

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290571 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.20

(22) Дата подачи заявки
2020.08.13

(51) Int. Cl. C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/62 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 231/20 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 513/22 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ CFTR

(31) 62/886,660

(32) 2019.08.14

(33) US

(86) PCT/US2020/046116

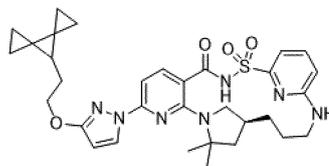
(87) WO 2021/030554 2021.02.18

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Эйнджелл Пол, Кошрэн Джон Э.,
Литтлер Бенджамин Дж., Сисел Дэвид
Эндрю, Урбина Армандо, Андерсон
Кори Дон, Клеменс Джереми Дж.,
Кливленд Томас, Кун Тимоти Ричард,
Фримен Брайан (US), Груотенхейс
Питер (умер), Адида Руа Сара Сабина,
Маккартни Джейсон, Миллер Марк
Томас, Параселли Прасуна, Пьер
Фабрис, Свифт Сара И., Чжоу
Цзинлань (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены способы синтеза соединения I и его фармацевтически приемлемых солей



A1

202290571

202290571

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573135EA/081

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ CFTR

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/886660, поданной 14 августа 2019 г., которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте.

[0002] В данном документе раскрыты способы получения модулятора регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе («CFTR»).

[0003] Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которое поражает примерно 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, способа излечения не существует.

[0004] У пациентов с CF мутации в CFTR, эндогенно экспрессируемом в эпителии респираторного тракта, приводят к снижению апикальной секреции анионов, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкостей. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует усиленному накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. В дополнение к респираторному заболеванию пациенты с CF, как правило, страдают от желудочно-кишечных проблем и недостаточности поджелудочной железы, которые, если их оставить без лечения, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с CF являются бесплодными, а среди женщин с CF фертильность снижена.

[0005] Анализ последовательности гена CFTR выявил множество мутаций, вызывающих заболевание (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; и Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На сегодняшний день было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию о 412 из таких идентифицированных мутаций, при этом существуют достаточные основания, чтобы определить 346 мутаций как вызывающие заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией $\Delta F508$. Эта мутация встречается при большинстве случаев муковисцидоза и ассоциирована с тяжелым заболеванием.

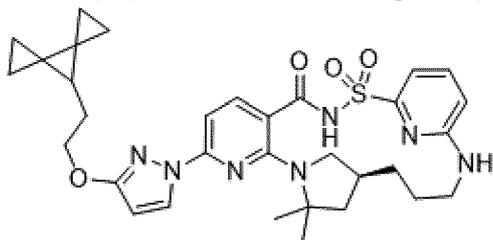
[0006] Делеция остатка 508 в CFTR препятствует укладке синтезируемого белка надлежащим образом. Это приводит к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикулума (ER) и направленно перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т. е. CFTR, не имеющий мутаций. Помимо нарушения направленного перемещения веществ, мутация приводит к дефектам воротного механизма ионных каналов. Уменьшенное число каналов в мембране и дефекты воротного механизма ионных каналов в совокупности приводят к снижению транспорта анионов и жидкости через эпителий

(Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4: 2709-2727). Каналы, которые являются дефектными из-за мутации $\Delta F508$, все еще функциональны, хотя и менее функциональны, чем каналы CFTR дикого типа (Dalemans et al. (1991), *Nature Lond.* 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270: 12347-50). Помимо $\Delta F508$ могут подвергаться активации или деактивации другие вызывающие заболевание мутации в CFTR, которые приводят к дефектам направленного перемещения веществ, синтеза, и/или воротного механизма ионных каналов, что приводит к изменению секреции анионов и модификации прогрессирования и/или тяжести заболевания.

[0007] CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, включая абсорбирующие и секреторные клетки эпителия, где он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В клетках эпителия нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролитов по всему телу, включая ткани респираторного и пищеварительного тракта. CFTR состоит из примерно 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из тандемного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотидсвязывающий домен. Два трансмембранных домена связаны большим полярным регуляторным (R)-доменом с множественными сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и направленное перемещение веществ в клетках.

[0008] Транспорт хлорида происходит за счет скоординированной активности ENaC и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, а также Na^+ - K^+ -АТФ-азного насоса и Cl^- каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с люминальной стороны приводит к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покидать клетку через Cl^- каналы, что приводит к векторному транспорту. Расположение Na^+ / 2Cl^- / K^+ котранспортера, Na^+ - K^+ -АТФ-азного насоса и K^+ каналов базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлорида через CFTR на люминальной стороне. Поскольку вода, вероятно, никогда не переносится активно сама по себе, ее поток через эпителий зависит от незначительных трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых основным потоком натрия и хлорида.

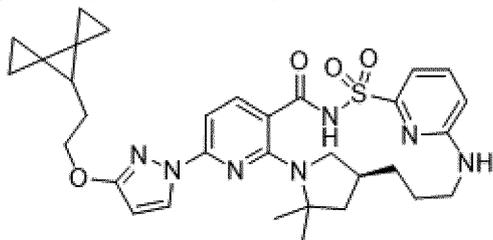
[0009] (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение I):



Соединение I,

также известное как (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, раскрыто в заявке согласно РСТ № РСТ/US2019/018042, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в качестве модулятора активности CFTR и, таким образом, применимо в лечении CFTR-опосредованных заболеваний, таких как CF. Однако по-прежнему остается потребность в эффективных способах синтеза соединения I, которые обеспечивают получение данного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, например, с более высоким выходом, с более высокой селективностью или с более высокой чистотой относительно известных способов.

[0010] В данном документе раскрыты способы получения (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1³]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I):



Соединение I,

или его фармацевтически приемлемой соли.

Определения

[0011] Применяемый в данном документе «CFTR» означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0012] Применяемые в данном документе термины «лечение», «осуществление лечения» и т. п. в целом означают облегчение CF или его симптомов, или уменьшение тяжести CF или его симптомов, или отсрочку начала проявления CF или его симптомов у субъекта. Применяемое в данном документе «лечение» включает без ограничения следующее: усиление роста субъекта, увеличение набора веса, снижение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, снижение инфекций дыхательных путей и/или снижения кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из данных симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными в данной области техники.

[0013] Термины «пациент» и «субъект» применяются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая людей.

[0014] Применяемые в данном документе «мутации» могут относиться к мутациям в гене CFTR или белке CFTR. «Мутация гена CFTR» относится к мутации в гене CFTR, а «мутация белка CFTR» относится к мутации в белке CFTR. В целом генетические дефект,

или мутация, или замена нуклеотидов в гене приводят к мутации в белке CFTR, транслируемому с этого гена, или к сдвигу(-ам) рамки считывания.

[0015] Термин « $\Delta F508$ » относится к мутантному белку CFTR, в котором отсутствует аминокислота фенилаланин в положении 508.

[0016] Применяемый в данном документе термин «модулятор» относится к соединению, которое повышает активность биологического соединения или молекулы, таких как белок. Например, модулятор CFTR представляет собой соединение, которое повышает активность CFTR. Повышение активности под действием модулятором CFTR, предусматривает без ограничения соединения, которые корректируют, стимулируют, стабилизируют и/или усиливают функцию CFTR.

[0017] Применяемый в данном документе термин «аморфный» относится к твердому материалу, характеризующемуся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Аморфные твердые вещества представляют собой в целом переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что отсутствует четко определенная схема расположения, например молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества в целом изотропны, т. е. проявляют одинаковые свойства во всех направлениях и не характеризуются определенными точками плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого(-их) характеристического(-их) пика(-ов) кристаллического вещества на рентгенограмме, полученной при рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) (т. е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на XRPD-рентгенограмме появляются один или несколько широких пиков (например, атомы галогена). Широкие пики являются характерными для аморфного твердого вещества. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала.

[0018] Применяемый в данном документе термин «по существу аморфный» относится к твердому материалу, характеризующемуся слабым дальним порядком в положении своих молекул или характеризующемуся его отсутствием. Например, по существу аморфные материалы характеризуются кристаллическостью менее 15% (например, кристаллическостью менее 10% или кристаллическостью менее 5%). Также следует отметить, что термин «по существу аморфный» включает дескриптор «аморфный», который относится к материалам, характеризующемуся отсутствием кристаллическости (0%).

[0019] Применяемый в данном документе термин «стабильный» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий, которые обеспечивают их получение, обнаружения и предпочтительно их извлечения, очистки и применение для одной или более целей, раскрытых в данном документе.

[0020] Применяемый в данном документе термин «химически стабильный», , означает, что твердая форма соединения I не разлагается на одно или более разных химических соединений при воздействии указанных условий, например 40°C/75% относительной влажности, в течение указанного периода времени, например 1 дня, 2 дней,

3 дней, 1 недели, 2 недель или больше. В некоторых вариантах осуществления разлагается менее 25% твердой формы соединения I. В некоторых вариантах осуществления в указанных условиях разлагается менее приблизительно 20%, менее приблизительно 15%, менее приблизительно 10%, менее приблизительно 5%, менее приблизительно 3%, менее приблизительно 1%, менее приблизительно 0,5% формы соединения I. В некоторых вариантах осуществления разлагается не выявляемое количество твердой формы соединения I.

[0021] Применяемый в данном документе термин «физически стабильный» означает, что твердая форма соединения I не переходит в одну или более разных физических форм соединения I (например, разных твердых форм, измеряемых с помощью XRPD, DSC и т. д.) при воздействии указанных условий, например 40°C/75% относительной влажности, в течение указанного периода времени, например 1 дня, 2 дней, 3 дней, 1 недели, 2 недель или больше. В некоторых вариантах осуществления при воздействии указанных условий менее 25% твердой формы соединения I переходит в одну или более разных физических форм. В некоторых вариантах осуществления при воздействии указанных условий менее приблизительно 20%, менее приблизительно 15%, менее приблизительно 10%, менее приблизительно 5%, менее приблизительно 3%, менее приблизительно 1%, менее приблизительно 0,5% твердой формы соединения I переходит в одну или более разных физических форм соединения I. В некоторых вариантах осуществления в одну или более разных физических форм соединения I переходит не выявляемое количество твердой формы соединения I.

[0022] Применяемые в данном документе термины «приблизительно» и «примерно» при применении в комбинации с количествами, объемами, значениями времени реакции, значениями температуры реакции и т. д. означают допустимую ошибку для конкретного значения, определяемую специалистом средней квалификации в данной области техники, которая отчасти зависит от того, как значение измеряют или определяют. В определенных вариантах осуществления термин «приблизительно» или «примерно» означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления термин «приблизительно» или «примерно» означает в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1% или 0,05% от заданного значения или диапазона.

[0023] Термин «соединение», если он относится к соединению по настоящему изобретению, относится к совокупности молекул, характеризующихся идентичной химической структурой, за исключением того, что среди входящих в молекулу атомов может присутствовать изотопная вариация.

[0024] Соединения, описанные в данном документе, необязательно могут быть замещенными одним или более заместителями, такими как в целом проиллюстрированы выше или приведены в качестве примера с помощью конкретных классов, подклассов и видов по настоящему изобретению. Следует понимать, что выражение «необязательно замещенный» применяют взаимозаменяемо с выражением «замещенный или незамещенный». В целом термин «замещенный» независимо от того, предшествует ли ему

термин «необязательно» или нет, указывает на то, что по меньшей мере один атом водорода в «замещенной» группе заменен заместителем. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если в любой данной структуре более одного положения может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то заместитель в каждом положении может быть либо одинаковым, либо разным. Комбинации заместителей, предусматриваемых в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой таковые, которые приводят к образованию стабильных или химически допустимых соединений.

[0025] Применяемый в данном документе термин «стабильные соединения», относится к соединениям, которые обладают достаточной стабильностью, чтобы обеспечить их изготовление, и которые поддерживают целостность соединений в течение достаточного периода времени, чтобы быть применимыми для целей, подробно описанных в данном документе (например, в виде состава в терапевтических продуктах, промежуточных соединений для применения в получении терапевтических соединений, выделяемых или долгосохраняющихся промежуточных соединений, и/или для лечения заболевания или состояния, восприимчивых к терапевтическим средствам).

[0026] Применяемый в данном документе термин «алифатический» или «алифатическая группа» означает замещенную или незамещенную углеводородную цепь с прямой цепью (т. е. неразветвленную) или разветвленную, то есть полностью насыщенную или которая содержит одно или более звеньев с ненасыщенностью, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более звеньев с ненасыщенностью, но который не является ароматическим (также называемый в данном документе как «карбоцикл», «циклоалифатический» или «циклоалкил»), который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, то алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В еще других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода, и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «циклоалкил») относится к моноциклическому C_{3-8} углеводороду или бициклическому или трициклическому C_{8-14} углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более звеньев с ненасыщенностью, но который не является ароматическим, который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы, где любое отдельное кольцо в указанной бициклической кольцевой системе имеет 3-7 членов. Подходящие алифатические группы включают без ограничения линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильную, алкенильную, алкинильную группы и их

гибридные варианты, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил и (циклоалкил)алкенил. Подходящие циклоалифатические группы включают циклоалкил, бициклический циклоалкил (например, декалин), мостиковый бициклоалкил, такой как норборнил или [2.2.2]бициклооктил, и мостиковое трициклическое соединение, такое как адамантил.

[0027] Применяемый в данном документе термин «ненасыщенный» означает, что фрагмент имеет одно или более звеньев с ненасыщенностью.

[0028] Применяемый в данном документе термин «алкильная группа» относится к насыщенному, разветвленному или неразветвленному алифатическому углеводороду, содержащему атомы углерода (как, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода). Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0029] Применяемый в данном документе термин «галогеналкильная группа» относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена.

[0030] Термин «галоген» или «галогено» означает F, Cl, Br или I.

[0031] Применяемая в данном документе «циклоалкильная группа» относится к циклической, неароматической углеводородной группе, содержащей 3-12 атомов углерода в кольце (как, например, 3-10 атомов углерода). Циклоалкильные группы охватывают моноциклические, бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, включая моноспиро- и диспиро-кольца. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборнил, спиро[2.2]пентан и диспиро[2.0.2.1]гептан. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0032] Применяемый в данном документе термин «гетероалифатический», означает алифатические группы, где один или два атома углерода независимо заменены одним или более гетероатомами, например, кислородом, серой, азотом, фосфором или кремнием. Гетероалифатические группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, циклическими или ациклическими и включают «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатические» и «гетероциклические» группы.

[0033] Термин «гетероатом» означает одно или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму атома азота, серы, фосфора или кремния; кватернизированную форму любого основного азота и замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0034] Применяемый в данном документе термин «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатический» или «гетероциклический» означает неароматические, моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы, в которых один или более членов кольца представляют собой независимо выбранный гетероатом. В некоторых вариантах осуществления «гетероцикл», «гетероциклил»,

«гетероциклоалифатическая» или «гетероциклическая» группа имеет от трех до четырнадцати членов кольца, из которых один или более членов кольца представляют собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота и фосфора, и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов кольца.

[0035] Термины «галогеналифатический» и «галогеналкокси» означают алифатическую или алкоксигруппу, в зависимости от конкретного случая, замещенную одним или более атомами галогена. Примеры галогеналифатических групп включают -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CF₂- и пергалогеналкил, такой как -CF₂CF₃.

[0036] Применяемый в данном документе термин «алкоксигруппа» относится к алкильной или циклоалкильной группе, ковалентно связанной с атомом кислорода. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными и разветвленными или неразветвленными.

[0037] Термин «арил», применяемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в «аралкиле», «арилалкокси» или «арилоксиалкиле», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим суммарно от пяти до четырнадцати членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов кольца. Термин «арил» также относится к гетероарильным кольцевым системам, определенным в данном документе ниже.

[0038] Термин «гетероарил», применяемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в «гетероаралкиле» или «гетероарилалкокси», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим суммарно от пяти до четырнадцати членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов, и где каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов кольца.

[0039] Арильная (в том числе аралкильная, арилалкокси-, арилоксиалкильная и т. п.) или гетероарильная (в том числе гетероаралкильная и гетероарилалкокси- и т. п.) группа может быть необязательно замещенной одним или более заместителями.

[0040] Применяемый в данном документе термин «защитная группа» относится к любой химической группе, введенной в молекулу с помощью химической модификации функциональной группы с целью получения хемоселективности в последующей химической реакции.

[0041] Способы добавления (в целом способ называется «введение защитной группы») и удаления (в целом способ называется «удаление защитной группы») защитных групп являются общеизвестными в данной области техники и доступны, например, в P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edition (Thieme, 2005), и в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition (John Wiley & Sons, New York, 2007), оба из которых настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте.

[0042] Неограничивающие примеры применимых защитных групп для аминов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают одновалентные защитные группы, например, *трет*-бутилоксикарбонил (Boc), бензил (Bn), β -метоксиэтокситритил (MEM), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), бензилоксикарбонил (Cbz), формил, ацетил (Ac), трифторацетил (TFA), тритил (Tr) и *пара*-толуолсульфонил (Ts); и двухвалентные защитные группы, например, бензилиден, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, *N*-фталимид, *N*-дихлорфталимид, *N*-тетрахлорфталимид, *N*-4-нитрофталимид, *N*-тиодигликолоиламин, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимид, *N*-2,3-диметилмалеимид, *N*-2,5-диметилпиррол, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррол (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентан (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолин (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилен, *N*-5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, *N*-5-замещенный 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон и 1,3,5-диоксазин.

[0043] Неограничивающие примеры применимых защитных групп для спиртов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, ацетил (Ac), бензоил (Bz), бензил (Bn), β -метоксиэтоксиметил (MEM), диметокситритил (DMT), метоксиметил (MOM), метокситритил (MMT), *пара*-метоксибензил (PMB), пивалоил (Piv), тетрагидропиранил (THP), тритил (Tr), триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), *трет*-бутилдиметилсилил (TBS) и *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS).

[0044] Неограничивающие примеры применимых защитных групп для карбоновых кислот, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, сложные метиловые или этиловые эфиры, сложные замещенные алкиловые эфиры, такие как 9-флуоренилметил, метоксиметил (MOM), метилтиометил (MTM), тетрагидропиранил (THP), тетрагидрофуранил, β -метоксиэтоксиметил (MEM), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), бензилоксиметил (BOM), пивалоилоксиметил (POM), фенилацетоксиметил и цианометил, ацетил (Ac), фенацил, сложные замещенные фенациловые эфиры, 2,2,2-трихлорэтил, 2-галогенэтил, ω -хлоралкил, 2-(триметилсилил)этил, 2-метилтиоэтил, *трет*-бутил, 3-метил-3-пентил, дициклопропилметил, циклопентил, циклогексил, аллил, металлил, циннамил, фенил (Ph), сложные силиловые эфиры, бензил и сложные замещенные бензиловые эфиры, 2,6-диалкилфенил и пентафторфенил (PFP).

[0045] Неограничивающие примеры подходящих растворителей, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, воду (H₂O), метанол (MeOH), метиленхлорид или дихлорметан (DCM; CH₂Cl₂), ацетонитрил (MeCN; CH₃CN), *N*, *N*-диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), изопрпилацетат (IPAc), *трет*-бутилацетат (*t*-BuOAc), изопрпиловый спирт (IPA), тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF), метилэтилкетон (MEK), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир (Et₂O), метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE), 1,4-диоксан и *N*-метилпирролидон (NMP).

[0046] Неограничивающие примеры аминных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), *N*-метилморфолин (NMM), триэтиламин (Et₃N; TEA), диизопропилэтиламин (*i*-Pr₂EtN; DIPEA), пиридин, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (MTBD), *трет*-бутил-тетраметилгуанидин, пиридин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN) и бис(триметилсилил)амид калия (KHMDs). В некоторых вариантах осуществления аминное основание представляет собой IPA.

[0047] Неограничивающие примеры карбонатных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, карбонат натрия (Na₂CO₃), карбонат калия (K₂CO₃), карбонат цезия (Cs₂CO₃), карбонат лития (Li₂CO₃), бикарбонат натрия (NaHCO₃) и бикарбонат калия (KHCO₃).

[0048] Неограничивающие примеры алкоксидных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, *t*-AmOLi (*трет*-амилат лития), *t*-AmONa (*трет*-амилат натрия), *t*-AmOK (*трет*-амилат калия), *трет*-бутоксид натрия (NaOtBu), *трет*-бутоксид калия (KOtBu) и метоксид натрия (NaOMe; NaOCH₃). В некоторых вариантах осуществления алкоксидное основание содержится в THF. В некоторых вариантах осуществления алкоксидное основание содержится в 2-МеТНФ. В некоторых вариантах осуществления алкоксидное основание содержится в IPA.

[0049] Неограничивающие примеры гидроксидных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (KOH) и гидроксид лития (LiOH). В некоторых вариантах осуществления гидроксидное основание содержится в THF. В некоторых вариантах осуществления гидроксидное основание содержится в 2-МеТНФ. В некоторых вариантах осуществления гидроксидное основание содержится в IPA.

[0050] Неограничивающие примеры фосфатных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, трехосновный фосфат натрия (Na₃PO₄), трехосновный фосфат калия (K₃PO₄), двухосновный фосфат калия (K₂HPO₄) и одноосновный фосфат калия (KH₂PO₄).

[0051] Неограничивающие примеры подходящих сложных сульфонатных эфиров - OSO₂R, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, метансульфонил (R=Me), *пара*-толуолсульфонил (R=4-MeC₆H₄-) и 4-нитробензилсульфонил (R=4-NO₂C₆H₄-).

[0052] Если не указано иное, то также подразумевается, что структуры, изображенные в данном документе, включают все изомерные формы структуры, например, геометрические (или конформационные), такие как (*Z*)- и (*E*)-изомеры по двойной связи и конформационные (*Z*)- и (*E*)-изомеры. Следовательно, смеси геометрических и конформационных изомеров соединений по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0053] Если не указано иное, то все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0054] «Стереоизомер» относится как к энантиомерам, так и к диастереомерам.

[0055] «Трет» и «t-» применяются взаимозаменяемо и означают третичный.

[0056] В настоящем изобретении также предусмотрены способы получения солей соединений по настоящему изобретению.

[0057] Соль соединения по настоящему изобретению образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как функциональная аминогруппа, или между основанием и кислотной группой соединения, такой как функциональная карбоксильная группа. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[0058] Применяемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к компоненту, который, по результатам тщательной медицинской оценки, является подходящим для применения в контакте с тканями людей и других млекопитающих без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соответствует приемлемому соотношению польза/риск.

[0059] «Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая, после введения реципиенту, способна обеспечивать, либо непосредственно, либо опосредованно, соединение по настоящему изобретению. «Фармацевтически приемлемый противоион» представляет собой ионную часть соли, которая является нетоксичной после высвобождения из соли после введения реципиенту. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что если раскрыто количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации соединения в форме свободного основания. Следует отметить, что раскрытые количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в данном документе приведены из расчета по их форме свободного основания. Например, «10 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения I и его фармацевтически приемлемых солей» включает 10 мг соединения I и концентрацию фармацевтически приемлемой соли соединения I, эквивалентную 10 мг соединения I.

[0060] Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются раскрытые, например, в S. M. Berge, *et al. J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Например, в таблице 1 указанной статьи представлены нижеприведенные фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1. Фармацевтически приемлемые соли

Ацетат	Йодид	Бензатина
Бензолсульфонат	Изетионат	Хлорпрокаина
Бензоат	Лактат	Холина
Бикарбонат	Лактобионат	Диэтанолamina
Битартрат	Малат	Этилендиамина

Бромид	Малеат	Меглюмина
Эдетат кальция	Манделат	Прокаина
Камзилат	Мезилат	Алюминия
Карбонат	Метилбромид	Кальция
Хлорид	Метилнитрат	Лития
Цитрат	Метилсульфат	Магния
Дигидрохлорид	Муцинат	Калия
Эдетат	Напсилат	Натрия
Эдизилат	Нитрат	Цинка
Эстолат	Памоат (эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	
Глюконат	Салицилат	
Глутамат	Стеарат	
Гликолиларсанилат	Основной ацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Гидрабамина	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

[0061] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из соответствующих кислот, включают: соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, образованные с использованием других способов, применяемых

в данной области техники, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, *para*-толуолсульфонатные, ундеканоатные и валератные соли. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. В настоящем изобретении также предусматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

[0062] В соединениях по настоящему изобретению подразумевается, что любой атом, специальным образом не обозначен как конкретный изотоп, представляет стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, если положение обозначено специальным образом как «Н» или «водород», понимают, что оно содержит водород в его распространенном в природе изотопном составе.

