6,11 (1H, d, J = 13,5 Гц), 3,24 (6H, s).

[00263] LRMS: [C₁₀H₁₁BrClNO₂ – OCH₃ – Br]⁺, 182,09/184,22.

d). Синтез соединения 32a

[00264] В раствор **соединения 31a** (12,0 г, 41,0 ммоль, 100 масс.%) в THF (50 мл) загружали (S)-(-)-3-метокси-2-метил-3-оксопропилцинкбромид (0,5 моль/л) в THF (94 мл, 47 ммоль, 0,50 М) при 5-10°C. Смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 3 мин. Затем добавляли 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен-палладий дихлорид (0,68 г, 1,03 ммоль, 100 масс.%) при 5-10°C. Полученную смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 5 мин. Через 15 мин при 5°C темный раствор нагревали до 21°C. Через 16 ч к реакционной смеси добавляли ТВМЕ (150 мл), с последующим добавлением водного раствора NH₄Cl (25%, 200 г). Темную органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (5-60% EtOAc/гептан; R_f 0,28 в EtOAc/гептан 1:1) с получением **соединения 32a** (11,7 г, 37,3 ммоль, 100% масс, выход 90,9%) в виде масла оранжевого цвета.

[00265] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,54 (1H, d, J = 5,2 Гц), 7,65 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 5,2 Гц), 5,98 (1H, dt, J = 15,6, 7,3 Гц), 5,45 (1H, d, J = 15,6 Гц), 3,62 (3H, s), 3,21 (6H, s), 2,63-2,52 (1H, m), 2,32-2,45 (1H, m), 2,16-2,20 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 7,0 Гц).

[00266] LRMS: [C₁₅H₂₀ClNO₄ – OCH₃]⁺, 282,19/284,23.

е). Синтез соединения 33a

[00267] Подготовка катализа: диацетоксипалладий (440 мг, 1,960 ммоль) и бис(1-адамантил)бутилфосфан (708 мг, 1,975 ммоль) добавляли в 12 мл диоксана. Смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 0,5 часа. **Соединение 32a** (6,2 г, 20 ммоль, 100% по массе), **соединение 8** (4,0 г, 25 ммоль), пивалиновую кислоту (1,1 г, 11 ммоль, 100% по массе), карбонат калия (8,1 г, 59 ммоль) смешивали в 60 мл диоксана, и полученную смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 0,5 часа. Вышеупомянутый предварительно смешанный и дегазированный катализатор затем переносили в смесь, включающую субстрат. Полученную смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 0,5 часа, затем нагревали при 90°C и выдерживали при данной температуре 3 часа перед охлаждением до 21°C. Полученную смесь фильтровали, и технологическую линию промывали TBME (25 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (R_f 0,36 в 60% EtOAc/гептан; 10-80% EtOAc/гептан) с получением 7,6 г **соединения 33a** (7,6 г, 16 ммоль, 98% масс, выход 86%) в виде масла коричневого цвета.

[00268] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,86 (1H, d, J = 4,7 Гц), 8,33 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 4,7 Гц), 7,13 (1H, t, J = 57,6 Гц), 5,97 (1H, dt, J = 15,7, 7,6 Гц), 5,53 (1H, d, J = 15,7 Гц), 3,59 (3H, s), 3,23 (6H, s), 2,65-2,52 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,19-2,25 (1H, m), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Гц).

[00269] LRMS: [C₁₉H₂₂F₂N₄O₆ – OCH₃]⁺, 409,18.

е). Синтез соединения 10a

[00270] В колбу высокого давления на 100 мл загружали раствор соединения 33 (6,3 г, 14 ммоль) в MeOH (50 мл) и стержень для магнитной мешалки. Колбу дегазировали путем вакуумирования/повторного заполнения N₂, 6 раз. Затем добавляли палладий на угле, 10 масс.%; 50% влажн.; (1,35 г, 0,634 ммоль, 5 масс.%). Сосуд дегазировали N₂, затем H₂. Давление газообразного водорода устанавливали при 80 psi и температуру реакции при 55°C. После выдерживании при данном давлении и температуре в течение 12 ч смесь фильтровали и технологическую линию промывали MeOH (35 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Полученный остаток растворяли в THF (60 мл) и добавляли водный NaOH (1 моль/л). Смесь нагревали при 40°C и выдерживали при температуре 6 ч. Затем смесь охлаждали до 21°C. Добавляли 2-MeTHF (100 мл). pH смеси доводили