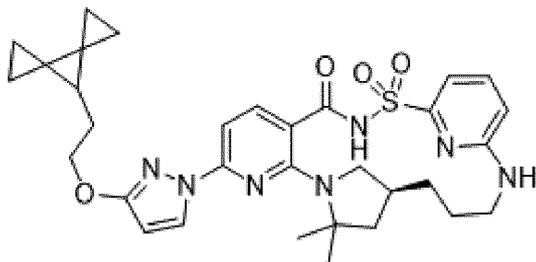
[0063] Применяемый в данном документе термин «производное» относится к совокупности молекул с химической структурой, идентичной соединению по настоящему изобретению, за исключением того, что один или более атомов молекулы могут быть замещены другим атомом. Дополнительно, если не указано иное, то также подразумевают, что структуры, изображенные в данном документе, включают соединения, которые отличаются только по присутствию одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения со структурами по настоящему изобретению, за исключением замены водорода дейтерием или тритием или замены углерода ^{13}C или ^{14}C , находятся в пределах объема настоящего изобретения. Такие соединения применимы в качестве, например, аналитических инструментов, зондов в биологических анализах или соединений с улучшенными терапевтическими профилями.

[0064] В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой производное на основе кремния, при этом по меньшей мере один атом углерода в раскрытом соединении заменен кремнием. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один атом углерода, замененный кремнием, может представлять собой неароматический атом углерода. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один атом углерода, замененный кремнием, может представлять собой ароматический атом углерода. В определенных вариантах осуществления производные на основе кремния по настоящему изобретению могут также иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием и/или германием.

[0065] В других вариантах осуществления производное представляет собой производное на основе германия, при этом по меньшей мере один атом углерода в раскрытом соединении заменен германием. В определенных вариантах осуществления производные на основе германия по настоящему изобретению могут также иметь один или более атомов водорода, замененных дейтерием и/или кремнием.

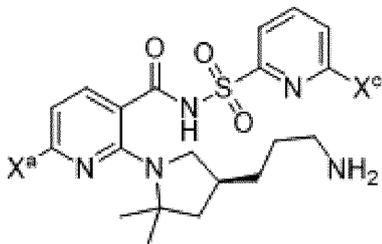
[0066] Поскольку общие свойства кремния и германия подобны таковым у углерода, замещение углерода кремнием или германием может обеспечить соединения с биологической активностью, подобной таковой у содержащего углерода исходного соединения.

[0067] В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения I:



Соединение I,

или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий превращение соединения формулы (I):



(I),

или его соли в соединение I или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

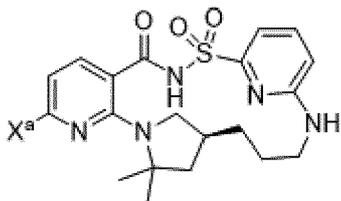
R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^c выбран из F, Cl, Br и I.

[0068] В некоторых вариантах осуществления X^a представляет собой Br, а X^c представляет собой F.

[0069] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы (I) или его соли в соединение I или его фармацевтически приемлемую соль предусматривает стадии:

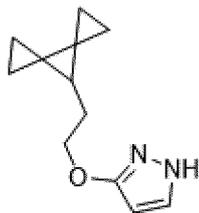
1) объединения соединения формулы (I) или его соли с по меньшей мере одним первым основанием с получением соединения формулы (II):



(II),

или его соли и

2) объединения соединения формулы (II) или его соли с соединением 1:



1,

или его солью и по меньшей мере одним вторым основанием с получением соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, где в соединении формулы (II) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R; и

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

[0070] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (II) или его соли X^a представляет собой Br.

[0071] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно первое основание выбрано из карбонатных оснований, гидроксидных оснований, алкоксидных оснований, ацетатных оснований, аминных оснований, фосфатных оснований и сульфатных оснований. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно первое основание выбрано из карбоната натрия (Na₂CO₃), карбоната калия (K₂CO₃), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 1,8-дизабцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 7-метил-1,5,7-триазабцикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), *трет*-бутил-тетраметилгуанидина, бикарбоната калия (KHCO₃) и трехосновного фосфата калия (K₃PO₄).

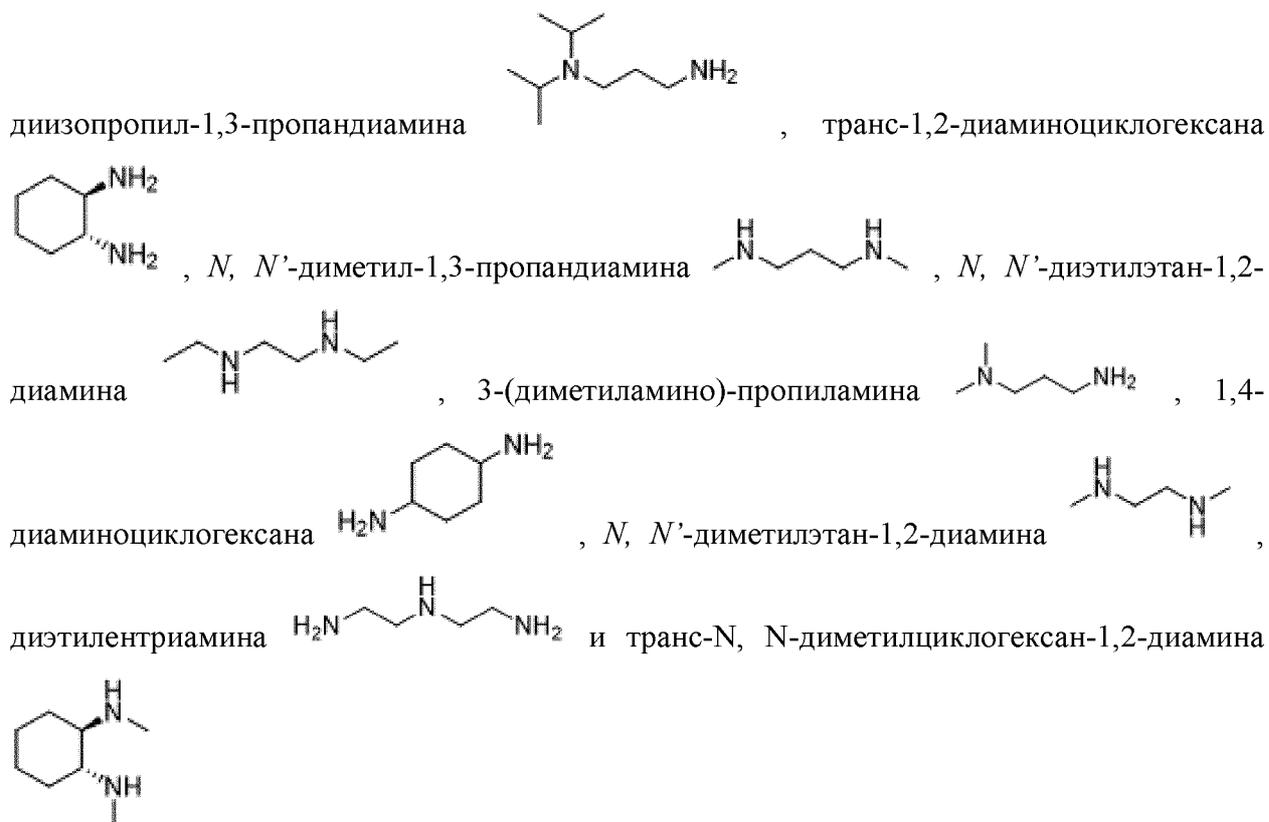
[0072] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением 1 или его солью предусматривает по меньшей мере один

металлический катализатор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один металлический катализатор выбран из палладиевых катализаторов и медных катализаторов.

[0073] В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор выбран из метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd₂dba₃)/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилPd₂dba₃/N-фенил-2-(ди-*трет*-бутилфосфино)пиррола, Pd₂dba₃/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2'-метилбифенила, Pd₂dba₃/5-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1'-H-[1,4']бипиразола, Pd₂dba₃/2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррола, Pd₂dba₃/2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила, Pd₂dba₃/2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (Pd₂dba₃/BrettPhos), Pd₂dba₃/ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина, Pd₂dba₃/1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана, дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II), Pd₂dba₃/1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена, дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd G3), дихлор[2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладия(II) (Pd(BINAP)Cl₂), Pd₂dba₃/бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфира (Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, Pd₂dba₃/2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила, Pd₂dba₃/2-дициклогексилфосфино-2'-(*N,N*-диметиламино)бифенила, Pd₂dba₃/1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила/Pd₂dba₃ (*трет*-бутил XPhos/Pd₂dba₃), хлорида [2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) (*t*BuXPhos-Pd-G1), трифлата аллил(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладия(II), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), трифторметансульфоната аллил[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dppf)Cl₂), [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPSIIpent), ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина/Pd₂dba₃ (сBRIDP/Pd₂dba₃) и 1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана/Pd₂dba₃ (Су-сBRIDP/Pd₂dba₃). Активный катализатор, 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил палладия(0) (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos), можно получать с

применением предшественника катализатора на основе *t*BuXPhos палладия(II) (G1-G3) или объединения источника палладия(0), например Pd₂(dba)₃ или Pd(PPh₃)₄, и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos) и, наконец, с применением источника палладия(II), такого как Pd(OAc)₂ или Pd(Cl)₂ в присутствии восстанавливающего средства и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos).

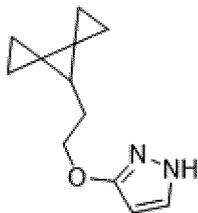
[0074] В некоторых вариантах осуществления медный катализатор выбран из фторида меди(II), бромида меди(I) (CuBr), йодида меди(I) (CuI), тиофен-2-карбоксилата меди(I) и комплекса трифторметансульфоната меди(I) и толуола, необязательно замещенного лигандом, таким как *N, N'*-диметилэтилендиамин, *N, N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин), 1,10-фенантролин, 8-гидроксихинолин, *транс*-циклогексан-1,2-диамин, *цис*-циклогексан-1,2-диамин, *N, N*-диметилглицин, 2-пиколиновая кислота, 2,2'-бипиридин, 2-ацетилциклогексанон, 1,3-ди-*трет*-бутил-1,3-пропандион, рац-BINOL, дипивалоилметан, 2-изобутирилциклогексанон, 2-амино-4,6-пиримидиндиол, (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-6-метоксициклогексан-1,2,3,4,5-пентол, салицилальдоксим, гликолевая кислота, L-пролин, 2,2'-дипиридил и *N*-циклогексил-2,6-бис(1-метилэтил)бензоламин. В некоторых вариантах осуществления медный катализатор необязательно замещен лигандом, выбранным из *N, N*-



[0075] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один металлический катализатор представляет собой метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), бис(добензилиденацетон)палладий(0) (Pd₂dba₃), йодид меди (CuI) или их комбинацию.

[0076] В некоторых вариантах осуществления стадия 2) дополнительно предусматривает избыток 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos) относительно метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно второе основание представляет собой карбонатное основание, такое как карбонат калия (K₂CO₃) или карбонат цезия (Cs₂CO₃).

[0077] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы (I) или его соли в соединение I или его фармацевтически приемлемую соль предусматривает стадии объединения соединения формулы (I) или его соли с соединением 1:



1,

или его солью и по меньшей мере одним третьим основанием с получением соединения I или его фармацевтически приемлемой соли,

где в соединении формулы (I) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^c выбран из F, Cl, Br и I.

[0078] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или его соли X^a представляет собой Br, а X^c представляет собой F.

[0079] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно третье основание выбрано из карбонатных оснований, гидроксидных оснований, алкоксидных оснований, ацетатных оснований, аминных оснований, фосфатных оснований и сульфатных оснований. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно третье основание выбрано из карбоната натрия (Na₂CO₃), карбоната калия (K₂CO₃), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), трет-бутил-тетраметилгуанидина, бикарбоната калия (KHCO₃) и фосфата калия (K₃PO₄).

[0080] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает по меньшей мере один металлический катализатор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один металлический катализатор выбран из палладиевых катализаторов и медных катализаторов.

[0081] В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор выбран из метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-

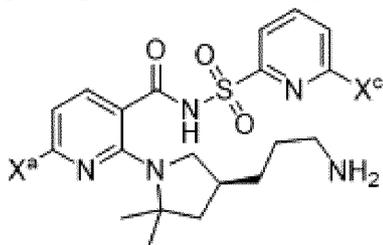
амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd_2dba_3)/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил) Pd_2dba_3 /N-фенил-2-(ди-*трет*-бутилфосфино)пиррола, Pd_2dba_3 /2-ди-*трет*-бутилфосфино-2'-метилбифенила, Pd_2dba_3 /5-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1'-H-[1,4']бипиразола, Pd_2dba_3 /2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррола, Pd_2dba_3 /2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила, Pd_2dba_3 /2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (Pd_2dba_3 /BrettPhos), Pd_2dba_3 /ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина, Pd_2dba_3 /1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана, дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II), Pd_2dba_3 /1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена, дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd G3), дихлор[2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладия(II) ($\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Cl}_2$), Pd_2dba_3 /бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфира (Pd_2dba_3 /DPEPhos), Pd_2dba_3 /1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, Pd_2dba_3 /2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила, Pd_2dba_3 /2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино)бифенила, Pd_2dba_3 /1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила/ Pd_2dba_3 (*трет*-бутил-XPhos/ Pd_2dba_3), хлорида [2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) (*t*BuXPhos-Pd-G1), трифлата аллил(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладия(II), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'- триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила/ Pd_2dba_3 (*t*-BuBrettPhos/ Pd_2dba_3), трифторметансульфоната аллил[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), метансульфоната(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)/ Pd_2dba_3 (SPhos/ Pd_2dba_3), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$), дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPSIIpent), ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина/ Pd_2dba_3 (сBRIDP/ Pd_2dba_3) и 1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана/ Pd_2dba_3 (Су-сBRIDP/ Pd_2dba_3). Активный катализатор, 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилпалладия(0) (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos), можно получить с применением предшественника катализатора на основе *t*BuXPhos палладия(II) (G1-G3) или объединения источника палладия(0), например $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos) и, наконец, с применением источника палладия (II), такого как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или $\text{Pd}(\text{Cl})_2$, в присутствии

восстанавливающего средства и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (tBuXPhos, трет-бутил-XPhos).

[0082] В некоторых вариантах осуществления медный катализатор выбран из фторида меди(II), бромида меди(I) (CuBr), йодида меди(I) (CuI), тиофен-2-карбоксилата меди(I) и комплекса трифторметансульфоната меди(I) и толуола, необязательно замещенного лигандом, таким как *N, N'*-диметилэтилендиамин, *N, N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин), 1,10-фенантролин, 8-гидроксихинолин, *транс*-циклогексан-1,2-диамин, *цис*-циклогексан-1,2-диамин, *N, N*-диметилглицин, 2-пиколиновая кислота, 2,2'-бипиридин, 2-ацетилциклогексанон, 1,3-ди-*трет*-бутил-1,3-пропандион, рац-BINOL, дипивалоилметан, 2-изобутирилциклогексанон, 2-амино-4,6-пиримидиндиол, (1R,2S,4S,5R)-6-метоксициклогексан-1,2,3,4,5-пентол, салицилальдоксим, гликолевая кислота, L-пролин, 2,2'-дипиридил и *N*-циклогексил-2,6-бис(1-метилэтил)бензоламин. В некоторых вариантах осуществления медный катализатор необязательно замещен лигандом, выбранным из *N, N*-диизопропил-1,3-пропандиамина, *транс*-1,2-диаминоциклогексана, *N, N'*-диметил-1,3-пропандиамина, *N, N'*-диэтилэтан-1,2-диамина, 3-(диметиламино)-пропиламина, 1,4-диаминоциклогексана, *N, N'*-диметилэтан-1,2-диамина, диэтилентриамина и *транс*-*N, N*-диметилциклогексан-1,2-диамина.

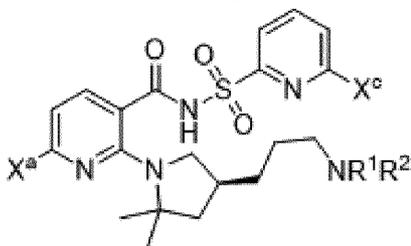
[0083] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один металлический катализатор представляет собой метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (tBuXPhos Pd G3), бис(добензилиденацетон)палладий(0) (Pd₂dba₃), йодид меди (CuI) или их комбинацию.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):



(I),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (II):



(II),

или его соли в соединение формулы (I) или его соль,

где в соединении формулы (II) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного

-C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

где

R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R¹ и R² независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

[0085] В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts). В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисирилазаацетилпентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазаацетилгексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазаацетилгексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

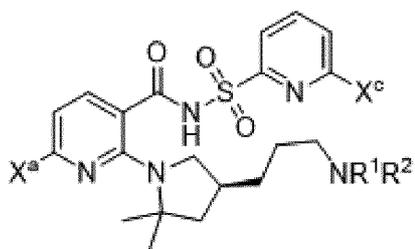
[0086] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (III) или его соли X^a представляет собой Br, X^c представляет собой F, а R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

[0087] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы (III) или его соли в соединение формулы (I) или его соль предусматривает стадии:

1) объединения соединения формулы (III) или его соли в присутствии воды и основания, выбранного из гидроксида лития (LiOH), гидразина, этаноламина и *N*-метиламина; и

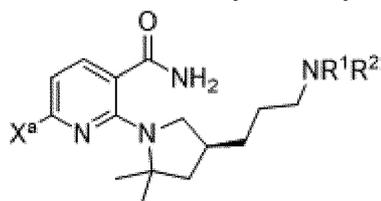
2) необязательно объединения продукта стадии 1) с кислотой, выбранной из щавелевой кислоты, хлористоводородной кислоты (HCl), фосфорной кислоты (H₃PO₄) и лимонной кислоты; затем обработки реакционной смеси водой и основанием, выбранным из карбоната калия (K₂CO₃) и карбоната цезия (Cs₂CO₃), с получением соединения формулы (I) или его соли.

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III):



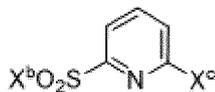
(III),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (IV):



(IV),

или его соли с соединением формулы (V):



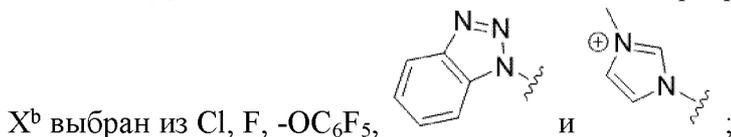
(V),

или его соль с получением соединения формулы (III) или его соли,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;



X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

где

R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R¹ и R² независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

[0089] В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, N-фталимида, N-дихлорфталимида, N-тетрахлорфталимида, N-4-нитрофталимида, N-тиодигликолоиламина, N-дитиасукцинимиды, N-2,3-дифенилмалеимида, N-2,3-диметилмалеимида, N-2,5-диметилпиррола, N-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), N-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентана (STABASE), N-1,1,3,3-тетраметил-1,3-

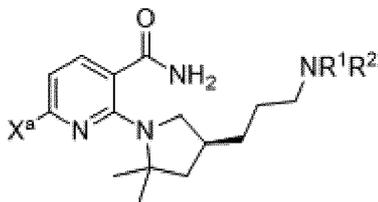
дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-дибензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

[0090] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (IV) или его соли X^a представляет собой Br, а R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (IV) или его соли X^a представляет собой Br, R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz).

[0091] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (V) или его соли X^b представляет собой $-OC_6F_5$, а X^c представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления амид соединения формулы (IV) или амид его соли защищен защитной группой для азота.

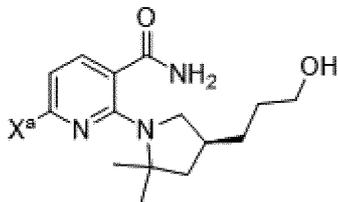
[0092] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением формулы (V) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного четвертого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно четвертое основание представляет собой алкокси-основание. В некоторых вариантах осуществления алкокси-основание выбрано из *трет*-амилата лития (*t*-AmOLi), *трет*-амилата натрия (*t*-AmONa), *трет*-амилата калия (*t*-AmOK) и *трет*-бутоксид лития (LiOt-Bu).

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV):



(IV),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (VI):



(VI),

или его соли в соединении формулы (IV) или его соль,

где в соединении формулы (VI) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

[0094] В некоторых вариантах осуществления амид соединения формулы (IV) или амид его соли защищен защитной группой для азота.

[0095] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (VI) или его соли X^a представляет собой Br.

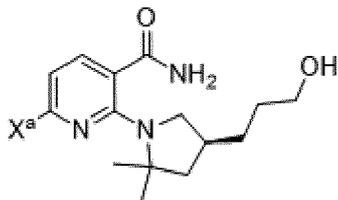
[0096] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы (VI) или его соли в соединение формулы (IV) или его соль предусматривает стадии:

1) превращения гидроксигруппы соединения формулы (VI) или его соли в сложный сульфонатный эфир (-OSO₂R) или Cl; и

2) объединения сложного сульфонатного эфира или Cl из стадии 1) с амином и по меньшей мере одним пятым основанием с получением соединения формулы (IV) или его соли.

[0097] В некоторых вариантах осуществления группа R сложного сульфонатного эфира (-OSO₂R) выбрана из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой. В некоторых вариантах осуществления превращение гидроксигруппы в группу сложного сульфонатного эфира на стадии 1) проводят в присутствии метансульфонилхлорида (MsCl) и триэтиламина (TEA). В некоторых вариантах осуществления амин на стадии 2) представляет собой *N*-фталимид и по меньшей мере одно пятое основание на стадии 2) представляет собой карбонатное основание, такое как карбонат калия (K₂CO₃) или карбонат цезия (Cs₂CO₃).

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (VI):



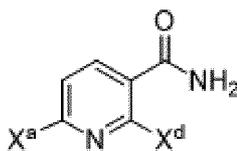
(VI),

или его соль получают путем объединения соединения 2:



2,

или его соли с соединением формулы (VII):



(VII),

или его соль с получением соединения формулы (VI) или его соли, где в соединении формулы (VII) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

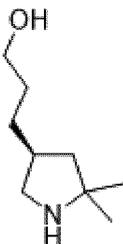
R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^d выбран из F, Cl, Br и I.

[0099] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (VII) или его соли X^a представляет собой Br, а X^d представляет собой F.

[00100] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения **2** или его соли с соединением формулы (VII) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного шестого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно шестое основание выбрано из *трет*-бутоксид калия (KO^t-Bu), гидроксида лития (LiOH), трехосновного фосфата калия (K₃PO₄), двухосновного фосфата калия (K₂HPO₄), карбоната цезия (Cs₂CO₃), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), тетраметилгуанидина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), триэтиламина (TEA), трибутиламина (Bu₃N), бикарбоната натрия (NaHCO₃), бикарбоната калия (KHCO₃), карбоната натрия (Na₂CO₃) и карбоната калия (K₂CO₃). В некоторых вариантах осуществления объединение соединения **2** или его соли с соединением формулы (VII) или его солью проводят в присутствии карбоната калия (K₂CO₃) в водном растворе в субстрате в 2-МеТНФ.

[00101] В некоторых вариантах осуществления соединение **2**:



2,

или его соль получают путем превращения соединения **3**:

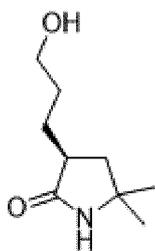


3,

или его соли в соединение **2** или его соль.

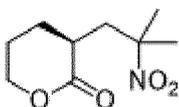
[00102] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **3** или его соли в соединение **2** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из алюмогидрида лития (LiAlH₄), бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия, борана (BH₃) и боран-тетрагидрофурана (BH₃-THF).

[00103] В некоторых вариантах осуществления соединение **3**:



3,

или его соль получают путем превращения соединения **4**:

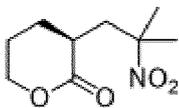


4,

или его соли в соединение **3** или его соль.