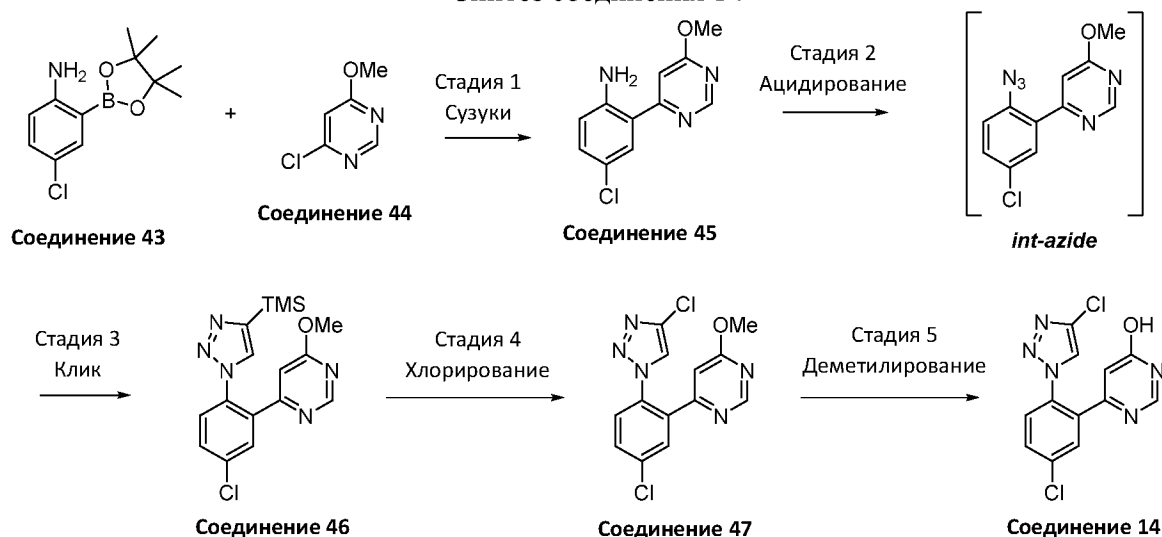
добавлением 85% H_3PO_4 до $\text{pH} \sim 6$. Водный слой удаляли, органическую фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH/DCM ; R_f 0,4 в 10% MeOH/DCM) с получением 4,85 г **соединения 10a** (4,85 г, 12,2 ммоль, выход 89,7%) в виде вспенивающегося твердого вещества.

[00271] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (1H, s, br), 7,75 (1H, s, br), 7,39 (1H, s, br), 7,33 (1H, s, br), 7,11 (1H, т, $J = 59,1$ Гц), 5,75 (3H, s, br), 3,17 (6H, s), 2,35-2,25 (1H, m), 2,20-1,98 (2H, m), 1,55-1,43 (1H, m), 1,30-1,13 (1H, m), 0,80-1,09 (5H, m).

[00272] LRMS: $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 399,18.

Пример 19

Синтез соединения 14



РЕАКЦИЯ СУЗУКИ

[00273] В реактор объемом 2 л загружали ацетонитрил (500 мл, 5 л/кг), соединение 43 (100 г, 1,0 экв.), соединение 44 (60 г, 1,05 экв.), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (93,2 г, 2,05 экв.) и воду (70,8 г, 10 экв.). Свободное пространство реактора продували потоком азота. К реакционной смеси добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (3,2 г, 1 мол.%), и реактор нагревали до 65°C в течение 1-7 часов и перемешивали при температуре в течение 1-17 часов. После завершения реакции натриевую соль 1,3,5-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-третиона (TriNaTMT) (10 г, 10 масс.%) растворяли в воде (50 мл, 0,5 л/кг) и добавляли к реакционной смеси. Затем к реакционной смеси медленно добавляли теплую воду (280 мл, 2,8 л/кг) в течение 0,5-4 часов, поддерживая внутреннюю температуру на уровне 60 - 65°C . После выдерживания в

течение 1-4 часов к реакционной смеси медленно добавляли теплую воду (350 мл, 3,5 л/кг) в течение 2-6 часов, поддерживая внутреннюю температуру на уровне 60-65°C. Затем реакционную смесь охлаждали до 10-15°C в течение 4-6 часов и дополнительно выдерживали при 10-15°C в течение 1-3 часов. Затем суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали охлажденным раствором MeCN/вода (объемное соотношение 2:1, 5 л/кг). Осадок соединения 45 сушили в вакууме при 45-50°C в течение ночи.

[00274] Типичные результаты: выход 90-95%, чистота 98%, анализ >95%.