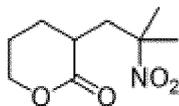
[00104] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **4** или его соли в соединение **3** или его соль проводят в присутствии условий реакции восстановления. В некоторых вариантах осуществления условия реакции восстановления предусматривают газообразный водород (H_2) и по меньшей мере один металлический катализатор, выбранный из никеля Ренея (Ra-Ni), палладия на угле (Pd/C), палладия на глиноземе (Pd/Al₂O₃), хлорида палладия(II) (PdCl₂), оксида платины (PtO₂), палладия/платины на угле (Pd/Pt/C), платины на угле (Pt/C) и хлорида никеля(II)/борогидрида натрия (NiCl₂/NaBH₄).

[00105] В некоторых вариантах осуществления соединение **4**:



4,

или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-**4**:

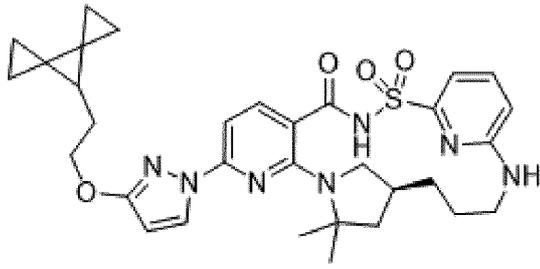


(\pm)-**4,**

или его соли.

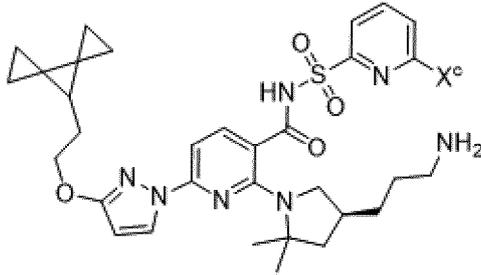
[00106] В некоторых вариантах осуществления хиральное разделение соединения (\pm)-**4** или его соли проводят с применением способа, выбранного из хиральной колоночной хроматографии, хирального псевдодвижущегося слоя (SMB), биоразделения, ферментативного разделения, жидкостной хроматографии, разделения солей и асимметричной гидрогенизации.

[00107] В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения **I**:



Соединение **I**,

или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий превращение соединения формулы **(VIII)**:

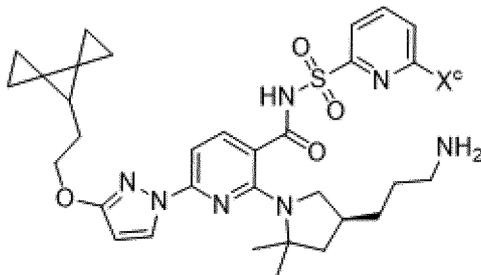


(VIII),

или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль, где в соединении формулы **(VIII)** или его соли X^c выбран из F, Cl, Br и I.

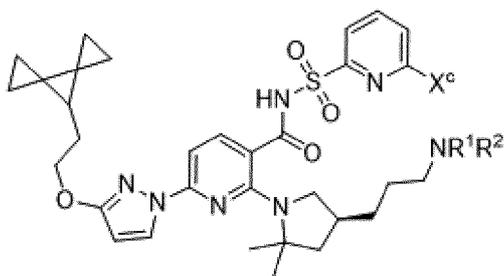
[00108] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы **(VIII)** или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль проводят в присутствии по меньшей мере одного седьмого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно седьмое основание выбрано из карбоната калия (K_2CO_3), 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), *N, N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), 1,4-диазобисцикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, гидроксида калия (KOH), гидроксида калия/Тритона В (KOH/Тритон В), гидроксида калия/йодида тетра-*n*-бутиламмония (KOH/*n*-Bu₄NH₄I), гидроксида калия/бромид тетра-*n*-октиламмония (KOH/*n*-Oct₄NH₄Br), гидроксида лития (LiOH) и карбоната лития (Li_2CO_3). В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы **(VIII)** или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль дополнительно предусматривает присутствие хлорида магния ($MgCl_2$).

[00109] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **(VIII)**:



(VIII),

или его соль получают путем превращения соединения формулы **(IX)**:



(IX),

или его соли в соединение формулы **(VIII)** или его соль,

где в соединении формулы **(IX)** или его соли:

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

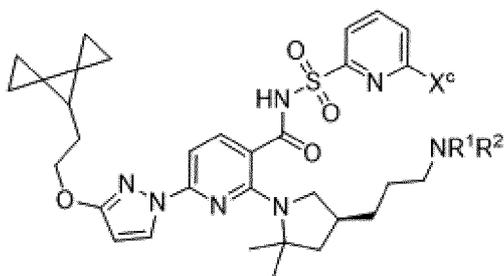
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

[00110] В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts). В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимида, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

[00111] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы **(IX)** или его соли X^c представляет собой F, R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz).

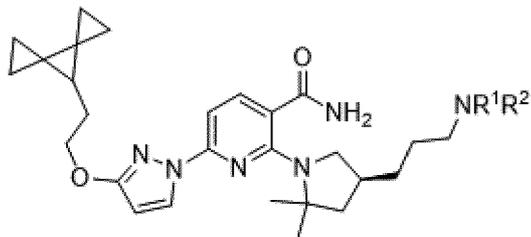
[00112] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы **(IX)** или его соли в соединение формулы **(VIII)** или его соль проводят в присутствии условий реакции восстановления. В некоторых вариантах осуществления условия реакции восстановления выбраны из газообразного водорода (H_2) и палладия на угле (Pd/C), $HCO_2H/Et_3N/Pd(C)$, NH_4HCO_2/K_2CO_3 и палладия на угле, K_2HPO_4 и Pd/C, K_3PO_4 и Pd/C, $NH_2NH_2/Pd(C)$ и 1,4-циклогексадиена/Pd(C).

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **(IX)**:



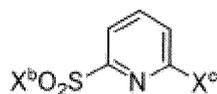
(IX),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (X):



(X),

или его соли с соединением формулы (V):



(V),

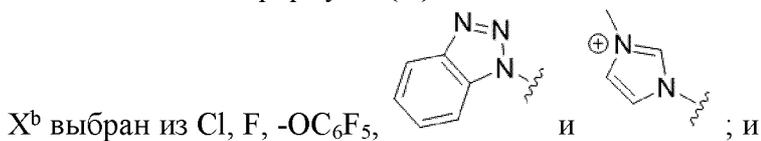
или его соль с получением соединения формулы (IX) или его соли,
где в соединении формулы (X) или его соли:

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

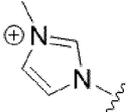
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где в соединении формулы (V) или его соли:



X^c выбран из F, Cl, Br и I.

[00114] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) или его

соли X^b представляет собой , а соль представляет собой соль ^-OTf .

[00115] В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *tert*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и

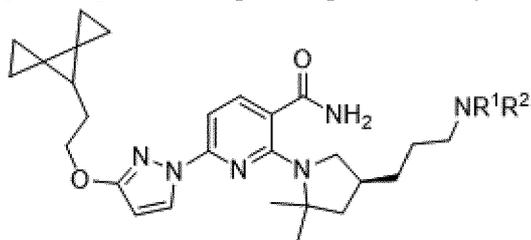
para-толуолсульфонила (Ts). В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимида, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазаацетопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазаацетогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазаацетогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

[00116] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (X) или его соли R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой Cbz, или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

[00117] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (V) или его соли X^b представляет собой $-OC_6F_5$, а X^c представляет собой F.

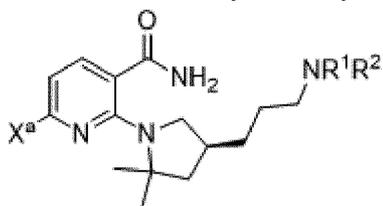
[00118] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (X) или его соли с соединением формулы (V) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного восьмого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно восьмое основание представляет собой алкокси-основание. В некоторых вариантах осуществления алкокси-основание выбрано из *трет*-амилата лития (*t*-AmOLi), *трет*-амилата натрия (*t*-AmONa), *трет*-амилата калия (*t*-AmOK) и *трет*-бутоксид лития (LiOt-Bu).

[00119] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (X):



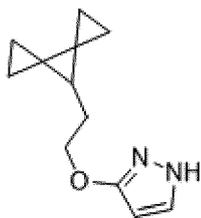
(X),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (IV):



(IV),

или его соли с соединением 1:



1,

или его солью с получением соединения формулы (**X**) или его соли,

где в соединении формулы (**IV**) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

где

R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R¹ и R² независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

[00120] В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts). В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимида, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина.

[00121] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (**IV**) или его соли X^a представляет собой Br, а R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (**IV**) или его соли X^a представляет собой Br, R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz).

[00122] В некоторых вариантах осуществления амид соединения формулы (**IV**) или амид его соли защищен защитной группой для азота.

[00123] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (**IV**) или его соли с соединением **1** или его солью проводят в присутствии по меньшей мере

одного девятого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно девятое основание выбрано из карбонатных оснований, гидроксидных оснований, алкоксидных оснований, ацетатных оснований, аминных оснований, фосфатных оснований и сульфатных оснований. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно девятое основание выбрано из карбоната натрия (Na_2CO_3), карбоната калия (K_2CO_3), карбоната цезия (Cs_2CO_3), карбоната лития (Li_2CO_3), гидроксида натрия (NaOH), гидроксида калия (KOH), *трет*-бутоксид натрия (NaOt-Bu), *трет*-бутоксид калия (KOt-Bu), пиридина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), *трет*-бутил-тетраметилгуанидина, *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), бис(триметилсилил)амида калия (KHMDS), пиридина, бикарбоната натрия (NaHCO_3), бикарбоната калия (KHCO_3), трехосновного фосфата натрия (Na_3PO_4) и трехосновного фосфата калия (K_3PO_4). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно девятое основание содержится в THF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно девятое основание содержится в 2-MeTHF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно девятое основание содержится в IPA.

[00124] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает по меньшей мере один металлический катализатор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один металлический катализатор выбран из палладиевых катализаторов и медных катализаторов. В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор выбран из метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd_2dba_3)/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил) Pd_2dba_3 /N-фенил-2-(ди-*трет*-бутилфосфино)пиррола, Pd_2dba_3 /2-ди-*трет*-бутилфосфино-2'-метилбифенила, Pd_2dba_3 /5-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1'-H-[1,4']бипиразола, Pd_2dba_3 /2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррола, Pd_2dba_3 /2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила, Pd_2dba_3 /2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (Pd_2dba_3 /BrettPhos), Pd_2dba_3 /ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина, Pd_2dba_3 /1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана, дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II), Pd_2dba_3 /1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена, дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd G3), дихлор[2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладия(II) ($\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Cl}_2$), Pd_2dba_3 /бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфира (Pd_2dba_3 /DPEPhos), Pd_2dba_3 /1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, Pd_2dba_3 /2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила, Pd_2dba_3 /2-дициклогексилфосфино-2'-(*N,N*-диметиламино)бифенила, Pd_2dba_3 /1,1'-бис(ди-

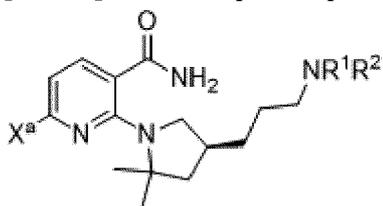
трет-бутилфосфино)ферроцена, 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила/Pd₂dba₃ (*трет*-бутил-XPhos/Pd₂dba₃); хлорида [2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) (*t*BuXPhos-Pd-G1), трифлата аллил(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладия(II), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'- триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), трифторметансульфоната аллил[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-b(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPSIIpent), ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина/Pd₂dba₃ (сBRIDP/Pd₂dba₃) и 1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана/Pd₂dba₃ (Су-сBRIDP/Pd₂dba₃). Активный катализатор, 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилпалладий(0) (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos) можно получить с применением предшественника катализатора на основе *t*BuXPhos палладия(II) (G1-G3) или объединения источника палладия(0), например Pd₂(dba)₃ или Pd(PPh₃)₄, и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos), и наконец с применением источника палладия(II), такого как Pd(OAc)₂ или Pd(Cl)₂, в присутствии восстанавливающего средства и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos, трет-бутил-XPhos).

[00125] В некоторых вариантах осуществления медный катализатор выбран из фторида меди(II), бромида меди(I) (CuBr), йодида меди(I) (CuI), тиофен-2-карбоксилата меди(I) и комплекса трифторметансульфоната меди(I) и толуола, необязательно замещенного лигандом, таким как *N*, *N'*-диметилэтилендиамин, *N*, *N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин, 1,10-фенантролин, 8-гидроксихинолин, *транс*-циклогексан-1,2-диамин, *цис*-циклогексан-1,2-диамин, *N*, *N*-диметилглицин, 2-пиколиновая кислота, 2,2'-бипиридин, 2-ацетилциклогексанон, 1,3-ди-*трет*-бутил-1,3-пропандион, рац-BINOL, дипивалоилметан, 2-изобутирилциклогексанон, 2-амино-4,6-пиримидиндиол, (1R,2S,4S,5R)-6-метоксициклогексан-1,2,3,4,5-пентол, салицилальдоксим, гликолевая кислота, L-пролин, 2,2'-дипиридил и *N*-циклогексил-2,6-бис(1-метилэтил)бензоламин. В некоторых вариантах осуществления медный катализатор необязательно замещен лигандом, выбранным из *N*, *N*-диизопропил-1,3-пропандиамина, *транс*-1,2-диаминоциклогексана, *N*, *N'*-диметил-1,3-пропандиамина, *N*, *N'*-диэтилэтан-1,2-диамина, 3-(диметиламино)-пропиламина, 1,4-диаминоциклогексана, *N*, *N'*-диметилэтан-1,2-диамина, диэтилентриамина и *транс*-*N*, *N*-диметилциклогексан-1,2-диамина.

[00126] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один металлический катализатор представляет собой метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (tBuXPhos Pd G3), бис(дибензилиденацетон)палладий(0) (Pd₂dba₃), йодид меди (CuI) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением **1** или его солью дополнительно предусматривает йодид меди (CuI).

[00127] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением **1** или его солью дополнительно предусматривает дициклогексиламин (DMCHDA). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно девятое основание представляет собой карбонат калия (K₂CO₃).

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV):



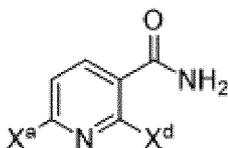
(IV),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (XI):



(XI),

или его соли с соединением формулы (VII):



(VII),

или его солью с получением соединения формулы (IV) или его соли, где в соединении формулы (XI) или его соли:

R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R¹ и R² независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где в соединении формулы (VII) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^d выбран из F, Cl, Br и I.

[00129] В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts). В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензалидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликололамина, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина.

[00130] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (XI) или его соли R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz). В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (XI) или его соли R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

[00131] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (VII) или его соли X^a представляет собой Br, а X^d представляет собой F.

[00132] В некоторых вариантах осуществления амид соединения формулы (IV) или амид его соли защищен защитной группой для азота.

[00133] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (XI) или его соли с соединением формулы (VII) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного десятого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно десятое основание выбрано из аминных оснований, карбонатных оснований, гидроксидных оснований и фосфатных оснований. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно десятое основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3). В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (XI) или его соли с соединением формулы (VII) или его солью дополнительно предусматривает хлорид цинка ($ZnCl_2$), хлорид магния ($MgCl_2$), оксид алюминия (Al_2O_3), фторид цезия (CsF), трифлат индия(III) ($In(OTf)_3$) и хлорид индия(III) ($InCl_3$). В некоторых вариантах осуществления объединение соединения формулы (XI) или его соли с соединением формулы (VII) или его солью дополнительно предусматривает хлорид цинка ($ZnCl_2$).

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (XI):



(XI),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (XII):



(XII),

или его соли в соединение формулы (XI) или его соль,

где в соединении формулы (XII) или его соли R³ представляет собой одновалентную защитную группу для азота. В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz) и *N*-фталимида. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (XII) или его соли R³ представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

[00135] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы (XII) или его соли в соединение формулы (XI) или его соль предусматривает стадии:

- 1) превращения первичного амина соединения формулы (XII) или его соли в защищенный амин -NR¹R²; и
- 2) удаления защитной группы R³ с получением соединения формулы (XI) или его соли.

[00136] В некоторых вариантах осуществления превращение на стадии 1) проводят в присутствии бензилхлорформиата (Cbz-Cl) и карбоната калия (KOH). В некоторых вариантах осуществления R³ на стадии 2) подвергают удалению защитной группы с помощью хлористоводородной кислоты (HCl), метансульфоновой кислоты (MsOH) или трифторуксусной кислоты.

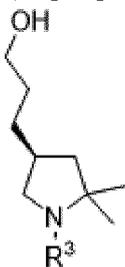
[00137] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (XII):



(XII),или его соль получают путем превращения соединения формулы **(XV)**:**(XV),**или его соли в соединение формулы **(XII)** или его соль,

где в соединении формулы **(XV)** или его соли R³ представляет собой одновалентную защитную группу для азота. В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts). В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы **(XV)** или его соли R³ представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

[00138] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения формулы **(XV)** или его соли в соединение формулы **(XII)** или его соль предусматривает стадии:

1) превращения соединения формулы **(XV)**:**(XV),**или его соли в соединение формулы **(XIV)**:**(XIV),**

или его соль;

2) превращения соединения формулы **(XIV)** или его соли в соединение формулы **(XIII)**:



(XIII),

или его соль и

3) превращения соединения формулы (XIII) или его соли в соединение формулы (XII) или его соль,

где в соединениях формулы (XIII) - (XV) или их солях R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота; и

где в соединении формулы (XIV) или его соли:

R^4 представляет собой $-SO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

[00139] В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts). В некоторых вариантах осуществления в соединениях формулы (XIII) - (XV) или их солях R^3 представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc). В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (XIV) или его соли R^4 представляет собой 4-нитробензилсульфонил (Ns).

[00140] В некоторых вариантах осуществления стадию 1) превращения соединения формулы (XV) или его соли в соединение формулы (XII) или его соль проводят в присутствии 4-нитробензилсульфонилхлорида (NsCl) и по меньшей мере одного одиннадцатого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно одиннадцатое основание представляет собой аминное основание или карбонатное основание. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно одиннадцатое основание представляет собой триэтиламин (Et_3N), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), *N, N*-диизопропилэтиламин ($(iPr)_2NEt$). В некоторых вариантах осуществления стадию 2) превращения соединения формулы (XV) или его соли в соединение формулы (XII) или его соль проводят в присутствии источника азидов. В некоторых вариантах осуществления источник азидов представляет собой азид натрия (NaN_3). В некоторых вариантах осуществления стадию 3) превращения соединения формулы (XV) или его соли в соединение формулы (XII) или его соль проводят в присутствии условий реакции восстановления. В некоторых вариантах осуществления условия реакции восстановления предусматривают газообразный водород (H_2) и диоксид платины (PtO_2) или палладий на угле (Pd/C).

[00141] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (XV):



(XV),

или его соль получают путем превращения соединения **2**:



2,

или его соли в соединение формулы (XV) или его соль.

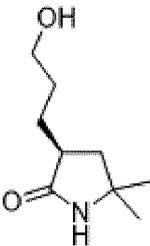
[00142] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **2** или его соли в соединение формулы (XV) или его соль проводят в присутствии ди-*tert*-бутилдикарбоната (Coc_2O). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (XV) или его соль обрабатывают L-глутаминовой кислотой.

[00143] В некоторых вариантах осуществления соединение **2**:



2,

или его соль получают путем превращения соединения **3**:



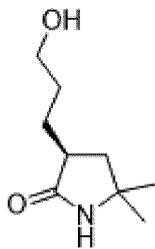
3,

или его соли в соединение **2** или его соль.

[00144] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **3** или его соли в соединение **2** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из

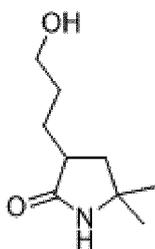
алюмогидрида лития (LiAlH_4), бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия, борана (BH_3) и боран-тетрагидрофурана ($\text{BH}_3\text{-THF}$). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ) или тетрагидрофуран (ТНФ).

[00145] В некоторых вариантах осуществления соединения **3**:



3,

или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-**3**:

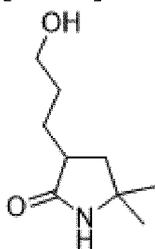


(\pm)-**3**,

или его соли.

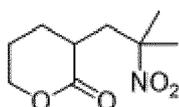
[00146] В некоторых вариантах осуществления хиральное разделение соединения (\pm)-**3** или его соли проводят с применением способа, выбранного из хиральной колоночной хроматографии, хирального псевдодвижущегося слоя (SMB), биоразделения, ферментативного разделения, жидкостной хроматографии, разделения солей и асимметричной гидрогенизации.

[00147] В некоторых вариантах осуществления соединения (\pm)-**3**:



(\pm)-**3**,

или его соль получают путем превращения соединения (\pm)-**4**:



(\pm)-**4**,

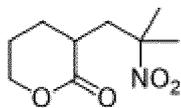
или его соли в соединение (\pm)-**3** или его соль.

[00148] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения (\pm)-**4** или его соли в соединение (\pm)-**3** или его соль проводят в присутствии условий реакции

восстановления.

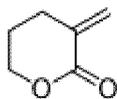
[00149] В некоторых вариантах осуществления условия реакции восстановления предусматривают газообразный водород (H_2) и никель Ренея.

[00150] В некоторых вариантах осуществления соединения (\pm)-**4**:



(\pm)-**4**,

или его соль получают путем объединения соединения **5**:

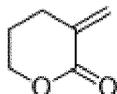


5,

или его соли с 2-нитропропаном с получением соединения (\pm)-**4** или его соли.

[00151] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения **5** или его соли с 2-нитропропаном проводят в присутствии 1,8-диазбицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).

[00152] В некоторых вариантах осуществления соединения **5**:



5,

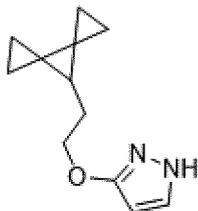
или его соль получают путем превращения δ -валеролактона в соединение **5** или его соль.

[00153] В некоторых вариантах осуществления превращение δ -валеролактона в соединение **5** или его соль предусматривает стадии:

- 1) объединения δ -валеролактона с алкилформиатом и по меньшей мере одним двенадцатым основанием; и
- 2) объединения продукта стадии 1) с параформальдегидом.

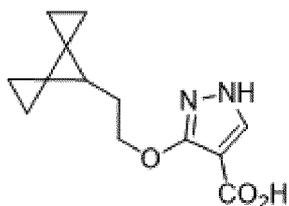
В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает приведение продукта стадии 2) в контакт с SiO_2 с получением соединения **5** или его соли. В некоторых вариантах осуществления алкилформиат представляет собой этилформиат, а по меньшей мере одно двенадцатое основание представляет собой гидрид натрия (NaH).

[00154] В некоторых вариантах осуществления соединения **1**:



1,

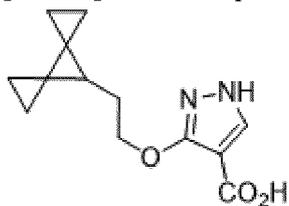
или его соль получают путем превращения соединения **6**:



6,

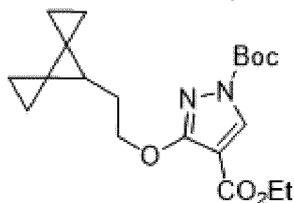
или его соли в соединение **1** или его соль. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **6** или его соли в соединение **1** или его соль проводят в присутствии 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).

[00155] В некоторых вариантах осуществления соединения **6**:



6,

или его соль получают путем превращения соединения **7**:

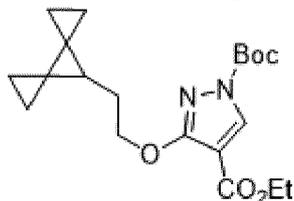


7,

или его соли в соединение **6** или его соль.

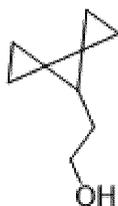
[00156] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **7** или его соли в соединение **6** или его соль проводят в присутствии по меньшей мере одного тринадцатого основания и по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно тринадцатое основание представляет собой гидроксид калия (KOH). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой метанол (MeOH).

[00157] В некоторых вариантах осуществления соединения **7**:



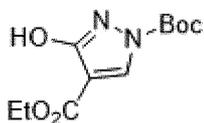
7,

или его соль получают путем объединения соединения **8**:



8,

или его соли с соединением **9**:



9,

или его солью с получением соединения **7** или его соли.

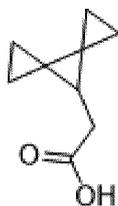
[00158] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения **8** или его соли с соединением **9** или его солью проводят в присутствии фосфина и азодикарбоксилата. В некоторых вариантах осуществления фосфин представляет собой трифенилфосфин (PPh_3). В некоторых вариантах осуществления азодикарбоксилат представляет собой диизопропилазодикарбоксилат (DIAD). В некоторых вариантах осуществления объединение соединения **8** или его соли с соединением **9** или его солью проводят в присутствии сульфонилхлорида и по меньшей мере одного четырнадцатого основания. В некоторых вариантах осуществления сульфонилхлорид представляет собой метансульфонилхлорид (MsCl) или *para*-толуолсульфонилхлорид (TsCl). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно четырнадцатое основание представляет собой триэтиламин (Et_3N).

[00159] В некоторых вариантах осуществления соединение **8**:



8,

или его соль получают путем превращения соединения **10**:



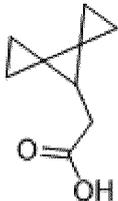
10,

или его соли в соединение **8** или его соль.

[00160] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **10** или его соли в соединение **8** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из

алюмогидрида лития (LiAlH_4), трифторида бора/борогидрида натрия ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$), борана (BH_3) и комплексов на основе борана, таких как борандиметилсульфид (BH_3SMe_2) и боран-тетрагидрофуран ($\text{BH}_3\text{-THF}$), Vitride (бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия), борогидрида цинка ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) и диизобутилалюмогидрида (DIBAL-H).

[00161] В некоторых вариантах осуществления соединение **10**:



10,

или его соль получают путем превращения соединения **11**:



11,

или его соли в соединение **10** или его соль.

[00162] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **11** или его соли в соединение **10** или его соль проводят в присутствии по меньшей мере одного пятнадцатого основания и по меньшей мере одного растворителя. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно пятнадцатое основание выбрано из гидроксида натрия (NaOH), гидроксида калия (KOH) и гидроксида бария ($\text{Ba}(\text{OH})_2$). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один растворитель выбран из этанола (EtOH), метанола (MeOH), этиленгликоля, диэтиленгликоля и воды. В альтернативном варианте осуществления превращение соединения **11** или его соли в соединение **10** или его соль проводят в условиях кислотного гидролиза, таких как хлористоводородная кислота (HCl), бромистоводородная кислота (HBr), серная кислота (H_2SO_4), фосфорная кислота (H_3PO_4) в воде и уксусная кислота (HOAc). В альтернативном варианте осуществления превращение соединения **11** или его соли в соединение **10** или его соль проводят в присутствии фермента нитрилазы.

[00163] В некоторых вариантах осуществления соединение **11**:



11,

или его соль получают путем превращения соединения **12**:



12,

или его соли в соединение **11** или его соль.

[00164] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **12** или его соли в соединение **11** или его соль проводят в присутствии источника цианида. В некоторых вариантах осуществления источник цианида представляет собой цианид натрия (NaCN).

[00165] В некоторых вариантах осуществления соединение **12**:



12,

или его соль получают путем превращения соединения **13**:



13,

или его соли в соединение **12** или его соль.

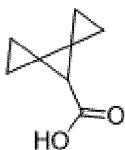
[00166] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **13** или его соли в соединение **12** или его соль проводят в присутствии фосфина, источника брома и по меньшей мере одного шестнадцатого основания. В некоторых вариантах осуществления фосфин представляет собой трифенилфосфин (PPh₃). В некоторых вариантах осуществления источник брома представляет собой молекулярный бром (Br₂). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно шестнадцатое основание представляет собой пиридин.

[00167] В некоторых вариантах осуществления соединение **13**:



13,

или его соль получают путем превращения соединения **14**:

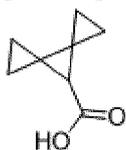


14,

или его соли в соединение **13** или его соль.

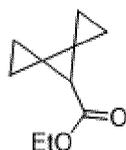
[00168] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **14** или его соли в соединение **13** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из алюмогидрида лития (LiAlH_4), трифторида бора/борогидрида натрия ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$), борана (BH_3) и комплексов на основе борана, таких как борандиметилсульфид (BH_3SMe_2) и боран-тетрагидрофуран ($\text{BH}_3\text{-THF}$), Vitride (бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия), борогидрида цинка ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) и диизобутилалюмогидрида (DIBAL-H).

[00169] В некоторых вариантах осуществления соединение **14**:



14,

или его соль получают путем превращения соединения **15**:



15,

или его соли в соединение **14** или его соль.

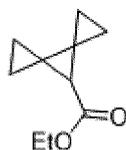
[00170] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **15** или его соли в соединение **14** или его соль, проводят в присутствии гидроксида натрия (NaOH) в MeOH .

[00171] В некоторых вариантах осуществления соединение **13**:



13,

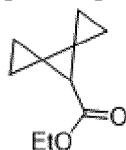
или его соль получают путем превращения соединения **15**:



15,

или его соли в соединение **13** или его соль.

[00172] В некоторых вариантах осуществления соединение **15**:



15,

или его соль получают путем превращения соединения **16**:



16,

или его соли в соединение **15** или его соль.

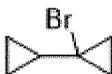
[00173] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **16** или его соли в соединение **15** или его соль проводят в присутствии этил-2-диазоацетата и трифлата меди ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$). В некоторых вариантах осуществления металлический катализатор представляет собой димер ацетата родия(II) ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$). В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **16** или его соли в соединение **15** или его соль проводят в присутствии фермента.

[00174] В некоторых вариантах осуществления соединение **16**:



16,

или его соль получают путем превращения соединения **17**:

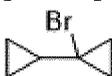


17,

или его соли в соединение **16** или его соль.

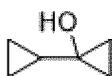
[00175] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **17** или его соли в соединение **16** или его соль проводят в присутствии по меньшей мере одного семнадцатого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно семнадцатое основание представляет собой *трет*-бутоксид калия (KOt-Bu).

[00176] В некоторых вариантах осуществления соединение **17**:



17,

или его соль получают путем превращения соединения **18**:

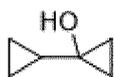


18,

или его соли в соединение **17** или его соль.

[00177] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения **18** или его соли с соединением **17** или его солью проводят в присутствии фосфина, источника брома и по меньшей мере одного восемнадцатого основания. В некоторых вариантах осуществления фосфин представляет собой трифенилфосфин (PPh_3). В некоторых вариантах осуществления источник брома представляет собой молекулярный бром (Br_2). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно восемнадцатое основание представляет собой пиридин.

[00178] В некоторых вариантах осуществления соединение **18**:



18,

или его соль получают путем превращения соединения **19**:

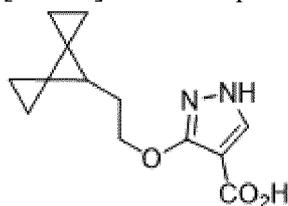


19,

или его соли в соединение **18** или его соль.

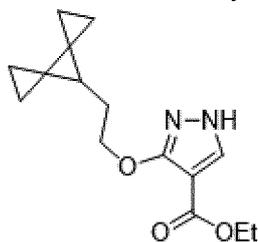
[00179] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **19** или его соли в соединение **18** или его соль проводят в присутствии этилмагнийброма (EtMgBr) и изопропоксида титана(IV) (Ti(O*i*-Pr)₄).

[00180] В некоторых вариантах осуществления соединение **6**:



6,

или его соль получают путем превращения соединения **20**:

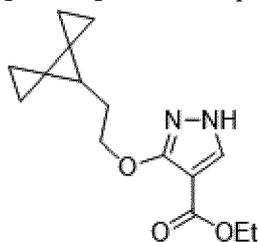


20,

или его соли в соединение **6** или его соль.

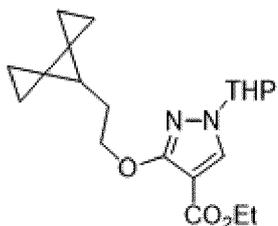
[00181] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **20** или его соли в соединение **6** или его соль проводят в присутствии гидроксида калия (KOH) в метаноле (MeOH).

[00182] В некоторых вариантах осуществления соединение **20**:



20,

или его соль получают путем превращения соединения **21**:

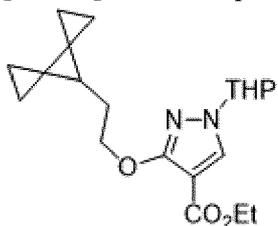


21,

или его соли в соединение **20** или его соль.

[00183] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **21** в соединение **20** проводят в присутствии хлороводородной кислоты (HCl).

[00184] В некоторых вариантах осуществления соединение **21**:



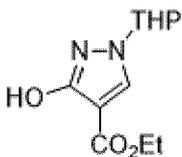
21,

или его соль получают путем объединения соединения **22**:



22,

с соединением **23**:

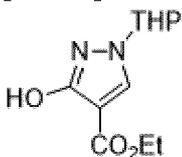


23,

или его соль с получением соединения **21** или его соли.

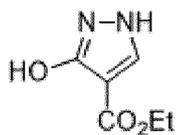
[00185] В некоторых вариантах осуществления объединение соединения **22** с соединением **23** или его соль проводят в присутствии по меньшей мере одного девятнадцатого основания.

[00186] В некоторых вариантах осуществления соединение **23**:



23,

или его соль получают путем превращения соединения **24**:

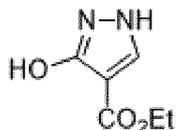


24,

или его соли в соединение **23** или его соль.

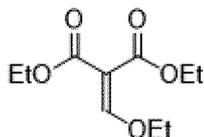
[00187] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **24** или его соли в соединение **23** или его соль проводят в присутствии дигидропирана и паратолуолсульфоновой кислоты (pTsOH).

[00188] В некоторых вариантах осуществления соединение **24**:



24,

или его соль получают путем превращения соединения **25**:

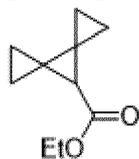


25,

в соединение **24** или его соль.

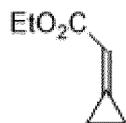
[00189] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **25** в соединение **24** или его соль проводят в присутствии гидразина.

[00190] В некоторых вариантах осуществления соединение **15**:



15,

или его соль получают путем превращения соединения **26**:

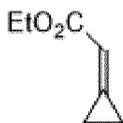


26,

в соединение **15** или его соль.

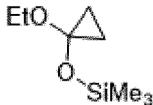
[00191] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **26** в соединение **15** или его соль проводят в присутствии циклопропил(дифенил)сульфония (тетрафторбората) и по меньшей мере одного двадцатого основания. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно двадцатое основание представляет собой гидрат гидроксида цезия ($\text{Cs}(\text{OH})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$).

[00192] В некоторых вариантах осуществления соединение **26**:



26,

получают путем превращения соединения **27**:

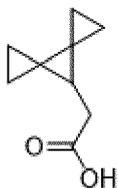


27,

в соединение **26**.

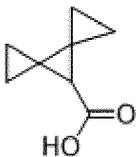
[00193] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **27** в соединение **26** проводят в присутствии этил(трифенилфосфораниден)ацетата.

[00194] В некоторых вариантах осуществления соединение **10**:



10,

или его соль получают путем превращения соединения **14**:

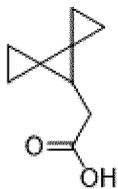


14

или его соли в соединение **10** или его соль.

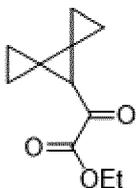
[00195] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **14** или его соли в соединение **10** или его соль проводят в присутствии тионилхлорида, а затем диазметана.

[00196] В некоторых вариантах осуществления соединение **10**:



10,

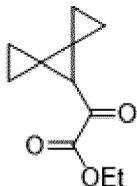
или его соль получают путем превращения соединения **28**:



28,или его соли в соединение **10** или его соль.

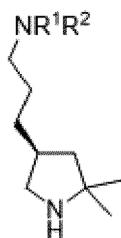
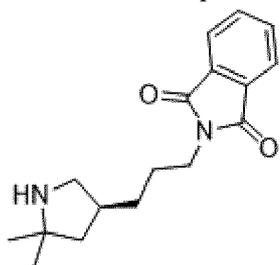
[00197] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **28** или его соли в соединение **10** или его соль проводят в присутствии гидразина.

[00198] В некоторых вариантах осуществления соединение **28**:

**28,**или его соль получают путем превращения соединения **16**:**16,**в соединение **28** или его соль.

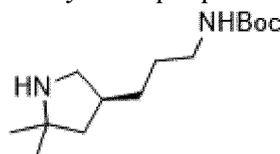
[00199] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **16** в соединение **28** или его соль проводят в присутствии димера октаноата родия(II) и соединения **28** или его соли.

[00200] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **(XI)**:

**(XI),**или его соль представляет собой соединение **30**:**30,**

или его соль.

[00201] В некоторых вариантах осуществления соединение **30**, или его соль, получают путем превращения соединения **31**:

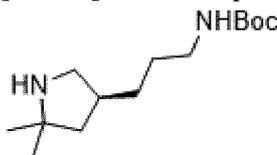
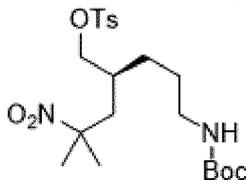


31,или его соли в соединение **30** или его соль.

[00202] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **31** или его соли в соединение **30** или его соль включает:

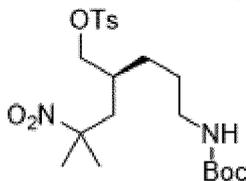
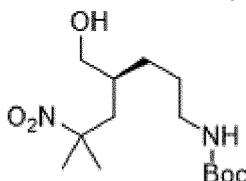
- 1) осуществление реакции соединения **31** или его соли в присутствии трифторуксусной кислоты; и
- 2) объединение продукта стадии 1) с фталевым ангидридом с получением соединения **30** или его соли.

[00203] В некоторых вариантах осуществления соединение **31**:

**31,**или его соль получают путем превращения соединения **32**:**32,**или его соли в соединение **31** или его соль.

[00204] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **32** или его соли в соединение **31** или его соль проводят в присутствии источника водорода, металлического катализатора и по меньшей мере одного двадцать первого основания. В некоторых вариантах осуществления источник водорода представляет собой газообразный водород. В некоторых вариантах осуществления металлический катализатор представляет собой никель Ренея. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно двадцать первое основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

[00205] В некоторых вариантах осуществления соединение **32**:

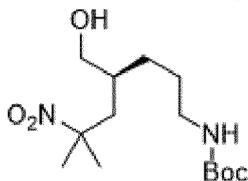
**32,**или его соль получают путем превращения соединения **33**:

33,

или его соли в соединение **32** или его соль.

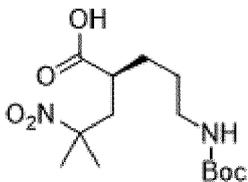
[00206] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **33** или его соли в соединение **32** или его соль проводят в присутствии сульфонилхлорида и по меньшей мере одного двадцать второго основания. В некоторых вариантах осуществления сульфонилхлорид представляет собой пара-толуолсульфонилхлорид. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно двадцать второе основание представляет собой триэтиламин (Et_3N) и гидрохлорид триметиламина.

[00207] В некоторых вариантах осуществления соединение **33**:



33,

или его соль получают путем превращения соединения **34**:



34,

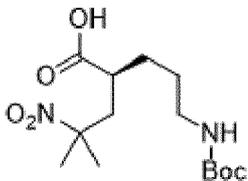
или его соли в соединение **33** или его соль.

[00208] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **34** или его соли в соединение **33** или его соль включает:

- 1) осуществление реакции соединения **34** или его соли со средством, активирующим карбоновую кислоту; и
- 2) осуществление реакции продукта стадии 1) с восстанавливающим средством.

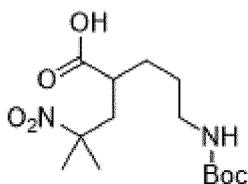
[00209] В некоторых вариантах осуществления активирующее средство представляет собой карбонилдиимидазол. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой борогидрид натрия (NaBH_4).

[00210] В некоторых вариантах осуществления соединение **34**:



34,

или его соль получают путем превращения соединения (\pm)-**34**:



(±)-34,

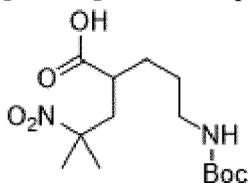
или его соли в соединение **34** или его соль.

[00211] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **(±)-34** или его соли в соединение **34** или его соль предусматривает:

- 1) осуществление реакции соединения **(±)-34** с хиральным амином; и
- 2) осуществление реакции продукта стадии 1) с кислотой.

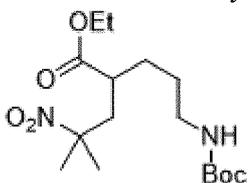
[00212] В некоторых вариантах осуществления хиральный амин представляет собой (*R*)-(-)- α -метилбензиламин. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту (HCl).

[00213] В некоторых вариантах осуществления соединение **(±)-34**:



(±)-34,

или его соль получают путем превращения соединения **35**:

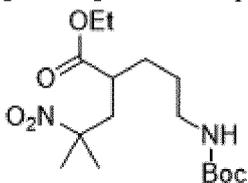


35,

или его соли в соединение **(±)-34** или его соль.

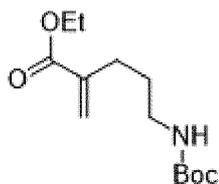
[00214] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **35** или его соли в соединение **(±)-34** или его соль проводят в присутствии гидроксидного основания. В некоторых вариантах осуществления гидроксидное основание представляет собой гидроксид натрия (NaOH).

[00215] В некоторых вариантах осуществления соединение **35**:



35,

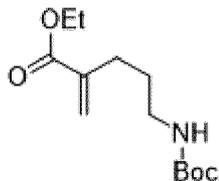
или его соль получают путем превращения соединения **36**:



36,

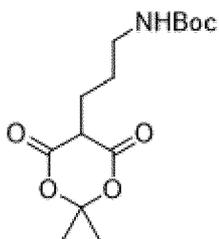
или его соли в соединение **35** или его соль.

[00216] В некоторых вариантах осуществления соединения **36:**



36,

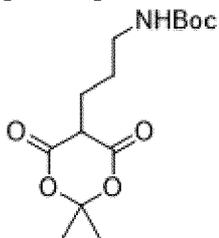
или его соль получают путем превращения соединения **37:**



37,

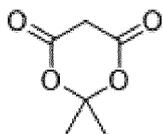
или его соли в соединение **36** или его соль.

[00217] В некоторых вариантах осуществления соединения **37:**



37,

или его соль, получают путем превращения соединения **38:**



38,

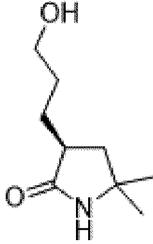
или его соли в соединение **37** или его соль.

[00218] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **38** или его соли в соединение **37** или его соль предусматривает:

- 1) осуществление реакции соединения **38** или его соли с 3-трет-бутоксикарбониламино-пропионовой кислотой и связывающим реагентом и
- 2) осуществление реакции продукта стадии 1) с восстанавливающим средством.

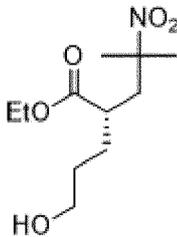
В некоторых вариантах осуществления связывающее средство представляет собой DCC. В некоторых вариантах осуществления стадия 1) дополнительно предусматривает DMAP. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой борогидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления стадия 2) дополнительно предусматривает добавление уксусной кислоты.

[00219] В некоторых вариантах осуществления соединение **3**:



3,

или его соль получают путем превращения соединения **39**:

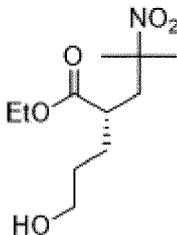


39,

или его соли в соединение **3** или его соль.

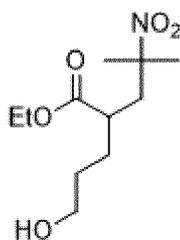
[00220] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения **39** или его соли в соединение **3** или его соль проводят в присутствии условий реакции восстановления. В некоторых вариантах осуществления условия реакции восстановления представляют собой источник водорода и металлический катализатор. В некоторых вариантах осуществления источник водорода представляет собой газообразный водород. В некоторых вариантах осуществления металлический катализатор представляет собой никель Ренея.

[00221] В некоторых вариантах осуществления соединение **39**:



39,

или его соль получают путем превращения соединения (\pm)-**39**:

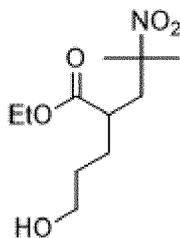


(±)-**39**,

или его соли в соединение **39** или его соль.

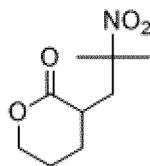
[00222] В некоторых вариантах осуществления превращение соединения (±)-**39** или его соли в соединение **39** или его соль проводят в присутствии фермента. В некоторых вариантах осуществления фермент представляет собой фермент палатазу.