УДАЛЕНИЕ ПАЛЛАДИЯ

[00275] В реактор объемом 5 л загружали неочищенное твердое вещество соединения 45 (100 г, 1,0 экв.), 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF, 1,5 л, 15 л/кг) и водный раствор N-ацетил L-цистеина (32 г в 1,5 л воды). Полученную смесь перемешивали в течение 1-2 часов при 20-30°C и фильтровали через целит (30 г, 0,3 кг/кг). Двухфазную смесь оставляли на 0,5-2 часа и два слоя разделяли. Верхний слой сохраняли в реакторе и снова загружали водный раствор N-ацетил L-цистеина (32 г в 1,5 л воды). Полученную смесь перемешивали в течение 1-2 часов при 20-30°C, двухфазную смесь оставляли на 0,5-2 часа и два слоя разделяли. Верхний слой сохраняли в реакторе и загружали водный бикарбонат натрия (70 г в 1 л воды). Полученную смесь перемешивали в течение 1-2 часов при 20-30°C, двухфазную смесь оставляли на 0,5-2 часа и два слоя разделяли. Верхний слой сохраняли в реакторе и загружали водный сульфат натрия (100 г в 1 л воды). Полученную смесь перемешивали в течение 1-2 часов при 20-30°C, двухфазную смесь оставляли на 0,5-2 часа и два слоя разделяли. Верхний слой сохраняли в реакторе и разбавляли MeTHF (1 л, 10 л/кг), и полученный раствор концентрировали под вакуумом до 500-600 мл (5-6 л/кг). Затем раствор разбавляли MeTHF (1 л, 10 л/кг) и полученный раствор концентрировали под вакуумом до 500-600 мл (5-6 л/кг). Затем раствор разбавляли MeTHF (1 л, 10 л/кг) и измеряли содержание воды (KF ниже 0,1%).

[00276] Типичные результаты: выход 90-95%, чистота 98%.

АЗИДИРОВАНИЕ/КЛИК-РЕАКЦИЯ

[00277] В реактор загружали раствор MeTHF соединения 45 (100 г в 1,5 л MeTHF), MeTHF (1,5 л, 15 л/кг) и MeCN (1 л, 10 л/кг), и полученную смесь охлаждали до 5-10 °C. TMSN₃ (59,0 г, 1,2 экв.) медленно дозировали в реактор. tBuONO (53,0 г, 1,2 экв.) медленно

дозировали в реактор и смесь перемешивали при 5-15°C в течение 4-8 часов. К смеси медленно добавляли водный раствор NaOH (100 г в 1 л воды), затем смесь нагревали до 20-30°C, перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз верхний слой оставляли в реакторе и к смеси медленно добавляли водный раствор NaOH (100 г в 1 л воды), затем перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз верхний слой оставляли в реакторе и к смеси медленно добавляли водный раствор NaOH (100 г в 1 л воды), после чего смесь перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз верхний слой оставляли в реакторе и к смеси медленно добавляли водный раствор NaOH (100 г в 1 л воды), после чего смесь перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз верхний слой оставляли в реакторе и измеряли остаточный азид (остаточный $N_3 < 3$ м.д.). Затем к смеси добавляли водный раствор сульфата натрия (100 г в 1 л воды), после чего смесь перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз к смеси добавляли водный раствор сульфата натрия (100 г в 1 л воды), затем смесь перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз к смеси добавляли водный раствор сульфата натрия (100 г в 1 л воды), затем смесь перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз к смеси добавляли водный раствор сульфата натрия (100 г в 1 л воды), затем смесь перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз к смеси добавляли водный раствор сульфата натрия (100 г в 1 л воды), затем смесь перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз измеряли pH ($pH < 9$) и раствор органического азиды охлаждали до 5-15°C. После барботирования азота в течение 20-40 минут в реакционную смесь медленно добавляли триэтиламин (95,0 г, 2,2 экв.), поддерживая температуру на уровне 5-15°C. Триметилсилилацетилен (50,0 г, 1,2 экв.) медленно загружали в реакционную смесь, поддерживая температуру на уровне 5-15°C, и реактор продували азотом до тех пор, пока уровень кислорода не опустился ниже 0,1%. Иодид меди (8,0 г, 10 мол.%) загружали в реактор, который затем снова продували азотом до тех пор, пока уровень кислорода не опустился ниже 0,1%. Реакционную смесь перемешивали при 5-15°C в течение 8-16 часов. После завершения реакции реакционную смесь нагревали до 20-30°C и добавляли натриевую соль 11,3,5-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-третиона (TriNaTMT) (10 г, 10 масс.%). После 0,5-1,5 часов перемешивания при 20-30°C смесь фильтровали через целит (30 г, 0,3 кг/кг) и осадок на фильтре промывали MeTHF (250 мл, 2,5 л/кг). В реактор загружали