[00223] В некоторых вариантах осуществления соединение (±)-**39**:



(±)-**39**,

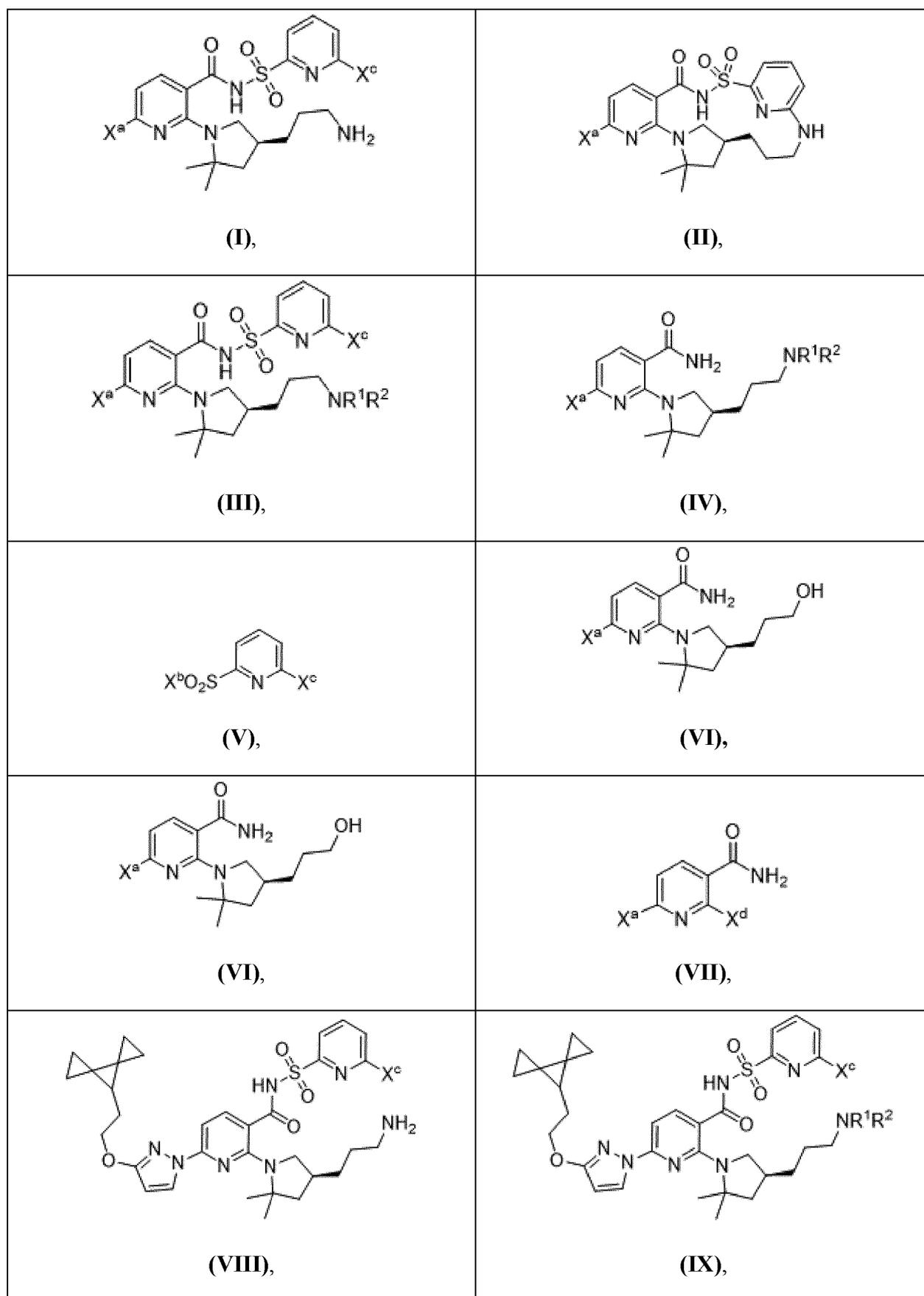
или его соль получают путем превращения соединения (±)-**4**:

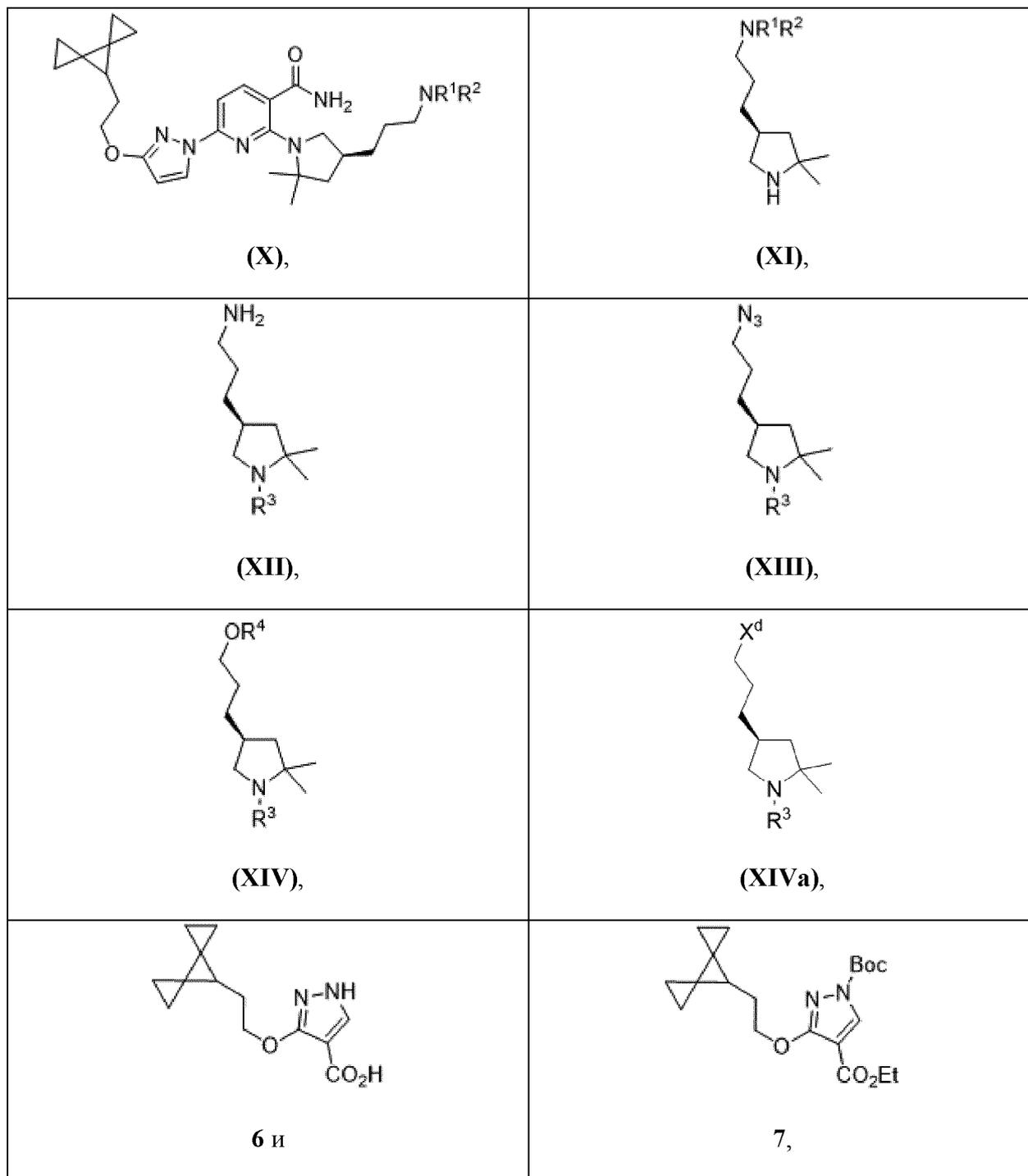


(±)-**4**,

или его соли в соединение (±)-**39** или его соль.

[00224] В некоторых вариантах осуществления соединения, применимые для синтеза соединения **I** выбраны из:



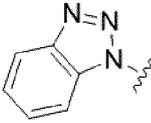
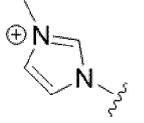


или их солей,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;

X^b выбран из Cl, F, -OC₆F₅,  и  ;

X^c выбран из F, Cl, Br и I;

X^d выбран из F, Cl, Br и I;

R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^4 представляет собой $-SO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

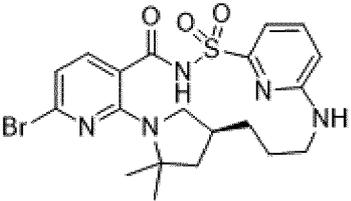
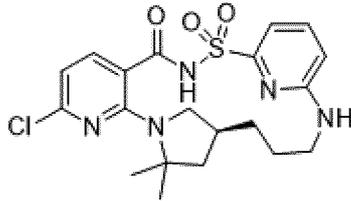
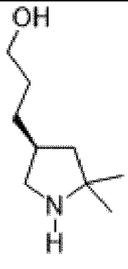
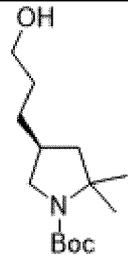
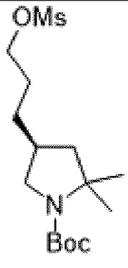
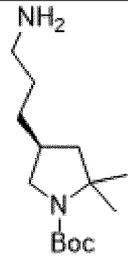
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где соединение не представляет собой:

 <p style="text-align: center;">40,</p>	 <p style="text-align: center;">41,</p>
 <p style="text-align: center;">2,</p>	 <p style="text-align: center;">42,</p>
 <p style="text-align: center;">43 или</p>	 <p style="text-align: center;">44,</p>

или его соль.

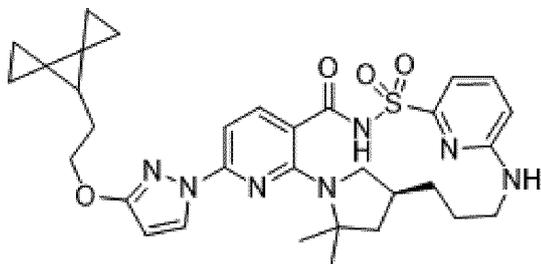
[00225] В некоторых вариантах осуществления R независимо выбран из метила и пара-толила.

[00226] В некоторых вариантах осуществления каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и

para-толуолсульфонил (Ts). В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензильдена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина.

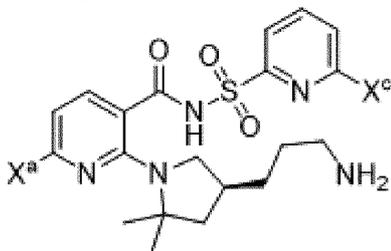
Перечень иллюстративных вариантов осуществления:

1. Способ получения соединения **I**:



Соединение **I**,

или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий превращение соединения формулы **(I)**:



(I),

или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

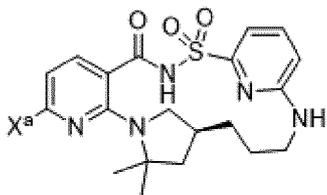
X^c выбран из F, Cl, Br и I.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где X^a представляет собой Br, а X^c представляет собой F.

3. Способ согласно варианту осуществления 1, где превращение соединения формулы **(I)** или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль предусматривает стадии:

1) объединения соединения формулы **(I)** или его соли с по меньшей мере одним

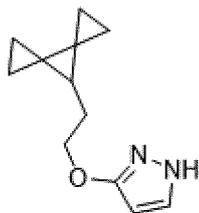
первым основанием с получением соединения формулы (II):



(II),

или его соли и

2) объединения соединения формулы (II) или его соли с соединением 1:



1,

или его солью

и по меньшей мере одним вторым основанием с получением соединения I или его фармацевтически приемлемой соли,

где в соединении формулы (II) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R; и

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

4. Способ согласно варианту осуществления 3, где в соединении формулы (II) или его соли X^a представляет собой Br.

5. Способ согласно варианту осуществления 3 или 4, где по меньшей мере одно первое основание выбрано из карбонатных оснований, гидроксидных оснований, алкоксидных оснований, ацетатных оснований, аминных оснований, фосфатных оснований и сульфатных оснований.

6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-5, где по меньшей мере одно первое основание выбрано из карбоната натрия (Na₂CO₃), карбоната калия (K₂CO₃), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), *трет*-бутил-тетраметилгуанидина, бикарбоната калия (KHCO₃) и трехосновного фосфата калия (K₃PO₄).

7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-6, где по меньшей мере одно второе основание представляет собой карбонат калия (K₂CO₃).

8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-7, где объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает по меньшей мере один металлический катализатор.

9. Способ согласно варианту осуществления 8, где по меньшей мере один металлический катализатор выбран из палладиевых катализаторов и медных катализаторов.

10. Способ согласно варианту осуществления 9, где палладиевый катализатор выбран из метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*трет*-бутил-XPhosPdG3), [1,1'-бис(ди-*трет*бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd₂dba₃)/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил)Pd₂dba₃/N-фенил-2-(ди-*трет*-бутилфосфино)пиррола, Pd₂dba₃/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2'-метилбифенила, Pd₂dba₃/5-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1'H-[1,4']бипиразола, Pd₂dba₃/2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррола, Pd₂dba₃/2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила, Pd₂dba₃/2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (Pd₂dba₃/BrettPhos), Pd₂dba₃/ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина, Pd₂dba₃/1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана, дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II), Pd₂dba₃/1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена, дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), дихлор[2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладия(II) (Pd(BINAP)Cl₂), Pd₂dba₃/бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфира (Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, Pd₂dba₃/2-(ди-*трет*бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила, Pd₂dba₃/2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино)бифенила, Pd₂dba₃/1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила/Pd₂dba₃ (*трет*-бутил-XPhos/Pd₂dba₃), хлорида [2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) (*t*BuXPhos-Pd-G1), трифлата аллил(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладия(II), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила/Pd₂dba₃(*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), трифторметансульфоната аллил[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPSIPent), ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина/Pd₂dba₃ (сBRIDP/Pd₂dba₃) и 1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана/Pd₂dba₃ (Су-сBRIDP/Pd₂dba₃).

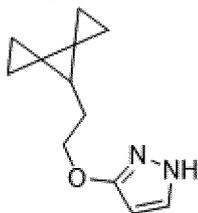
11. Способ согласно варианту осуществления 9, где медный катализатор выбран из фторида меди(II), бромида меди(I) (CuBr), йодида меди(I) (CuI), тиофен-2-карбоксилата

меди(I) и комплекса трифторметансульфоната меди(I) и толуола, необязательно замещенного лигандом, таким как *N, N'*-диметилэтилендиамин, *N, N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин), 1,10-фенантролин, 8-гидроксихинолин, *транс*-циклогексан-1,2-диамин, *цис*-циклогексан-1,2-диамин, *N, N*-диметилглицин, 2-пиколиновая кислота, 2,2'-бипиридин, 2-ацетилциклогексанон, 1,3-ди-*трет*-бутил-1,3-пропандион, рац-BINOL, дипивалоилметан, 2-изобутирилциклогексанон, 2-амино-4,6-пиримидиндиол, (1R,2S,4S,5R)-6-метоксициклогексан-1,2,3,4,5-пентол, салицилальдоксим, гликолевая кислота, L-пролин, 2,2'-дипиридил и *N*-циклогексил-2,6-бис(1-метилэтил)бензоламин, *N, N*-диизопропил-1,3-пропандиамин, *транс*-1,2-диаминоциклогексан, *N, N'*-диметил-1,3-пропандиамин, *N, N'*-диэтилэтан-1,2-диамин, 3-(диметиламино)-пропиламин, 1,4-диаминоциклогексан, *N, N'*-диметилэтан-1,2-диамин, диэтилентриамин и *транс-N, N*-диметилциклогексан-1,2-диамин.

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 8-11, где по меньшей мере один металлический катализатор представляет собой метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), бис(дибензилиденацетон)палладий(0) (Pd₂dba₃), йодид меди (CuI) или их комбинацию.

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 8-12, где объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает избыток 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos) относительно метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3).

14. Способ согласно варианту осуществления 1, где превращение соединения формулы (I) или его соли в соединение I или его фармацевтически приемлемую соль предусматривает объединение соединения формулы (I) или его соли с соединением 1:



1,

или его солью и по меньшей мере одним третьим основанием с получением соединения I или его фармацевтически приемлемой соли,

где в соединении формулы (I) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^c выбран из F, Cl, Br и I.

15. Способ согласно варианту осуществления 14, где в соединении формулы (I) или его соли X^a представляет собой Br, а X^c представляет собой F.

16. Способ согласно варианту осуществления 14 или 15, где по меньшей мере одно

третье основание выбрано из карбонатных оснований, гидроксидных оснований, алкоксидных оснований, ацетатных оснований, аминных оснований, фосфатных оснований и сульфатных оснований.

17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-16, где по меньшей мере одно третье основание выбрано из карбоната натрия (Na_2CO_3), карбоната калия (K_2CO_3), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), трет-бутил-тетраметилгуанидина, бикарбоната калия (KHCO_3) и трехосновного фосфата калия (K_3PO_4).

18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-17, где по меньшей мере одно третье основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-18, где объединение соединения формулы (I) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает по меньшей мере один металлический катализатор.

20. Способ согласно варианту осуществления 19, где по меньшей мере металлический катализатор выбран из палладиевых катализаторов и медных катализаторов.

21. Способ согласно варианту осуществления 20, где палладиевый катализатор выбран из метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-бис(ди-*трет*бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd_2dba_3)/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил) Pd_2dba_3 /N-фенил-2-(ди-*трет*-бутилфосфино)пиррола, Pd_2dba_3 /2-ди-*трет*-бутилфосфино-2'-метилбифенила, Pd_2dba_3 /5-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1H-[1,4']бипиразола, Pd_2dba_3 /2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррола, Pd_2dba_3 /2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила, Pd_2dba_3 /2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (Pd_2dba_3 /BrettPhos), Pd_2dba_3 /ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина, Pd_2dba_3 /1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана, дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II), Pd_2dba_3 /1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена, дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), дихлор[2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладия(II) ($\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Cl}_2$), Pd_2dba_3 /бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфира (Pd_2dba_3 /DPEPhos), Pd_2dba_3 /1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, Pd_2dba_3 /2-(ди-*трет*бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила, Pd_2dba_3 /2-дициклогексилфосфино-2'-(*N*, *N*-диметиламино)бифенила, Pd_2dba_3 /1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила/ Pd_2dba_3 (*трет*-бутил-XPhos/ Pd_2dba_3), хлорида [2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) (*t*BuXPhos-Pd-G1), трифлата аллил(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-

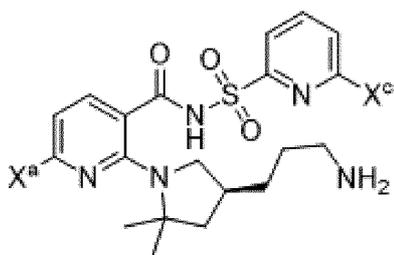
бифенил)палладия(II), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), трифторметансульфоната аллил[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dppf)Cl₂), [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPSIIpent), ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина/Pd₂dba₃ (сBRIDP/Pd₂dba₃) и 1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана/Pd₂dba₃ (Су-сBRIDP/Pd₂dba₃).

22. Способ согласно варианту осуществления 20, где медный катализатор выбран из фторида меди(II), бромида меди(I) (CuBr), йодида меди(I) (CuI), тиофен-2-карбоксилата меди(I) и комплекса трифторметансульфоната меди(I) и толуола, необязательно замещенного лигандом, таким как *N*, *N'*-диметилэтилендиамин, *N*, *N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин, 1,10-фенантролин, 8-гидроксихинолин, *транс*-циклогексан-1,2-диамин, *цис*-циклогексан-1,2-диамин, *N*, *N*-диметилглицин, 2-пиколиновая кислота, 2,2'-бипиридин, 2-ацетилциклогексанон, 1,3-ди-*трет*-бутил-1,3-пропандион, рац-BINOL, дипивалоилметан, 2-изобутирилциклогексанон, 2-амино-4,6-пиримидиндиол, (1R,2S,4S,5R)-6-метоксициклогексан-1,2,3,4,5-пентол, салицилальдоксим, гликолевая кислота, L-пролин, 2,2'-дипиридил и N-циклогексил-2,6-бис(1-метилэтил)бензоламин, *N*, *N*-диизопропил-1,3-пропандиамин, *транс*-1,2-диаминоциклогексан, *N*, *N'*-диметил-1,3-пропандиамин, *N*, *N'*-диэтилэтан-1,2-диамин, 3-(диметиламино)-пропиламин, 1,4-диаминоциклогексан, *N*, *N'*-диметилэтан-1,2-диамин, диэтилентриамин и *транс*-*N*, *N*-диметилциклогексан-1,2-диамин.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 19-22, где по меньшей мере один металлический катализатор представляет собой метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), бис(добензилиденацетон)палладий(0) (Pd₂dba₃), йодид меди (CuI) или их комбинацию.

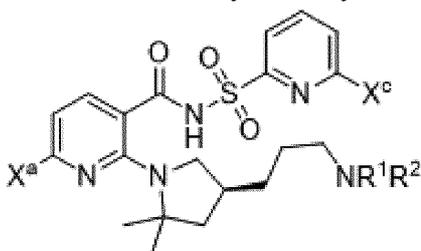
24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 19-23, где объединение соединения формулы (I) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает избыток 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (*t*BuXPhos) относительно метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3).

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1 и 3-24, где соединение формулы (I):



(I),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (II):



(II),

или его соли в соединение формулы (I) или его соль,

где в соединении формулы (II) или его соли:

 X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

где

 R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота; R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

26. Способ согласно варианту осуществления 25, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

27. Способ согласно варианту осуществления 25, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликололамина, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-

диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

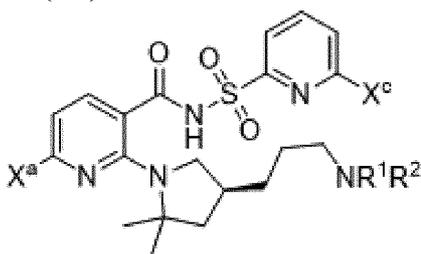
28. Способ согласно варианту осуществления 25 или 27, где в соединении формулы (III), или его соли X^a представляет собой Br, X^c представляет собой F, а R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

29. Способ согласно варианту осуществления 28, где превращение соединения формулы (III) или его соли в соединение формулы (I) или его соль предусматривает стадии:

1) объединения соединения формулы (III) или его соли в присутствии воды и основания, выбранного из гидроксида лития (LiOH), гидразина, этаноламина и *N*-метиламина; и

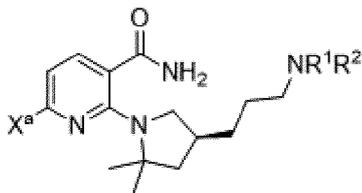
2) необязательно объединения продукта стадии 1) с кислотой, выбранной из щавелевой кислоты, хлористоводородной кислоты (HCl), фосфорной кислоты (H_3PO_4) и лимонной кислоты; затем обработки реакционной смеси водой и основанием, выбранным из карбоната калия (K_2CO_3) и карбоната цезия (Cs_2CO_3), с получением соединения формулы (I) или его соли.

30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 25-27 и 29, где соединение формулы (III):



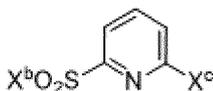
(III),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (IV):



(IV),

или его соли с соединением формулы (V):

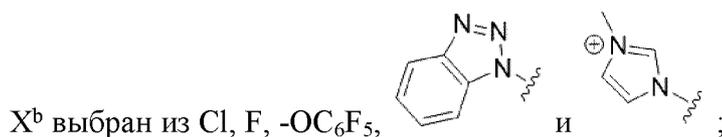


(V),

или его соль с получением соединения формулы (III) или его соли, где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой



X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

где

R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R¹ и R² независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

31. Способ согласно варианту осуществления 30, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

32. Способ согласно варианту осуществления 30, где R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазаацетилпентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазаацетилпентана-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазаацетилпентана-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина.

33. Способ согласно варианту осуществления 30 или 32, где в соединении формулы (IV) или его соли X^a представляет собой Br, и R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

34. Способ согласно варианту осуществления 30 или 31, где в соединении формулы (IV) или его соли X^a представляет собой Br, R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz).

35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 30-34, где в соединении формулы (V) или его соли X^b представляет собой -OC₆F₅, а X^c представляет собой F.

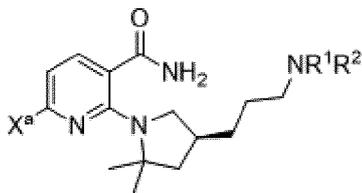
36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 30-35, где объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением формулы (V) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного четвертого основания.

37. Способ согласно варианту осуществления 36, где по меньшей мере одно четвертое основание представляет собой алкокси-основание.

38. Способ согласно варианту осуществления 37, где алкокси-основание выбрано из *трет*-амилата лития (*t*-AmOLi), *трет*-амилата натрия (*t*-AmONa), *трет*-амилата калия (*t*-

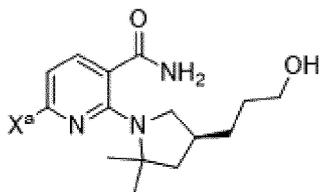
AmOK) и *трет*-бутоксид лития (LiOt-Bu).

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 30-32 и 35-38, где соединение формулы (IV):



(IV),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (VI):



(VI),

или его соли в соединение формулы (IV) или его соль,

где в соединении формулы (VI) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R; и

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

40. Способ согласно варианту осуществления 39, где в соединении формулы (VI) или его соли X^a представляет собой Br.

41. Способ согласно варианту осуществления 39 или 40, где превращение соединения формулы (VI) или его соли в соединение формулы (IV) или его соль предусматривает стадии:

1) превращения гидроксигруппы соединения формулы (VI) или его соли в сложный сульфонатный эфир (-OSO₂R) или Cl; и

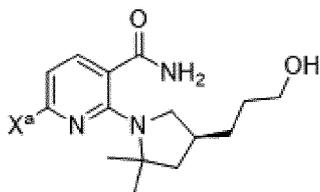
2) объединения сложного сульфонатного эфира или Cl из стадии 1) с амином и по меньшей мере одним пятым основанием с получением соединения формулы (IV) или его соли.

42. Способ согласно варианту осуществления 41, где группа R сложного сульфонатного эфира (-OSO₂R) выбрана из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

43. Способ согласно варианту осуществления 41, где превращение гидроксигруппы в группу сложного сульфонатного эфира на стадии 1) проводят в присутствии метансульфонилхлорида (MsCl) и триэтиламина (Et₃N).

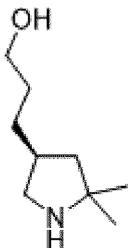
44. Способ согласно варианту осуществления 41 или 42, где амин на стадии 2) представляет собой *N*-фталимид, и по меньшей мере одно пятое основание представляет собой карбонат калия (K₂CO₃).

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 39 и 41-44, где соединение формулы (VI):



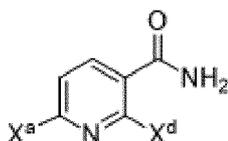
(VI),

или его соль получают путем объединения соединения **2**:



2,

или его соли с соединением формулы (VII):



(VII),

или его соль с получением соединения формулы (VI) или его соли, где в соединении формулы (VII) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^d выбран из F, Cl, Br и I.

46. Способ согласно варианту осуществления 45, где в соединении формулы (VII) или его соли X^a представляет собой Br, а X^d представляет собой F.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 45 или 46, где объединение соединения **2** или его соли с соединением формулы (VII) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного шестого основания.

48. Способ согласно варианту осуществления 47, где по меньшей мере одно шестое основания выбрано из *трет*-бутоксид калия (KO^t-Bu), гидроксида лития (LiOH), трехосновного фосфата калия (K₃PO₄), двухосновного фосфата калия (K₂HPO₄), карбоната цезия (Cs₂CO₃), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), тетраметилгуанидина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), триэтиламина (Et₃N), трибутиламина (Bu₃N), бикарбоната натрия (NaHCO₃), бикарбоната калия (KHCO₃), карбоната натрия (Na₂CO₃) и карбоната калия (K₂CO₃).

49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 45-48, где объединение

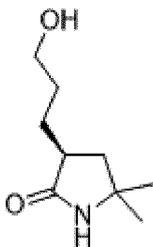
соединения **2** или его соли с соединением формулы (VII) или его солью проводят в присутствии карбоната калия (K_2CO_3), воды и 2-метилтетрагидрофурана (2-МeTHF).

50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 45-49, где соединение **2**:



2,

или его соль получают путем превращения соединения **3**:



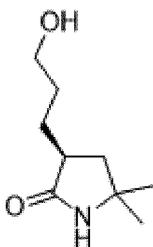
3,

или его соли в соединение **2** или его соль.

51. Способ согласно варианту осуществления 50, где превращение соединения **3** или его соли в соединение **2** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства или условий реакции восстановления.

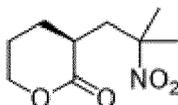
52. Способ согласно варианту осуществления 51, где восстанавливающее средство представляет собой алюмогидрид лития ($LiAlH_4$).

53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 50-52, где соединение **3**:



3,

или его соль получают путем превращения соединения **4**:



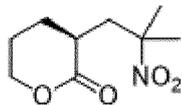
4,

или его соли в соединение **3** или его соль.

54. Способ согласно варианту осуществления 53, где превращение соединения **4** или его соли в соединение **3** или его соль проводят в присутствии условий реакции восстановления.

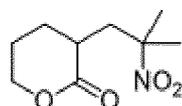
55. Способ согласно варианту осуществления 54, где условия реакции восстановления предусматривают газообразный водород (H_2) и по меньшей мере один металлический катализатор, выбранный из никеля Ренея (Ra-Ni), палладия на угле (Pd/C), палладия на глиноземе (Pd/Al₂O₃), хлорида палладия(II) (PdCl₂), оксида платины (PtO₂), палладия/платины на угле (Pd/Pt/C), платины на угле (Pt/C) и хлорида никеля(II)/борогидрида натрия (NiCl₂/NaBH₄).

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 53-55, где соединение **4**:



4,

или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-**4**:

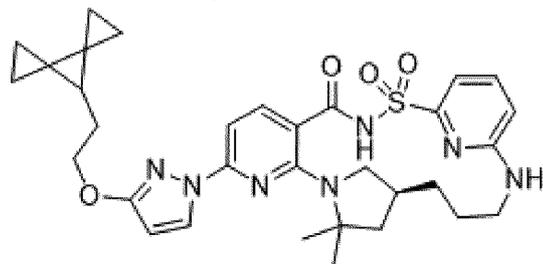


(\pm)-**4**,

или его соли.

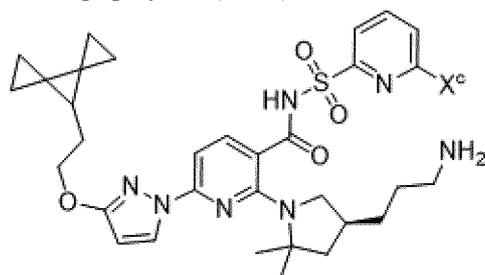
57. Способ согласно варианту осуществления 56, где хиральное разделение соединения (\pm)-**4** или его соли проводят с применением способа, выбранного из хиральной колоночной хроматографии, хроматографии хирального псевдодвижущегося слоя (SMB), биоразделения, ферментативного разделения, жидкостной хроматографии, разделения солей и асимметричной гидрогенизации.

58. Способ получения соединения **I**:



Соединение **I**,

или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий превращение соединения формулы (**VIII**):



(**VIII**),

или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль,

где в соединении формулы (VIII) или его соли X^c выбран из F, Cl, Br и I.

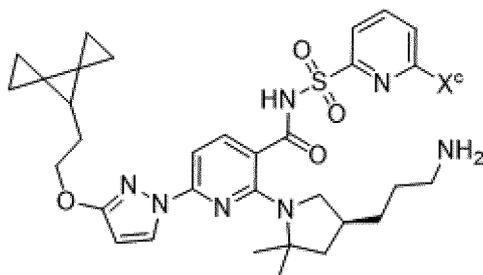
59. Способ согласно варианту осуществления 58, где превращение соединения формулы (VIII) или его соли в соединение I или его фармацевтически приемлемую соль проводят в присутствии по меньшей мере одного седьмого основания.

60. Способ согласно варианту осуществления 59, где по меньшей мере одно седьмое основание выбрано из карбоната калия (K_2CO_3), 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), 1,4-диазацикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, гидроксида калия (KOH), гидроксида калия/Тритона В (KOH/Тритон В), гидроксида калия/йодида тетра-*n*-бутиламмония (KOH/*n*-Bu₄NH₄I), гидроксида калия/бромиды тетра-*n*-октиламмония (KOH/*n*-Oct₄NH₄Br), гидроксида лития (LiOH) и карбоната лития (Li_2CO_3).

61. Способ согласно варианту осуществления 59 или 60, где по меньшей мере одно седьмое основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

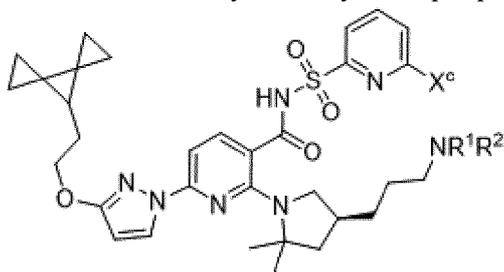
62. Способ согласно варианту осуществления 61, где превращение соединения формулы (VIII) или его соли в соединение I или его фармацевтически приемлемую соль дополнительно предусматривает присутствие хлорида магния ($MgCl_2$).

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-62, где соединение формулы (VIII):



(VIII),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (IX):



(IX),

или его соли в соединении формулы (VIII) или его соль,

где в соединении формулы (IX) или его соли:

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

64. Способ согласно варианту осуществления 63, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

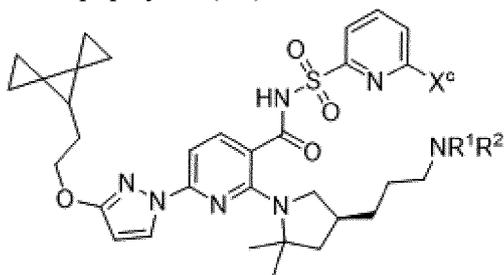
65. Способ согласно варианту осуществления 63, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимида, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилазаацетилпентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазаацетилгексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазаацетилгексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

66. Способ согласно варианту осуществления 63 или 64, где в соединении формулы (IX) или его соли X^c представляет собой F, R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz).

67. Способ согласно любому из вариантов осуществления 63-66, где превращение соединения формулы (IX) или его соли в соединение формулы (VIII) или его соль проводят в присутствии условий реакции восстановления.

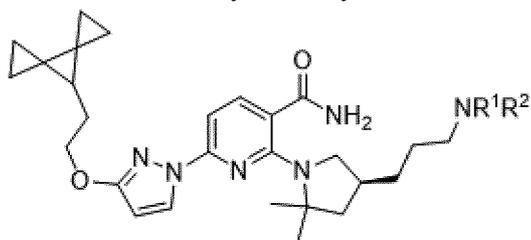
68. Способ согласно варианту осуществления 67, где условия реакции восстановления выбраны из газообразного водорода (H_2) и палладия на угле (Pd/C), муравьиной кислоты/триэтиламина/палладия на угле ($HCO_2H/Et_3N/(Pd/C)$), формиата аммония/карбоната калия и палладия на угле (NH_4HCO_2/K_2CO_3 и Pd/C), двухосновного фосфата калия и палладия на угле (K_2HPO_4 и Pd/C), фосфата калия и палладия на угле (K_3PO_4 и Pd/C), гидразина и палладия на угле ($NH_2NH_2/(Pd/C)$), а также 1,4-циклогексадиена и палладия на угле.

69. Способ согласно любому из вариантов осуществления 63-65, 67 и 68, где соединение формулы (IX):



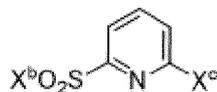
(IX),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (X):



(X),

или его соли с соединением формулы (V):



(V),

или его соль с получением соединения формулы (IX) или его соли,

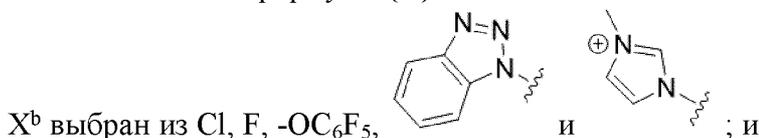
где в соединении формулы (X) или его соли:

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где в соединении формулы (V) или его соли:



X^b выбран из Cl, F, $-OC_6F_5$,

X^c выбран из F, Cl, Br и I.

70. Способ согласно варианту осуществления 69, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

71. Способ согласно варианту осуществления 69, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимиды, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазадициклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсиллилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазадициклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазадициклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина.

72. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-71, где в соединении

формулы (X) или его соли R¹ представляет собой водород, а R² представляет собой Cbz, или R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

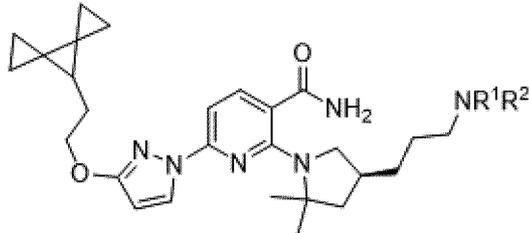
73. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-72, где в соединении формулы (V) или его соли X^b представляет собой -OC₆F₅, а X^c представляет собой F.

74. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-73, где объединение соединения формулы (X) или его соли с соединением формулы (V) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного восьмого основания.

75. Способ согласно варианту осуществления 74, где по меньшей мере одно восьмое основание представляет собой алкокси-основание.

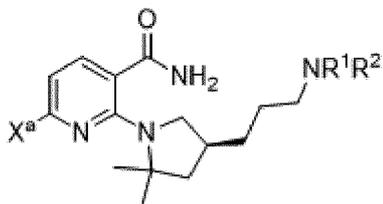
76. Способ согласно варианту осуществления 75, где алкокси-основание выбрано из *трет*-амилата лития (*t*-AmOLi), *трет*-амилата натрия (*t*-AmONa), *трет*-амилата калия (*t*-AmOK) и *трет*-бутоксид лития (LiOt-Bu).

77. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-76, где соединение формулы (X):



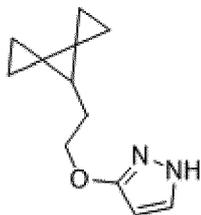
(X),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (IV):



(IV),

или его соли с соединением 1:



1

или его солью с получением соединения формулы (X) или его соли, где в соединении формулы (IV) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

78. Способ согласно варианту осуществления 77, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

79. Способ согласно варианту осуществления 77, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилазаазабициклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазабициклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазабициклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

80. Способ согласно варианту осуществления 77 или 79, где в соединении формулы (IV) или его соли X^a представляет собой Br, а R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

81. Способ согласно варианту осуществления 77 или 78, где в соединении формулы (IV) или его соли X^a представляет собой Br, R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz).

82. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-81, где объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением 1 или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного девятого основания.

83. Способ согласно варианту осуществления 82, где по меньшей мере одно девятое основание выбрано из карбонатных оснований, гидроксидных оснований, алкоксидных оснований, ацетатных оснований, аминных оснований, фосфатных оснований и сульфатных оснований.

84. Способ согласно варианту осуществления 82 или 83, где по меньшей мере одно девятое основание выбрано из карбоната натрия (Na_2CO_3), карбоната калия (K_2CO_3), карбоната цезия (Cs_2CO_3), карбоната лития (Li_2CO_3), гидроксида натрия (NaOH) необязательно в THF, MeTHF или IPA, гидроксида калия (KOH), *трет*-бутоксид натрия (NaOt-Bu) необязательно в THF, MeTHF или IPA, *трет*-бутоксид калия (NaOt-Bu), пиридина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) необязательно в IPA, 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), трет-бутил-

тетраметилгуанидина, *N*, *N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), бис(триметилсилил)амида калия (KHMDS), пиридина, бикарбоната натрия (NaHCO₃), бикарбоната калия (KHCO₃), трехосновного фосфата натрия (Na₃PO₄) и трехосновного фосфата калия (K₃PO₄).

85. Способ согласно любому из вариантов осуществления 82-84, где по меньшей мере одно девятое основание представляет собой карбонат калия (K₂CO₃).

86. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-85, где объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает по меньшей мере один металлический катализатор.

87. Способ согласно варианту осуществления 86, где по меньшей мере один металлический катализатор выбран из палладиевых катализаторов и медных катализаторов.

88а. Способ согласно варианту осуществления 87, где палладиевый катализатор выбран из метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*BuXPhos Pd G3), [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлор палладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd₂dba₃)/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил)Pd₂dba₃/N-фенил-2-(ди-*трет*-бутилфосфино)пиррола, Pd₂dba₃/2-ди-*трет*-бутилфосфино-2'-метилбифенила, Pd₂dba₃/5-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1'H-[1,4']бипиразола, Pd₂dba₃/2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррола, Pd₂dba₃/2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила, Pd₂dba₃/2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (Pd₂dba₃/BrettPhos), Pd₂dba₃/ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина, Pd₂dba₃/1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана, дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II), Pd₂dba₃/1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена, дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd G3), дихлор[2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладия(II) (Pd(BINAP)Cl₂, Pd₂dba₃/ бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфира (Pd₂dba₃/DPEPhos), Pd₂dba₃/1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, Pd₂dba₃/2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила, Pd₂dba₃/2-дициклогексилфосфино-2'-(*N*, *N*-диметиламино)бифенила, Pd₂dba₃/1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцена, 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила/Pd₂dba₃ (*трет*-бутил-XPhos/Pd₂dba₃), хлорида [2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) (*t*BuXPhos-Pd-G1), трифлата аллил(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладия(II), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила /Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃), трифторметансульфоната аллил[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II),

метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dppf)Cl₂), [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dtbpf)Cl₂), дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPSIIpent), ди-*трет*-бутил(2,2-дифенил-1-метил-1-циклопропил)фосфина/Pd₂dba₃ (сBRIDP/Pd₂dba₃) и 1-(дициклогексилфосфино)-2,2-дифенил-1-метилциклопропана/Pd₂dba₃ (Су-сBRIDP/Pd₂dba₃).

88b. Способ согласно варианту осуществления 87, где активный катализатор, 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилпалладий(0) (tBuXPhos, трет-бутил-XPhos), получают с применением предшественника катализатора на основе палладия(II) tBuXPhos (G1-G3) или объединения источника палладия(0), например Pd₂(dba)₃ или Pd(PPh₃)₄, и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (tBuXPhos, трет-бутил-XPhos) и, наконец, с применением источника палладия(II), такого как Pd(OAc)₂ или Pd(Cl)₂, в присутствии восстанавливающего средства и ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (tBuXPhos, трет-бутил-XPhos).

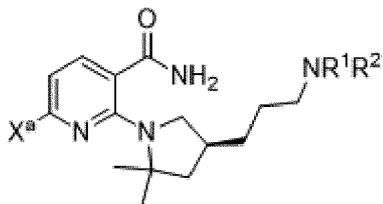
89. Способ согласно варианту осуществления 87, где медный катализатор выбран из фторида меди(II), бромида меди(I) (CuBr), йодида меди(I) (CuI), тиофен-2-карбоксилата меди(I) и комплекса трифторметансульфоната меди(I) и толуола, необязательно замещенного лигандом, таким как *N*, *N'*-диметилэтилендиамин, *N*, *N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин, 1,10-фенантролин, 8-гидроксихинолин, *транс*-циклогексан-1,2-диамин, *цис*-циклогексан-1,2-диамин, *N*, *N*-диметилглицин, 2-пиколиновая кислота, 2,2'-бипиридин, 2-ацетилциклогексанон, 1,3-ди-*трет*-бутил-1,3-пропандион, рац-BINOL, дипивалоилметан, 2-изобутирилциклогексанон, 2-амино-4,6-пиримидиндиол, (1R,2S,4S,5R)-6-метоксициклогексан-1,2,3,4,5-пентол, салицилальдоксим, гликолевая кислота, L-пролин, 2,2'-дипиридил, *N*-циклогексил-2,6-бис(1-метилэтил)бензоламин, *N*, *N*-диизопропил-1,3-пропандиамин, *транс*-1,2-диаминоциклогексан, *N*, *N'*-диметил-1,3-пропандиамин, *N*, *N'*-диэтилэтан-1,2-диамин, 3-(диметиламино)-пропиламин, 1,4-диаминоциклогексан, *N*, *N'*-диметилэтан-1,2-диамин, диэтилентриамин и *транс*-*N*, *N*-диметилциклогексан-1,2-диамин.

90. Способ согласно любому из вариантов осуществления 86-89, где по меньшей мере один металлический катализатор представляет собой метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (tBuXPhos Pd G3), бис(добензилиденацетон)палладий(0) (Pd₂dba₃), йодид меди (CuI) или их комбинацию.

91. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-88, где объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает йодид меди (CuI).

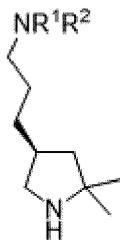
92. Способ согласно варианту осуществления 91, где объединение соединения формулы (IV) или его соли с соединением 1 или его солью дополнительно предусматривает дициклогексиламин (DMCHDA).

93. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-79 и 82-92, где соединение формулы (IV):



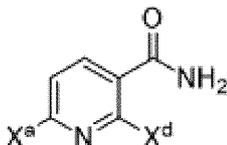
(IV),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (XI):



(XI),

или его соли с соединением формулы (VII):



(VII),

или его соль с получением соединения формулы (IV) или его соли,

где в соединении формулы (XI) или его соли:

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где в соединении формулы (VII) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^d выбран из F, Cl, Br и I.

94. Способ согласно варианту осуществления 93, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

95. Способ согласно варианту осуществления 93, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из

бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоиламина, *N*-дитиасукцинимид, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаизоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина.

96. Способ согласно варианту осуществления 93 или 94, где в соединении формулы (XI) или его соли R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой бензилоксикарбонил (Cbz).

97. Способ согласно варианту осуществления 93 или 95, где в соединении формулы (XI) или его соли R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют *N*-фталимид.

98. Способ согласно любому из вариантов осуществления 93-97, где в соединении формулы (VII) или его соли X^a представляет собой Br, а X^d представляет собой F.

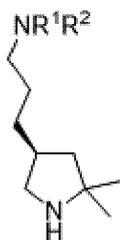
99. Способ согласно любому из вариантов осуществления 93-98, где объединение соединения формулы (XI) или его соли с соединением формулы (VII) или его солью проводят в присутствии по меньшей мере одного десятого основания.

100. Способ согласно варианту осуществления 99, где по меньшей мере одно десятое основание представляет собой карбонатное основание.

101. Способ согласно варианту осуществления 99 или 100, где по меньшей мере одно десятое основание представляет собой карбонат калия (K_2CO_3).

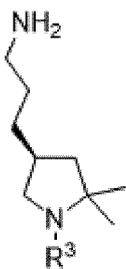
102. Способ согласно варианту 101, где объединение соединения формулы (XI) или его соли с соединением формулы (VII) или его солью дополнительно предусматривает хлорид цинка ($ZnCl_2$).

103. Способ согласно любому из вариантов осуществления 93-102, где соединение формулы (XI):



(XI),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (XII):



(XII),

или его соли в соединение формулы **(XI)** или его соль,

где в соединении формулы **(XII)** или его соли R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота.

104. Способ согласно варианту осуществления 103, где каждая одновалентная защитная группа для азота выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz) и *N*-фталимида.

105. Способ согласно варианту осуществления 103 или 104, где в соединении формулы **(XII)** или его соли R^3 представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

106. Способ согласно любому из вариантов осуществления 103-105, где превращение соединения формулы **(XII)** или его соли в соединение формулы **(XI)** или его соль предусматривает стадии:

1) превращения первичного амина соединения формулы **(XII)** или его соли в защищенный амин $-NR^1R^2$; и

2) удаления защитной группы R^3 с получением соединения формулы **(XI)** или его соли.

107. Способ согласно варианту осуществления 106, где превращение на стадии 1) проводят в присутствии бензилхлорформиата (Cbz-Cl) и гидроксида калия (KOH).

108. Способ согласно варианту осуществления 106 или 107, где R^3 на стадии 2) подвергают удалению защитной группы с помощью хлороводородной кислоты (HCl), метансульфоновой кислоты (MsOH) или трифторуксусной кислоты. 109. Способ согласно любому из вариантов осуществления 103-108, где соединение формулы **(XII)**:



(XII),

или его соль получают путем превращения соединения формулы **(XV)**:



(XV),

или его соли в соединение формулы (XII) или его соль,

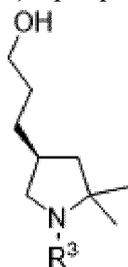
где в соединении формулы (XV) или его соли R³ представляет собой одновалентную защитную группу для азота.

110. Способ согласно варианту осуществления 109, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

111. Способ согласно варианту осуществления 109 или 110, где в соединении формулы (XV) или его соли R³ представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

112. Способ согласно любому из вариантов осуществления 109-111, где превращение соединения формулы (XV) или его соли в соединение формулы (XII) или его соль предусматривает стадии:

1) превращения соединения формулы (XV):



(XV),

или его соли в соединение формулы (XIV):



(XIV),

или его соль;

2) превращения соединения формулы (XIV) или его соли в соединение формулы (XIII):



(XIII),

или его соль и

3) превращения соединения формулы (XIII) или его соли в соединение формулы (XII) или его соль,

где в соединениях формул (XIII) - (XV) или их соли R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота; и где в соединении формулы (XIV) или его соли:

R^4 представляет собой $-SO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

113. Способ согласно варианту осуществления 112, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиранила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

114. Способ согласно варианту осуществления 112 или 113, где в соединениях формул (XIII) - (XV) или их соли R^3 представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

115. Способ согласно любому из вариантов осуществления 112-114, где в соединении формулы (XIV) или его соли R^4 представляет собой 4-нитробензилсульфонилхлорид (NsCl).

116. Способ согласно любому из вариантов осуществления 112-115, где превращение соединения формулы (XV) или его соли в соединение формулы (XIV) или его соль проводят в присутствии 4-нитробензилсульфонилхлорида (NsCl) и по меньшей мере одного одиннадцатого основания.

117. Способ согласно варианту осуществления 116, где по меньшей мере одно одиннадцатое основание представляет собой аминное основание или карбонатное основание.

118. Способ согласно любому из вариантов осуществления 112-117, где превращение соединения формулы (XIV) или его соли в соединение формулы (XIII) или его соль проводят в присутствии источника азидов.

119. Способ согласно варианту осуществления 118, где источник азидов представляет собой азид натрия (NaN_3).

120. Способ согласно любому из вариантов осуществления 112-119, где превращение соединения формулы (XIII) или его соли в соединение формулы (XII) или его

соль проводят в присутствии условий реакции восстановления.