водный раствор аммиака (100 г в 1 л воды), который затем перемешивали при 20-30°C в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30°C. После разделения фаз в реактор загружали водный раствор сульфата натрия (100 г в 1 л воды), который затем перемешивали при 20-30°C в течение 20-30 минут и оставляли на 30-60 минут при 20-30 мин. °C. После разделения фаз верхний слой фильтровали через целит (30 г, 0,3 кг/кг). После промывки осадка на целите с MeTHF (0,5 л, 5 л/кг) смесь концентрировали при 45°C при пониженном давлении до 500-700 мл (5-7 л/кг). В реактор по каплям добавляли N-гептан (1 л, 10 л/кг) и полученную смесь концентрировали при 45°C при пониженном давлении до 500-700 мл (5-7 л/кг). В реактор по каплям добавляли N-гептан (1 л, 10 л/кг) и полученную смесь концентрировали при 45°C при пониженном давлении до 500-700 мл (5-7 л/кг). Затем реакционную смесь нагревали до 55-60°C и продолжали перемешивать при данной температуре в течение 2-4 часов. После охлаждения реактора до 5-15°C в течение 3-8 часов суспензию выдерживали при 5-15°C и фильтровали. Осадок соединения 46 на фильтре промывали н-гептаном (1 л, 10 л/кг) и сушили при пониженном давлении при 40-45°C в течение 6-12 часов.

[00278] Типичные результаты: выход 85-90%, чистота 98%, анализ >95%.

ХЛОРИРОВАНИЕ

[00279] В реактор загружали соединение 46 (100 г, 1,0 экв.), DMFA (500 мл, 5 л/кг), охлаждали до -15-(-5°C) и очищенную воду (5 г, 1,0 экв.). 1,3-дихлоро-5,5-диметилгидантоин (DCDMH, 13,7 г, 0,75 экв.) загружали порциями, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Затем внутреннюю температуру доводили до 0-10°C, и смесь перемешивали при данной температуре в течение 5-12 часов. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (70 мл, 0,7 л/кг) в течение 0,5-1,5 часов, поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Затравки соединения 47 (0,1 г, 0,001 кг/кг) добавляли к реакционной смеси, которую затем выдерживали в течение 1-2 часов при 0-10°C. Воду (530 мл, л/кг) дозировали в течение 3-8 часов при 0-10°C, и суспензию выдерживали в течение 4-6 часов при 0-10°C. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали холодной водой (0,5 л при 0-10°C). Неочищенное соединение 47 сушили при пониженном давлении при 40-50°C в течение 8-15 часов.

[00280] Типичные результаты: выход 90-95%, чистота 98%, анализ > 95%.

ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИЯ СОЕДИНЕНИЯ 47

[00281] В реактор загружали неочищенное соединение 47 (100 г, 1,0 экв.), DCM (0,5 л, 5 л/кг), и полученный раствор перемешивали в течение 0,5-2 часов при 20-30°C. Полученную смесь фильтровали через картридж фильтра, заполненный углем, и циркулировали в течение 3-8 часов и затем концентрировали при пониженном давлении до 300-360 мл (3,0-3,6 л/кг). Затем смесь нагревали до 35-45°C и кипятили с обратным холодильником в течение 20-40 минут, затем охлаждали до 0-10°C в течение 1-4 часов и затем выдерживали при 0-10°C в течение 0,5-2 часов. Затем в реактор загружали N-гептан (1,6 л, 16 л/кг) при 0-10°C в течение 1-3 часов и суспензию выдерживали при 0-10°C в течение 1-3 часов. После фильтрации суспензии осадок чистого соединения 47 на фильтре промывали н-гептаном (500 мл, 5 л/кг) и сушили при пониженном давлении при 40-50°C в течение 6-12 часов.

[00282] Типичные результаты: выход 90-95%, чистота > 99,5%, анализ > 95%.

ДЕМЕТИЛИРОВАНИЕ

[00283] В реактор загружали чистое соединение 47 (100 г, 1,0 экв.), водную HCl (35% об./об., 320 г, 10 экв.) и реактор нагревали до 40-50°C в течение 1-3 часов и перемешивали при данной температуре в течение 10-18 часов. После завершения реакции в реактор по каплям добавляли водный раствор аммиака (50 г в 500 мл) в течение 2-6 часов при 40-50°C для достижения pH = 5-7. Затем реакцию смесь охлаждали до 0-10°C в течение 1-3 часов и выдерживали при данной температуре в течение 1-3 часов. После фильтрации суспензии неочищенный осадок соединения 14 на фильтре промывали холодной водой (1 л при 0-10°C, 10 л/кг) и сушили при пониженном давлении при 40-50°C в течение 12-24 часов.

[00284] Типичные результаты: выход 90-95%, чистота > 99,5%, анализ > 95%.

ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИЯ СОЕДИНЕНИЯ 14

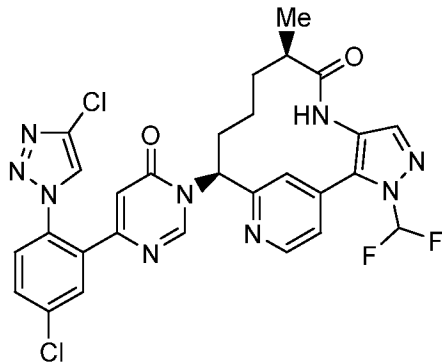
[00285] В реактор загружали неочищенное соединение 14 (100 г, 1,0 экв.), ацетон (1,4 л, 14 л/кг), и реактор нагревали до 50-60°C и перемешивали при данной температуре в течение 1-3 часов. После затравки с соединением 14 (0,5 г, 0,005 кг/кг) добавляли н-гептан (1,7 л, 17 л/кг) при 50-60°C в течение 4-8 часов, и смесь перемешивали при данной температуре в течение 1-2 часов до охлаждения до 5-15°C в течение 2-4 часов. После

филтрации чистый осадок соединения 14 на фильтре промывали холодным н-гептаном (0,5 л, 5 л/кг) и сушили при пониженном давлении при 80-90°C в течение 8-16 часов.

[00286] Типичные результаты: выход 90-95%, чистота > 99,9%, анализ >95%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

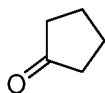
1. Способ получения соединения (I):



(I)

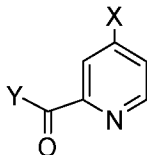
включающий следующие стадии

- 1) взаимодействие соединения 1 структуры



Соединение 1

с соединением 2 формулы



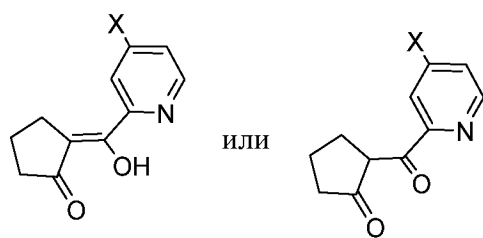
Соединение 2

где

X выбран из Cl, Br и I;

Y выбран из OR^9 , $NHOC_{1-3}$ алкила, Cl, Br и I; и

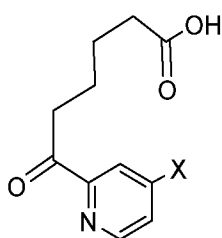
R^9 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} гидроксильного алкила, замещенного фенила и замещенного бензила; в подходящем растворителе с получением соединений 3a или 3b формулы



Соединение 3a

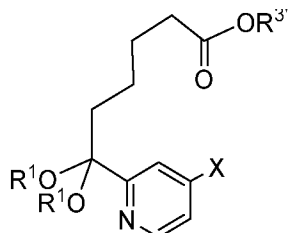
Соединение 3b ;

- 2) превращение соединения 3a или 3b в соединение 4 формулы в присутствии кислоты



Соединение 4;

- 3) последующее взаимодействие соединения 4 в спиртовом растворителе с триалкилортоформиатом с получением соединения 5 формулы



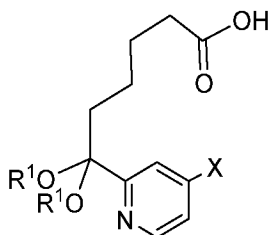
Соединение 5

где

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; и

$R^{3'}$ выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного фенила и бензила;

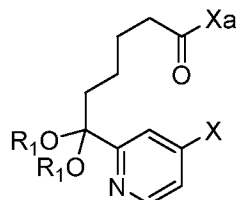
- 4) которое гидролизуется сложным эфиром в основных условиях или подвергается гидрогенолизу, когда $R^{3'}$ замещен бензилом, до соединения 6 формулы



Соединение 6

где R^1 и X такие, как определено выше;

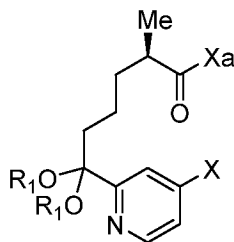
- 5) последующая активация карбоксильной части соединения 6 и ее взаимодействие с хиральным вспомогательным веществом с образованием соединения 6a формулы



Соединение 6a

где Xa представляет собой хиральное вспомогательное вещество и R^1 и X такие, как определено выше

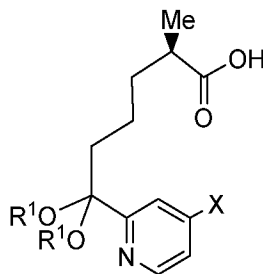
- 6) затем взаимодействие соединения 6a с основанием в присутствии донора метила, такого как алкилгалогениды, в присутствии хирального вспомогательного вещества к соединению 7 формулы



Соединение 6b

где R^1 , X и Xa такие, как определено выше;

- 7) удаление Xa с получением соединения 7 формулы



Соединение 7

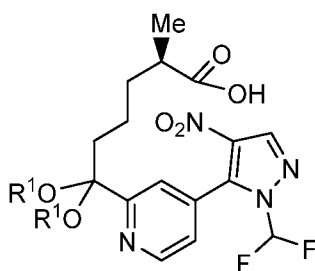
где R^1 и X такие, как определено выше;