121. Способ согласно варианту осуществления 120, где условия реакции восстановления предусматривают газообразный водород (H_2) и металлический катализатор, выбранный из диоксида платины (PtO_2) и палладия на угле (Pd/C).

122. Способ согласно любому из вариантов осуществления 112-121, где соединение формулы (XV):



(XV),

или его соль получают путем превращения соединения **2**:



2,

или его соли в соединение формулы (XV) или его соль.

123. Способ согласно варианту осуществления 122, где превращение соединения **2** или его соли в соединение формулы (XV) или его соль проводят в присутствии ди-*трет*-бутилдикарбоната (BoC_2O).

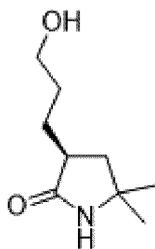
124. Способ согласно варианту осуществления 123, дополнительно предусматривающий объединение соединения формулы (XV) или его соли с L-глутаминовой кислотой.

125. Способ согласно варианту осуществления 122 или 124, где соединение **2**:



2,

или его соль получают путем превращения соединения **3**:



3,

или его соли в соединение **2** или его соль.

126. Способ согласно варианту осуществления 125, где превращение соединения **3** или его соли в соединение **2** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства и по меньшей мере одного растворителя.

127. Способ согласно варианту осуществления 126, где восстанавливающее средство представляет собой алюмогидрид лития (LiAlH_4).

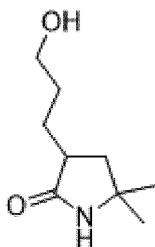
128. Способ согласно варианту осуществления 127, где по меньшей мере один растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF).

129. Способ согласно любому из вариантов осуществления 125-128, где соединение **3**:



3,

или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-**3**:

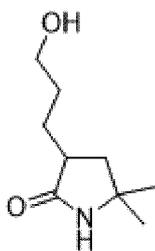


(\pm)-**3,**

или его соли.

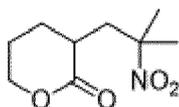
130. Способ согласно варианту осуществления 129, где хиральное разделение соединения (\pm)-**3** проводят с применением способа, выбранного из хиральной колоночной хроматографии, хроматографии хирального псевдодвижущегося слоя (SMB), биоразделения, ферментативного разделения, жидкостной хроматографии, разделения солей и асимметричной гидрогенизации.

131. Способ согласно варианту осуществления 129 или 130, где соединение (\pm)-**3**:



(±)-3,

или его соль получают путем превращения соединения (±)-4:



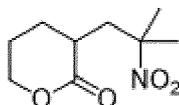
(±)-4,

или его соли в соединение (±)-3 или его соль.

132. Способ согласно варианту осуществления 131, где превращение соединения (±)-4 или его соли в соединение (±)-3 или его соль проводят в присутствии условий реакции восстановления.

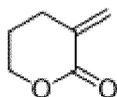
133. Способ согласно варианту осуществления 132, где условия реакции восстановления предусматривают газообразный водород (H_2) и никель Ренея.

134. Способ согласно любому из вариантов осуществления 131-133, где соединение (±)-4:



(±)-4,

или его соль получают путем объединения соединения 5:

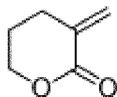


5,

или его соли с 2-нитропропаном с получением соединения (±)-4 или его соли.

135. Способ согласно варианту осуществления 134, где объединение соединения 5 или его соли с 2-нитропропаном проводят в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).

136. Способ согласно варианту осуществления 134 или 135, где соединение 5:



5,

или его соль получают путем превращения δ -валеролактона в соединение 5 или его соль.

137. Способ согласно варианту осуществления 136, где превращение δ -валеролактона в соединение 5 или его соль предусматривает стадии:

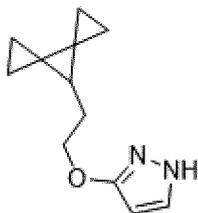
1) объединения δ -валеролактона с алкилформиатом и по меньшей мере одним двенадцатым основанием; и

2) объединения продукта стадии 1) с параформальдегидом.

138. Способ согласно варианту осуществления 137, где способ дополнительно предусматривает приведение продукта стадии 2) в контакт с SiO_2 с получением соединения **5** или его соли.

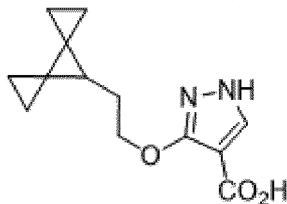
139. Способ согласно варианту осуществления 137 или 138, где алкилформиат представляет собой этилформиат, а по меньшей мере одно двенадцатое основание представляет собой гидрид натрия (NaH).

140. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-24 и 77-92, где соединение **1**:



1,

или его соль получают путем превращения соединения **6**:

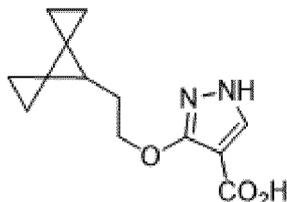


6,

или его соли в соединение **1** или его соль.

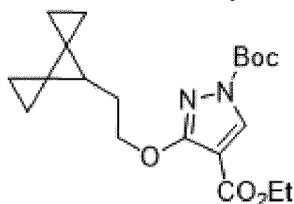
141. Способ согласно варианту осуществления 140, где превращение соединения **6** или его соли в соединение **1** или его соль проводят в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).

142. Способ согласно варианту осуществления 140 или 141, где соединение **6**:



6,

или его соль получают путем превращения соединения **7**:



7,

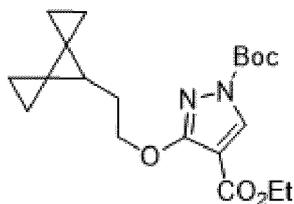
или его соли в соединение **6** или его соль.

143. Способ согласно варианту осуществления 142, где превращение соединения **7** или его соли в соединение **6** или его соль проводят в присутствии по меньшей мере одного тринадцатого основания и по меньшей мере одного растворителя.

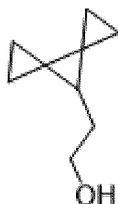
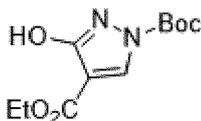
144. Способ согласно варианту осуществления 143, где по меньшей мере одно тринадцатое основание представляет собой гидроксид калия (KOH).

145. Способ согласно варианту осуществления 143 или 144, где по меньшей мере один растворитель представляет собой метанол (MeOH).

146. Способ согласно любому из вариантов осуществления 142-145, где соединение **7**:



7,

или его соль получают путем объединения соединения **8**:**8**,или его соли с соединением **9**:**9**,или его соль с получением соединения **7** или его соли.

147. Способ согласно варианту осуществления 146, где объединение соединения **8** или его соли с соединением **9** или его соль проводят в присутствии фосфина и азодикарбоксилата.

148. Способ согласно варианту осуществления 147, где фосфин представляет собой трифенилфосфин (PPh₃).

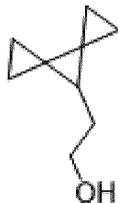
149. Способ согласно варианту осуществления 147 или 148, где азодикарбоксилат представляет собой диизопропилазокарбоксилат (DIAD).

150. Способ согласно любому из вариантов осуществления 146-149, где объединение соединения **8** или его соли с соединением **9** или его соль проводят в присутствии сульфонилхлорида и по меньшей мере одного четырнадцатого основания.

151. Способ согласно варианту осуществления 150, где сульфонилхлорид представляет собой метансульфонилхлорид (MsCl) или *para*-толуолсульфонилхлорид (TsCl).

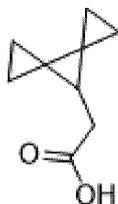
152. Способ согласно варианту осуществления 150 или 151, где по меньшей мере одно четырнадцатое основание представляет собой триэтиламин (Et₃N).

153. Способ согласно любому из вариантов осуществления 146-152, где соединение **8**:



8,

или его соль получают путем превращения соединения **10**:



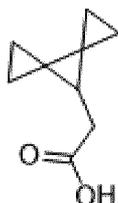
10,

или его соли в соединение **8** или его соль.

154. Способ согласно варианту осуществления 153, где превращение соединения **10** или его соли в соединение **8** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства.

155. Способ согласно варианту осуществления 154, где восстанавливающее средство выбрано из алюмогидрида лития (LiAlH₄), трифторида бора/борогидрида натрия (BF₃/NaBH₄), борана (BH₃) и комплексов на основе борана, таких как борандиметилсульфид (BH₃SMe₂) и боран-тетрагидрофуран (BH₃-THF), Vitride (бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия), борогидрида цинка (Zn(BH₄)₂) и диизобутилалюмогидрида (DIBAL-H).

156. Способ согласно любому из вариантов осуществления 153-155, где соединение **10**:



10,

или его соль получают путем превращения соединения **11**:



11,

или его соли в соединение **10** или его соль.

157. Способ согласно варианту осуществления 156, где превращение соединения **11** или его соли в соединение **10** или его соль проводят в присутствии по меньшей мере одного пятнадцатого основания и по меньшей мере одного растворителя.

158. Способ согласно варианту осуществления 157, где по меньшей мере одно пятнадцатое основание выбрано из гидроксида натрия (NaOH), гидроксида калия (KOH) и гидроксида бария (Ba(OH)₂).

159. Способ согласно варианту осуществления 157 или 158, где по меньшей мере один растворитель выбран из этанола (EtOH), метанола (MeOH), этиленгликоля, диэтиленгликоля и воды.

160. Способ согласно любому из вариантов осуществления 156-159, где соединение **11**:



11,

или его соль получают путем превращения соединения **12**:



12,

или его соли в соединение **11** или его соль.

161. Способ согласно варианту осуществления 160, где превращение соединения **12** или его соли в соединение **11** или его соль проводят в присутствии источника цианида.

162. Способ согласно варианту осуществления 161, где источник цианида представляет собой цианид натрия (NaCN).

163. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160 или 162, где соединение **12**:



12,

или его соль получают путем превращения соединения **13**:



13,

или его соли в соединение **12** или его соль.

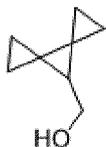
164. Способ согласно варианту осуществления 163, где превращение соединения **13** или его соли в соединение **12** или его соль проводят в присутствии фосфина, источника брома и по меньшей мере одного шестнадцатого основания.

165. Способ согласно варианту осуществления 164, где фосфин представляет собой трифенилфосфин (PPh_3).

166. Способ согласно варианту осуществления 164 или 165, где источник брома представляет собой молекулярный бром (Br_2).

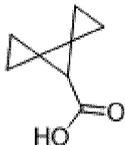
167. Способ согласно любому из вариантов осуществления 164-166, где по меньшей мере одно шестнадцатое основание представляет собой пиридин.

168. Способ согласно любому из вариантов осуществления 163-167, где соединение **13**:



13,

или его соль получают путем превращения соединения **14**:



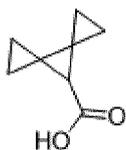
14,

или его соли в соединение **13** или его соль.

169. Способ согласно варианту осуществления 168, где превращение соединения **14** или его соли в соединение **13** или его соль проводят в присутствии восстанавливающего средства.

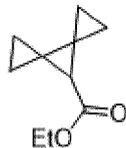
170. Способ согласно варианту осуществления 169, где восстанавливающее средство выбран из алюмогидрида лития (LiAlH_4), трифторида бора/борогидрида натрия ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$), борана (BH_3) и комплексов на основе борана, таких как борандиметилсульфид (BH_3SMe_2) и боран-тетрагидрофуран ($\text{BH}_3\text{-THF}$), Vitride (бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия), борогидрида цинка ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) и диизобутилалюмогидрида (DIBAL-H).

171. Способ согласно любому из вариантов осуществления 168-170, где соединение **14**:



14,

или его соль получают путем превращения соединения **15**:

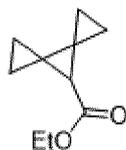


15,

или его соли в соединение **14** или его соль.

172. Способ согласно варианту осуществления 171, где превращение соединения **15** или его соли в соединение **14** или его соль проводят в присутствии гидроксида натрия (NaOH) в метаноле (MeOH).

173. Способ согласно варианту осуществления 171 или 172, где соединение **15**:



15,

или его соль получают путем превращения соединения **16**:



16,

или его соли в соединение **15** или его соль.

174. Способ согласно варианту осуществления 173, где превращение соединения **16** или его соли в соединение **15** или его соль проводят в присутствии этил-2-диазоацетата и металлического катализатора.

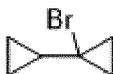
175. Способ согласно варианту осуществления 174, где металлический катализатор представляет собой димер ацетата родия(II) ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) или трифлат меди ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$).

176. Способ согласно любому из вариантов осуществления 173-175, где соединение **16**:



16,

или его соль получают путем превращения соединения **17**:



17,

или его соли в соединение **16** или его соль.

177. Способ согласно варианту осуществления 176, где превращение соединения **17** или его соли в соединение **16** или его соль проводят в присутствии по меньшей мере одного

семнадцатого основания.

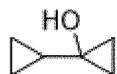
178. Способ согласно варианту осуществления 177, где по меньшей мере одно семнадцатое основание представляет собой *трет*-бутоксид калия (KO*t*-Bu).

179. Способ согласно любому из вариантов осуществления 176-178, где соединение **17**:



17,

или его соль получают путем превращения соединения **18**:



18,

или его соли в соединение **17** или его соль.

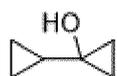
180. Способ согласно варианту осуществления 179, где объединение соединения **18** или его соли с соединением **17** или его солью проводят в присутствии фосфина, источника брома и по меньшей мере одного восемнадцатого основания.

181. Способ согласно варианту осуществления 180, где фосфин представляет собой трифенилфосфин (PPh₃).

182. Способ согласно варианту осуществления 180 или 181, где источник брома представляет собой молекулярный бром (Br₂).

183. Способ согласно любому из вариантов осуществления 180-182, где по меньшей мере одно восемнадцатое основание представляет собой пиридин.

184. Способ согласно любому из вариантов осуществления 179-183, где соединение **18**:



18,

или его соль получают путем превращения соединения **19**:

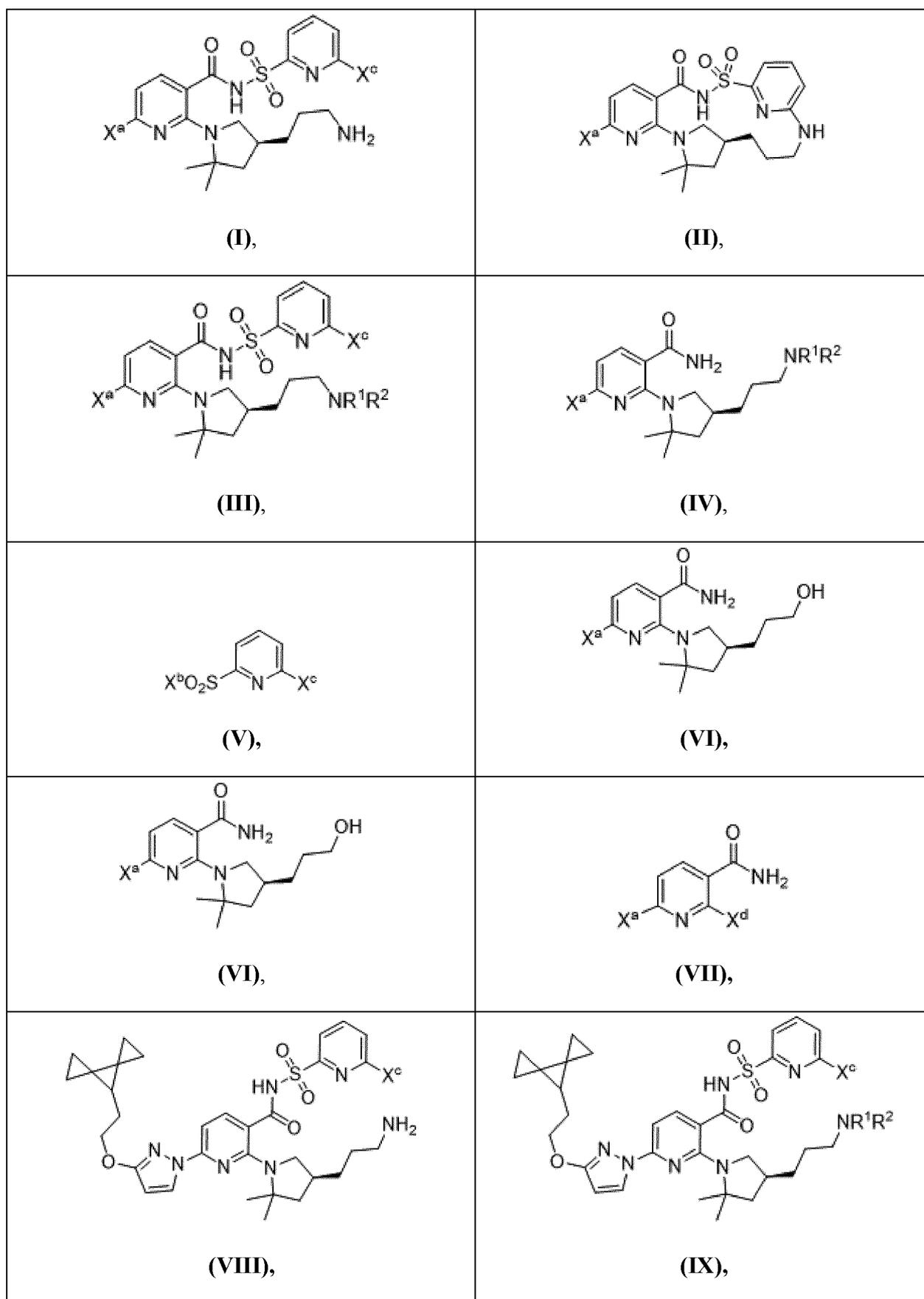


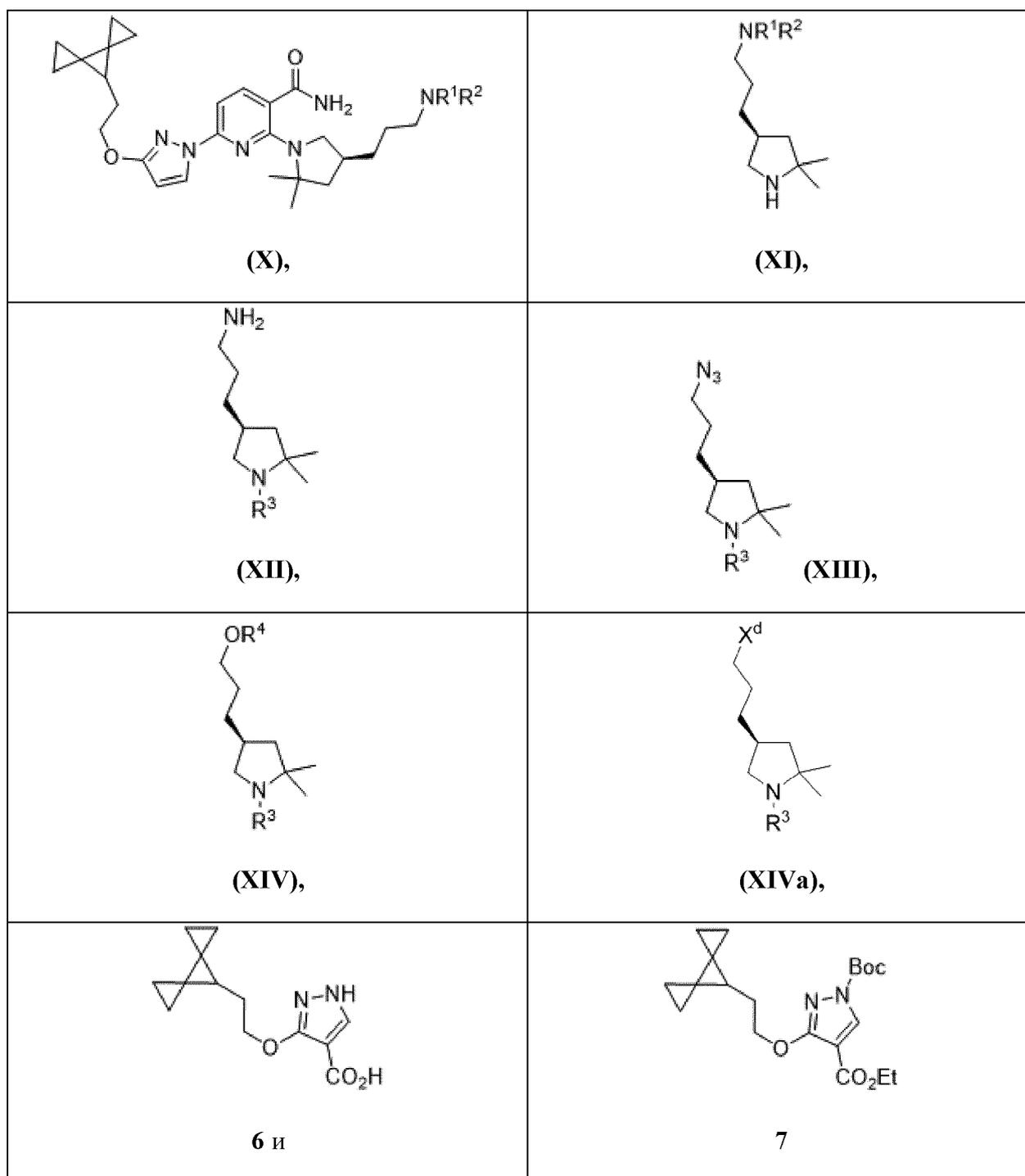
19,

или его соли в соединение **18** или его соль.

185. Способ согласно варианту осуществления 184, где превращение соединения **19** или его соли в соединение **18** или его соль проводят в присутствии этилмагнийброма (EtMgBr) и изопророксида титана (IV) (Ti(O*i*-Pr)₄).

186. Соединение, выбранное из:



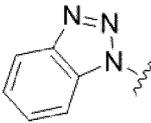
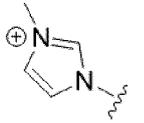


или их солей,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;

X^b выбран из Cl, F, -OC₆F₅,  и  ;

X^c выбран из F, Cl, Br и I;

X^d выбран из F, Cl, Br и I;

R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^4 представляет собой $-SO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

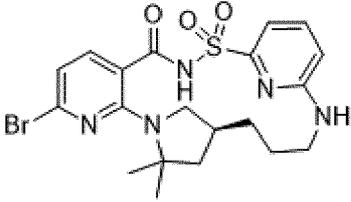
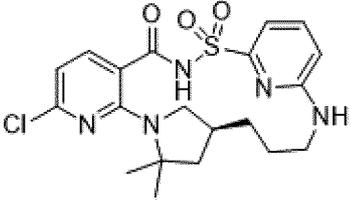
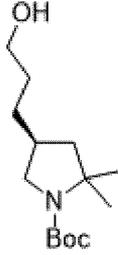
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где соединение не представляет собой:

 <p style="text-align: center;">40,</p>	 <p style="text-align: center;">41,</p>
 <p style="text-align: center;">2,</p>	 <p style="text-align: center;">42,</p>
 <p style="text-align: center;">43 или</p>	 <p style="text-align: center;">44</p>

или их соль.

187. Соединение согласно варианту осуществления 186, где каждая одновалентная защитная группа для азота независимо выбрана из *трет*-бутилоксикарбонила (Boc), бензила (Bn), тетрагидропиридила (THP), 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), бензилоксикарбонила (Cbz), формила, ацетила (Ac), трифторацетила (TFA), тритила (Tr) и *пара*-толуолсульфонила (Ts).