8) последующее взаимодействие соединения 7 в присутствии металлического катализатора с соединением 8 структуры



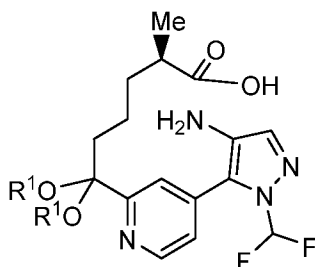
Соединение 8

с получением соединения 9



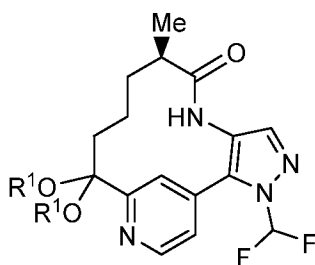
Соединение 9;

9) восстановление нитрогруппы в соединении 9 до соединения 10 формулы



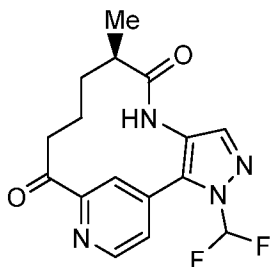
Соединение 10;

10) циклизация соединения 10 подходящим связывающим агентом с получением соединения 11



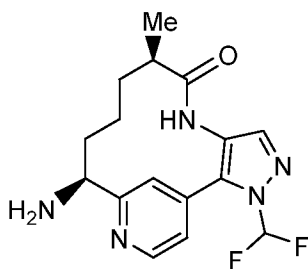
Соединение 11;

11) демаскирование кетонной функциональной группы в присутствии кислоты с получением соединения 12



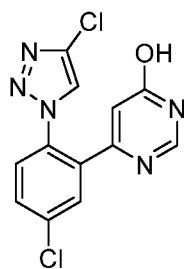
Соединение 12;

12a) восстановление соединения 12 аммиачным эквивалентом в присутствии восстановителя или 12b) ферментом трансаминазой в присутствии источника амина, различных систем рециркуляции и кофактора для образования стереогенного центра амина, присутствующего в соединении 13



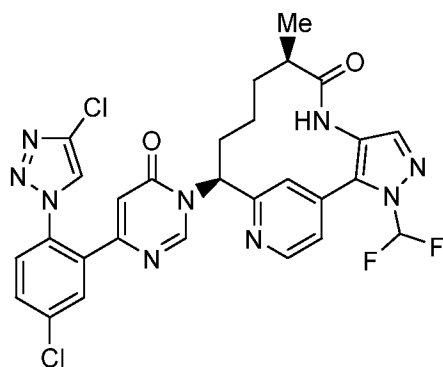
Соединение 13;

13) которое затем соединяется с соединением 14 структуры



Соединение 14

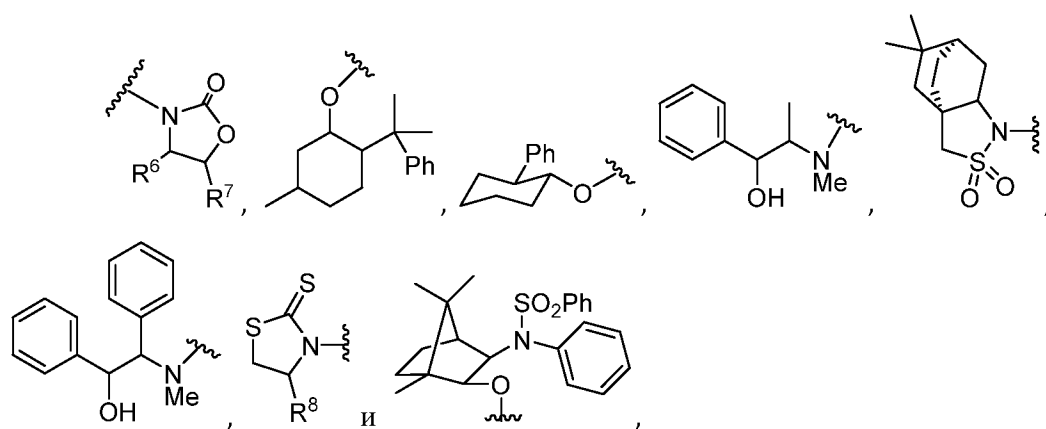
с получением соединения (I):



Соединение (I).

2. Способ по п. 1 на стадии 2), кислота выбрана из серной кислоты, метилсульфоновой кислоты (MSA), бензолсульфоновой кислоты, азотной кислоты, соляной кислоты, трихлоруксусной кислоты и хлорной кислоты.

3. Способ по п. 1 на стадии 5), в котором хиральное вспомогательное вещество выбрано из



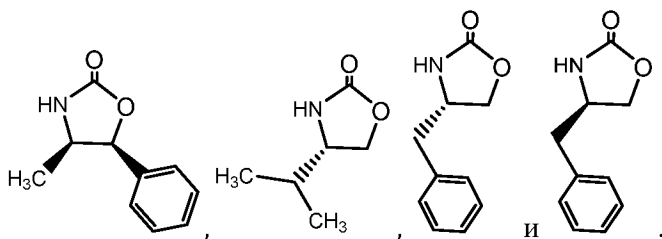
где

R^6 выбран из C_{1-3} алкила, фенила, бензила;

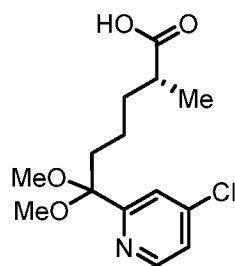
R^7 выбран из H и фенила; и

R^8 выбран из C_{1-3} алкила, фенила и бензила.

4. Способ по п. 3, в котором хиральное вспомогательное вещество выбрано из



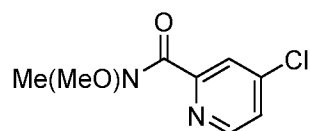
5. Способ по п. 1 на стадии 6), в котором донор метила представляет собой галогенид алкила.
6. Способ по п. 1 на стадии 8), в котором металлический катализатор включает палладий и фосфиновый лиганд.
7. Способ по п. 6, в котором фосфиновый лиганд представляет собой XPhos или SPhos.
8. Способ по п. 1 на стадии 10), в котором связывающий реагент представляет собой хлоро-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфат (TCFH).
9. Способ по п. 1 на стадии 12b), в котором аминотрансминаза выбрана из АТА-113, АТА-200, АТА-237, АТА-251, АТА-254, АТА-256 и АТА-260.
10. Способ по п. 1 на стадии 12b), в котором переаминирование проводят в присутствии (4-формил-5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метилфосфата (PLP).
11. Способ по п. 1 на стадии 12b), в котором источник амина выбран из изопропиламина, аланина, 3-аминомасляной кислоты и метилбензиламина.
12. Способ по п. 11, в котором источником амина является изопропиламин.
13. Способ получения соединения формулы (II), имеющего структуру, обозначенную как соединение 21:



Соединение 21

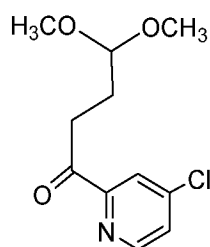
включающий следующие стадии

a) взаимодействие соединения 15 формулы



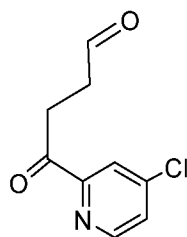
Соединение 15

с $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ с получением соединения 16 формулы



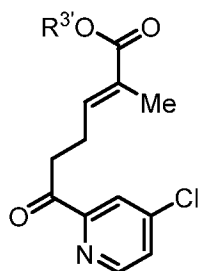
Соединение 16

b) превращение соединения 16 в соединение 17 в присутствии кислоты



Соединение 17

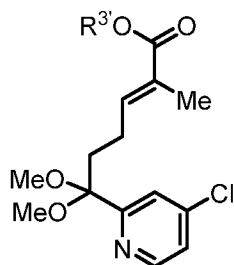
с) взаимодействие соединения 17 с трифенилфосфонийилидом или фосфонатным производным в присутствии подходящего растворителя с получением соединения 18



Соединение 18

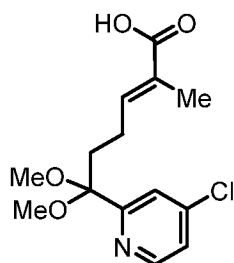
где R³ представляет собой C₁₋₆ алкил;

d) взаимодействие соединения 18 с триметилортоформиатом в присутствии кислоты с получением соединения 19 формулы



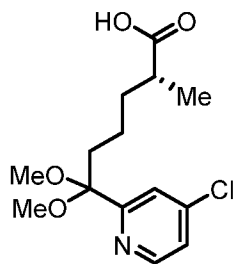
Соединение 19

e) превращение соединения 19 в соединение 20 структуры



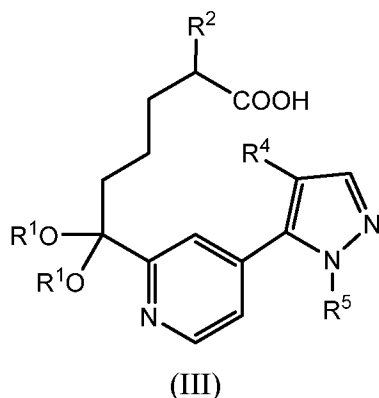
Соединение 20

f) гидрирование соединения 20 в присутствии рутениевого катализатора с получением соединения формулы (II), имеющего структуру



Соединение 21.

14. Способ по п. 13 на стадии b), в котором кислота представляет собой TFA.
15. Способ по п. 13 на стадии f), в котором кислота выбрана из соляной кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты.
16. Способ по п. 13 на стадии f), в котором рутениевый катализатор выбран из дихлоро[(R)-(+)-2,2',6,6'-тетраметокси-4,4'-бис(дифенилфосфино)-3,3'-бипиридин][(1R,2R)-(+)-1,2-дифенилэтилендиамин]рутения(II), дихлоро[(R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил][(1R,2R)-(+)-1,2-дифенилэтилендиамин]рутения(II), дихлоро[(S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]рутения(II) и диацетато[(r)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]рутения(II).
17. Способ получения соединения формулы (III):



где

R^1 представляет собой метил;

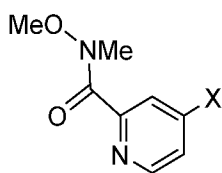
R^2 представляет собой метил;

R^4 представляет собой NO_2 ; и

R^5 представляет собой CHF_2 ;

включающий следующие стадии

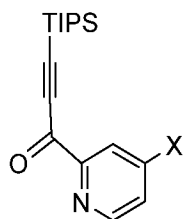
- 1) взаимодействие соединения 28 формулы



Соединение 28

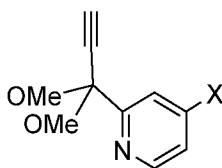
где X выбран из F, Cl, Br и I.

с (триизопропилсилил)ацетиленом с получением соединения 29 формулы



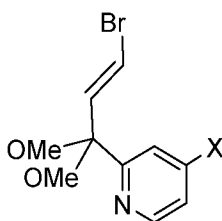
Соединение 29

2) превращение соединения 29 в соединение 30 формулы



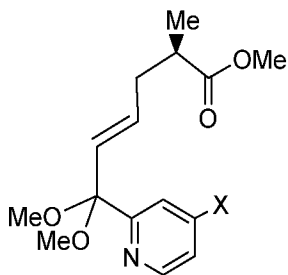
Соединение 30

3) последующее взаимодействие соединения 30 с бис(циклопентадиенил)циркония дихлоридом с получением соединения 31 формулы



Соединение 31

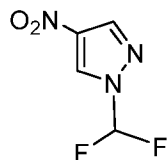
4) последующее взаимодействие соединения 31 с (S)-(-)-3-метокси-2-метил-3-оксопропилцинкбромидом с образованием соединения 32 формулы



Соединение 32

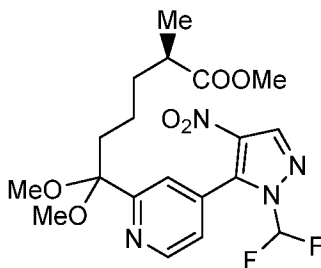
где R¹ и X такие, как определено выше;

5) последующее взаимодействие соединения 32 в присутствии металлического катализатора с соединением 8 формулы



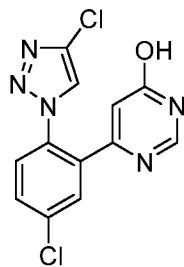
Соединение 8

с получением соединения 33



Соединение 33.

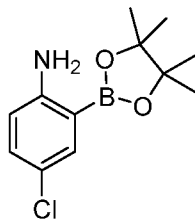
18. Способ по п. 1, дополнительно включающий получение соединения 14:



Соединение 14

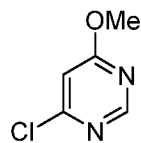
включающий следующие стадии:

1) взаимодействие соединения 43 структуры:



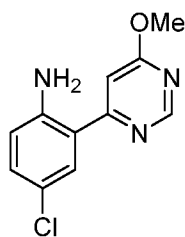
Соединение 43

с соединением 44 структуры



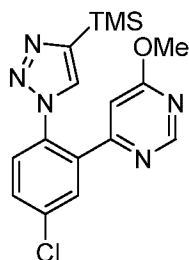
Соединение 44

в подходящих условиях реакции сочетания Сузуки в подходящем растворителе с получением соединения 45 структуры:



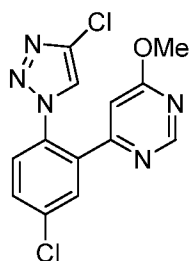
Соединение 45;

- 2) превращение соединения 45 в азид, и взаимодействие азида с триметилсилилацетиленом и металлическим катализатором в подходящем растворителе с получением соединения 46 структуры:



Соединение 46;

- 3) взаимодействие соединения 46 с 1,3-дихлоро-5,5-диметилгидантоином в подходящем растворителе с получением соединения 47 структуры:



Соединение 47;

и

- 4) деметилирование соединения 47 в соляной кислоте с получением соединения 14.