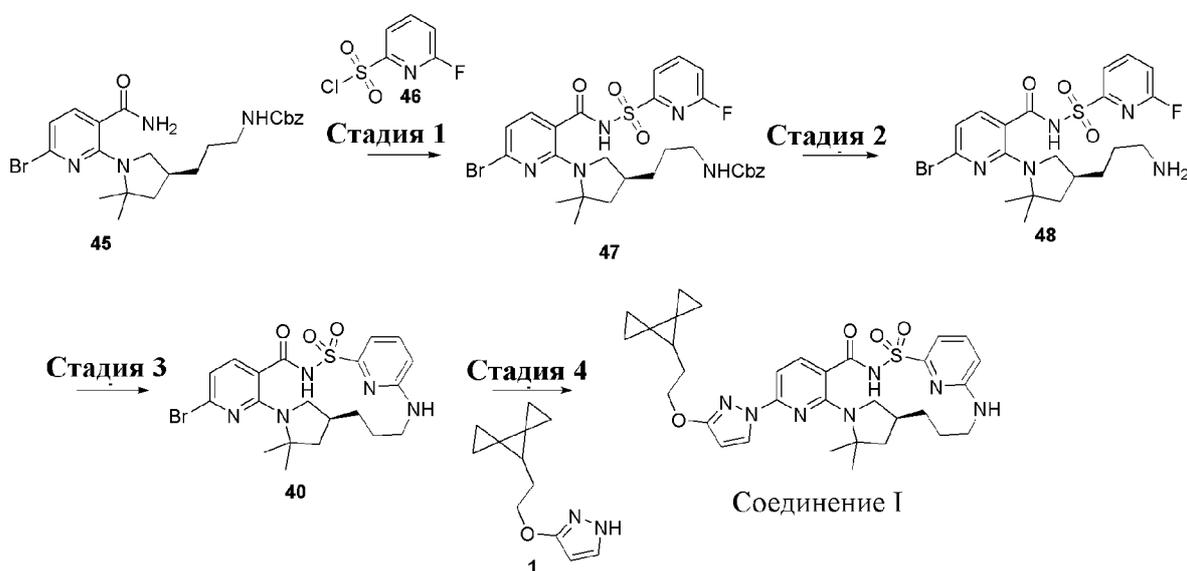
188. Соединение согласно варианту осуществления 186, где R^1 и R^2 вместе с

атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота, выбранную из бензилидена, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликололамина, *N*-дитиасукцинимида, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола (BIPSOP), *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилазоиндолина (Benzostabase, BSB), *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного 1,3-дибензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона и 1,3,5-диоксазина.

Общие схемы синтеза

[00227] Соединение **I** можно синтезировать в соответствии со схемой 1.

Схема 1. Синтез соединения **I**



[00228] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на способ, предусматривающий одну или более из следующих стадий:

- 1) объединения соединения **45** с соединением **46** с получением соединения **47**;
- 2) превращения соединения **47** в соединение **48**;
- 3) превращения соединения **48** в соединение **40** и
- 4) объединения соединения **40** с соединением **1** с получением соединения **I**.

[00229] В некоторых вариантах осуществления соединение **45** объединяют с соединением **46** в присутствии алкоксидного основания с получением соединения **47**.

[00230] В некоторых вариантах осуществления соединение **47** превращают в соединение **48** в присутствии кислоты.

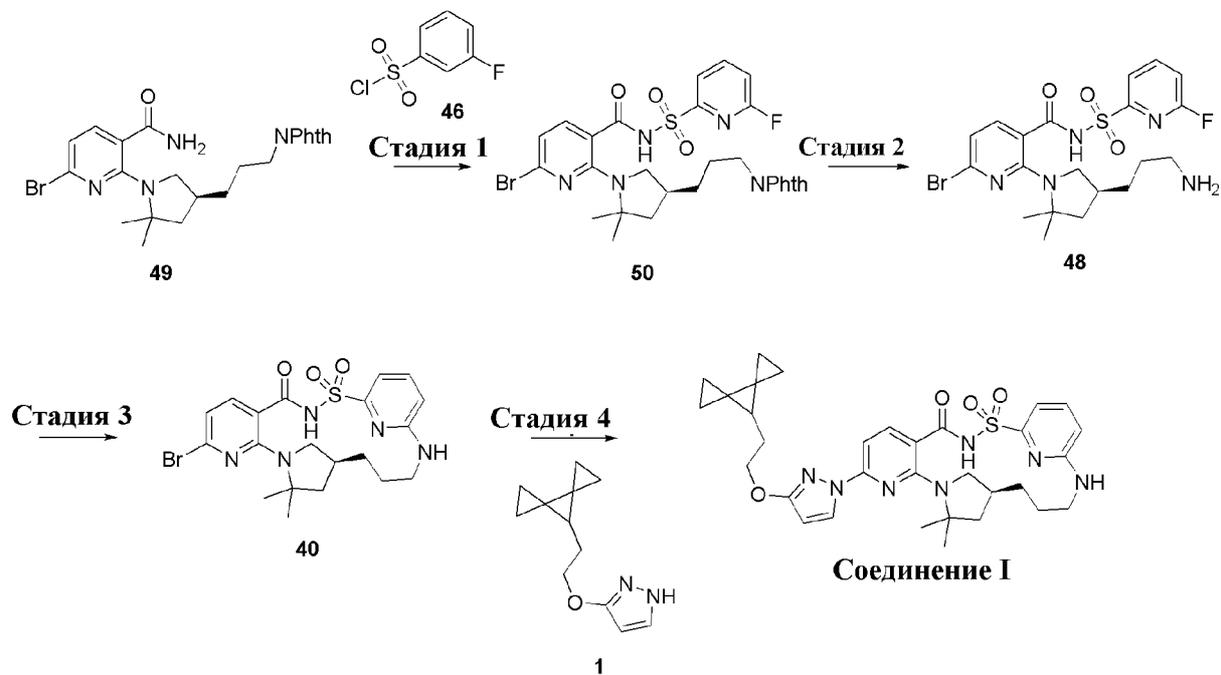
[00231] В некоторых вариантах осуществления соединение **48** превращают в соединение **40** в присутствии основания.

[00232] В некоторых вариантах осуществления соединение **40** объединяют с соединением **1** в присутствии основания и необязательно металлического катализатора с получением соединения **I**.

[00233] В некоторых вариантах осуществления соединение **40** объединяют с соединением **1** в присутствии медного катализатора с получением соединения **I**.

[00234] Соединение **I** можно также синтезировать в соответствии со схемой 2.

Схема 2. Альтернативный синтез соединения **I**



[00235] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на способ, предусматривающий одну или более из следующих стадий:

- 1) объединения соединения **49** с соединением **46** в присутствии алкоксидного основания с получением соединения **50**;
- 2) превращения соединения **50** в соединение **48**;
- 3) превращения соединения **48** в соединение **40** и
- 4) объединения соединения **40** с соединением **1** с получением соединения **I**.

[00236] В некоторых вариантах осуществления соединение **49** объединяют с соединением **46** в присутствии алкоксидного основания с получением соединения **50**.

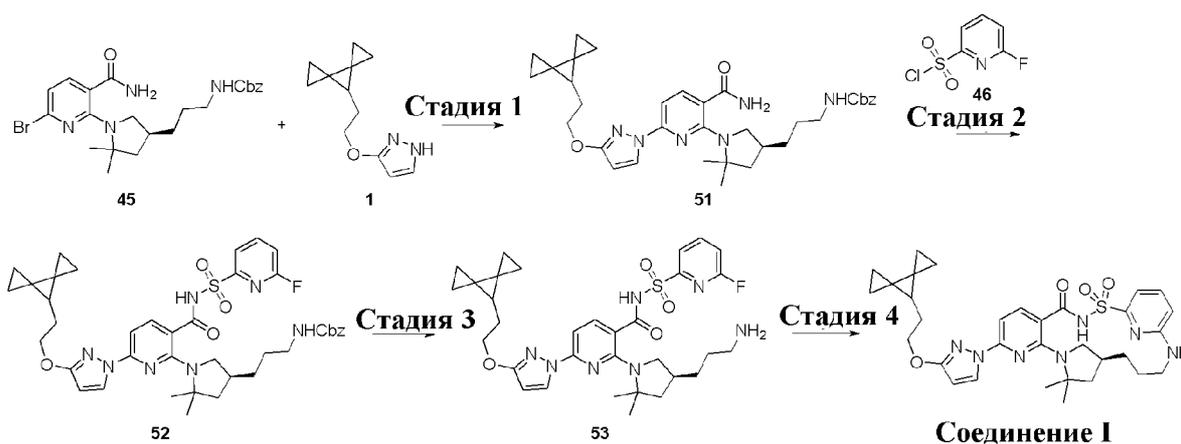
[00237] В некоторых вариантах осуществления соединение **50** превращают в соединение **48** в присутствии водного основания.

[00238] В некоторых вариантах осуществления соединение **48** превращают в соединение **40** в присутствии основания.

[00239] В некоторых вариантах осуществления соединение **40** объединяют с соединением **1** в присутствии основания и необязательно по меньшей мере одного металлического катализатора с получением соединения **I**.

[00240] Соединение **I** можно также синтезировать в соответствии со схемой 3.

Схема 3. Альтернативный синтез соединения I



[00241] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на способ, предусматривающий одну или более из следующих стадий:

- 1) объединения соединения 45 с соединением 1 с получением соединения 51;
- 2) объединения соединения 51 с соединением 46 с получением соединения 52;
- 3) превращения соединения 52 в соединение 53 и
- 4) превращения соединения 53 в соединение I.

[00242] В некоторых вариантах осуществления соединение 45 объединяют с соединением 1 в присутствии основания и необязательно по меньшей мере одного металлического катализатора с получением соединения 51.

[00243] В некоторых вариантах осуществления соединение 51 объединяют с соединением 46 в присутствии алкоксидного основания с получением соединения 52.

[00244] В некоторых вариантах осуществления соединение 52 превращают в соединение 53 в присутствии кислоты.

[00245] В некоторых вариантах осуществления соединение 52 превращают в соединение 53 в присутствии палладия на угле.

[00246] В некоторых вариантах осуществления соединение 53 превращают в соединение I в присутствии основания и необязательно металлического катализатора.

[00247] Соединение I получали в соответствии с общими схемами синтеза и примерами синтеза, раскрытыми в данном документе.

[00248] Для возможности более полного понимания настоящего изобретения, описанного в данном документе, изложены следующие общие экспериментальные процедуры и примеры. Следует понимать, что эти процедуры и примеры предназначены только для иллюстративных целей и их не следует истолковывать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Общие процедуры экспериментов

[00249] Определения для некоторых сокращений, используемых в примерах ниже, обобщены ниже.

Сокращение	Химическое название

Al_2O_3	оксид алюминия; глинозем
<i>t</i> -AmOK	2-метил-2-бутоксид калия; <i>трет</i> -амилат калия; <i>трет</i> -амоксид калия
<i>t</i> -AmOLi	2-метил-2-бутоксид лития; <i>трет</i> -амилат лития; <i>трет</i> -амоксид лития
<i>t</i> -AmONa	2-метил-2-бутоксид натрия; <i>трет</i> -амилат натрия; <i>трет</i> -амоксид натрия
$\text{Ba}(\text{OH})_2$	гидроксид бария
BH_3	боран
BH_3SMe_2	борандиметилсульфид
$\text{BH}_3\text{-THF}$	боран-тетрагидрофуран
Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
$\text{Вос}_2\text{O}$	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат; Вос-ангидрид
Br_2	бром
Bu_3N	трибутиламин
<i>n</i> $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{I}$	тетра- <i>n</i> -бутиламмоний
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
<i>t</i> -BuXPhos	2-ди-<i>трет</i>-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
<i>t</i> -BuXPhos Pd G3	метансульфонат [(2-ди-<i>трет</i>-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
Cbz	бензилоксикарбонил
Cbz-Cl	бензилхлорформиат
Cs_2CO_3	карбонат цезия
CsF	фторид цезия
CuBr	бромид меди
CuI	йодид меди
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	трифлат меди(II)

CDI	1,1-карбонилдиимидазол
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DBN	1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен
DCM	дихлорметан; метиленхлорид
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIEA (DIPEA)	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMA	<i>N, N</i> -диметилацетамид
DMCHDA	<i>N, N</i> -диметилциклогексан-1,2-диамин
DMF	<i>N, N</i> -диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
EtMgBr	бромид этилмагния
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
H ₂	газообразный водород
H ₂ O	вода
HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида
HCl	хлористоводородная кислота
HCO ₂ H	муравьиная кислота
H ₃ PO ₄	фосфорная кислота
In(OTf) ₃	трифлат индия(III)
InCl ₃	хлорид индия(III)
IPA	изопропанол
IPAc	изопропилацетат
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KHCO ₃	бикарбонат калия

K_2HPO_4	двухосновный фосфат калия
KOt-Bu	<i>трет</i> -бутоксид калия
KOH	гидроксид калия
K_3PO_4	фосфат калия
$LiAlH_4$	алюмогидрид лития
Li_2CO_3	карбонат лития
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeCN (CH_3CN)	ацетонитрил
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
$MgCl_2$	хлорид магния
MTBD	7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен
MsCl	метансульфонилхлорид; мезилхлорид
MsOH	метансульфоновая кислота
NaCN	цианид натрия
Na_2CO_3	карбонат натрия
NaN	гидрид натрия
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
NaN_3	азид натрия
NaOH	гидроксид натрия
$NiCl_2$	хлорид никеля(II)
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон
NsCl	4-нитробензолсульфонилхлорид; нозилхлорид
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
<i>n</i> -Oct ₄ NH ₄ Br	бромид тетра- <i>n</i> -октиламмония

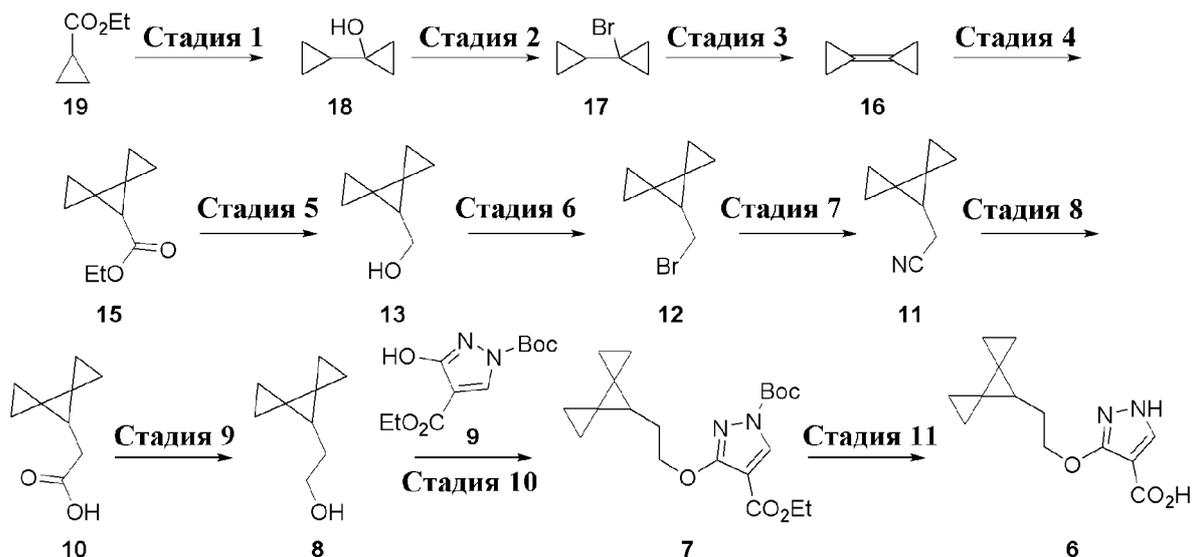
Pd/Al ₂ O ₃	палладий на глиноземе
Pd/C	палладий на угле
PdCl ₂	хлорид палладия(II)
Pd ₂ (dba) ₃	бис(дибензилиденацетон)палладия(0)
Phth	<i>N</i> -фталимид
PPh ₃	трифенилфосфин
Pt/C	платина на угле
PtO ₂	диоксид платины, катализатор Адамса
Raney Ni (Ra-Ni)	никель Ренея
Rh ₂ (OAc) ₄	димер ацетата родия(II); тетраацетат диродия
SiO ₂	диоксид кремния; кремнезем
SMB	хроматография псевдодвижущегося слоя
TEA (Et ₃ N)	триэтиламин
THF	тетрагидрофуран
Ti(<i>i</i> -PrO) ₄	изопропоксид титана(IV)
TsCl	<i>para</i> -толуолсульфонилхлорид; тозилхлорид
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -толуолсульфоновая кислота; тозилловая кислота
ZnCl ₂	хлорид цинка
Zn(BH ₄) ₂	борогидрид цинка

[00250] Если не указано иное, реагенты и исходные материалы получали из коммерческих источников и использовали без очистки.

Примеры синтеза

[00251] Если название соединения противоречит структуре соединения где-либо в настоящей заявке, структура замещает название и считается определяющей.

Пример 1. Синтез 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (6)



Стадия 1. Синтез [1,1'-би(циклопропан)]-1-ола (18)



[00252] Раствор метилциклопропанкарбоксилата (109 г, 1,09 моль) в 2-МеТНФ (1,31 л) и изопропоксид титана(IV) (71 мл, 240,6 ммоль) перемешивали в колбе Мортонa, затем охлаждали до 18°C. Добавляли по каплям бромид этилмагния (753 мл 3 М раствора, 2,259 моль) на протяжении 2 ч с контролем температуры от 15 до 20°C. Смесь перемешивали в течение еще 2 ч, затем охлаждали до 5°C и гасили с помощью добавляемого по каплям (медленно) холодного (~5-10°C) раствора NaHSO₄ (1,31 л раствора с концентрацией 20% вес/объем, 2,182 моль), в то же время поддерживая температуру ниже 10°C. Органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали с помощью гексанов (500 мл). Водную фазу отбрасывали. Органические фазы объединяли, промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ (200 мл раствора с концентрацией 10% вес/объем, 238 ммоль), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали (30°C/~40 мм рт. ст.) с получением 108,6 г [1,1'-би(циклопропан)]-1-ола в виде бледно-желтой жидкости. Образец содержал ~8 вес. % 2-МеТНФ и 2 вес. % iPrOH согласно ¹H ЯМР, то есть выход требуемого продукта с поправкой составил 91%.

[00253] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,99 (s, 1H), 1,35 (tt, J=8,2, 5,1 Гц, 1H), 1,22 (dd, J=9,0, 6,1 Гц, 1H), 0,70-0,65 (m, 2H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,43-0,38 (m, 2H), 0,21-0,15 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез 1-бром-1,1'-би(циклопропана) (17)



[00254] Раствор Ph₃P (216 г, 824 ммоль) в CH₂Cl₂ (770 мл) охлаждали до -10°C. Раствор Br₂ (132 г, 42,6 мл, 824 ммоль) в CH₂Cl₂ (154 мл) добавляли на протяжении 15 мин. Смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин, затем охлаждали дополнительно до -20°C при добавлении пиридина (6,21 г, 6,35 мл, 78,5 ммоль). Добавляли по каплям

раствор [1,1'-би(циклопропан)]-1-ола (77,0 г, 785 ммоль), пиридина (65,2 г, 66,7 мл, 824 ммоль) и DCM (385 мл), в то же время поддерживая температуру от приблизительно -15 до -20°C. Смесь перемешивали при температуре от -20 до -10°C в течение 45 мин, затем нагревали до температуры возврата флегмы (42°C) до тех пор, пока реакция не завершалась (~1 ч). Смесь охлаждали до температура окружающей среды и концентрировали с удалением большей части растворителя. Смесь суспендировали в гексанах (1 л), оставляли отстояться на протяжении ночи, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью гексанов (2×500 мл). Затем объединенный фильтрат и смывы промывали водн. раствором HCl (392 мл 1 М раствора, 392 ммоль), затем водой (200 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 82,2 г (выход 65%) 1-бром-1,1'-би(циклопропана) в виде желтой жидкости.

[00255] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,30 (s, 1H), 1,61 (tt, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 2H), 0,67-0,51 (m, 2H), 0,35-0,21 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез 1,1'-би(циклопропилидена) (16)



[00256] Раствор *t*-BuOK (62,7 г, 559 ммоль) в DMSO (225 мл) перемешивали при температуре окружающей среды. Затем добавляли по каплям раствор неочищенного 1-бром-1-циклопропил-циклопропана (75,0 г, 465,7 ммоль) в DMSO (150 мл), в то же время поддерживая температуру от 10 до 25°C с помощью бани с ледяной водой. Спустя 1 ч добавление завершали и смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Спустя 20 мин ¹H ЯМР показал, что реакционная смесь была практически чистой и реакция почти завершилась.

[00257] После перемешивания на протяжении ночи продукт выделяли с помощью вакуумной перегонки из колбы в колбу с конденсатором при -5°C и ресивером в бане со льдом/*i*-PrOH. Вакуум вводили медленно от 100 до 40 мм рт. ст. Внешнюю температуру чаши повышали от 70 до 80°C. Дистиллят медленно собирали (температура в верхней части 20-30°C) в ресивер с получением 40,8 г бесцветной жидкости, которая представляла собой смесь требуемого продукта, *t*-BuOH и небольшого количества DMSO (молярное соотношение 1,0:1,1:0,15).

[00258] Описанный выше продукт подвергали повторной перегонке с применением 14/20 6-дюймовой колонки Vigreux при атмосферном давлении в азотной среде. Конденсатор охлаждали до 2°C, а ресивер помещали в баню с ледяной водой. Собранный дистиллят (т. кип. 60-62°C) получали в виде 28,7 г бесцветной жидкости, которая снова представляла собой смесь требуемого продукта, *t*-BuOH и DMSO (молярное соотношение 1,0:1,8:0,15). Рассчитанный выход (¹H ЯМР) составил 10,0 г 1,1'-би(циклопропилидена).

[00259] Перегонку продолжали при пониженном давлении (50-30 мм рт. ст.), в то же время внешнюю температуру чаши повышали от температуры окружающей среды до 70°C. Дополнительный дистиллят собирали в охлажденный ресивер (лед/*i*-PrOH) со сбором дополнительных 6,9 г 1,1'-би(циклопропилидена), содержащего следовые количества *t*-

BuOH и DMSO, с получением общего выхода 16,9 г (45%).

[00260] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,19 (s, 8H).

Стадия 4. Синтез этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (15)



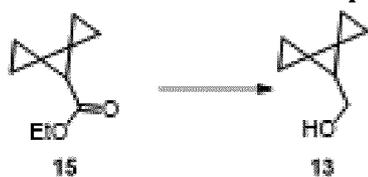
[00261] В продутый азотом реакционный сосуд с рубашкой объемом 1 л загружали $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ (14,43 г, 32,64 ммоль), 1,1'-би(циклопропилиден) (170 г, 2,122 моль) и DCM (377,7 мл). Рубашку охлаждали до 0°C (внутренняя температура $0,6^\circ\text{C}$). Для добавления этил-2-диазоацетата (411,6 г, 379,4 мл, 3,607 моль) со скоростью 0,08 мл/мин (4,8 мл/ч) использовали дозирующий насос. Спустя 68 ч (при добавлении 295 мл) добавление останавливали (общее количество добавленного этил-2-диазоацетата составило ~ 320 мл или 1,3 эквивалента). Темно-янтарную реакционную смесь нагревали до 20°C . Добавляли целит (29 г, 2 г/г катализатора) и реакционную смесь оставляли отстояться на протяжении ночи.

[00262] Порцию реакционной смеси фильтровали с применением набивочного слоя целита. Готовили набивочный слой SiO_2 с DCM (80 г). Оставшуюся непрофильрованную суспензию суспендировали с SiO_2 (40 г) и фильтровали с применением слоя SiO_2 под вакуумом. Колбу/слой промывали с помощью DCM (3×400 мл). Фильтрат, прошедший через целит, и фильтрат/смывы, прошедшие через SiO_2 , объединяли и концентрировали с получением 409 г (116%) темно-коричневой жидкости.

[00263] Слой SiO_2 (300 г) набивали с помощью гексанов. Концентрированный продукт, полученный выше, растворяли в гептане/гексанах (~ 300 мл). Полученный раствор загружали на набивочный слой SiO_2 с применением гексанов (400 мл). Колонку элюировали с помощью 10% EtOAc/гексанов со сбором ~ 400 мл фракций - элюирующий растворитель стал оранжевым (коричневая полоса оставалась на слое SiO_2): фракция 1 оранжевый цвет; фракция 2 желтый цвет; фракция 3 светло-желтый цвет; фракция 4 слегка окрашена в желтый цвет. Фракции 1-3 объединяли и концентрировали с получением 341,6 г этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (выход 97%) в виде оранжевой жидкости.

[00264] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,13 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,24 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08-0,94 (m, 4H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,78 (ddd, $J=8,3, 5,1, 3,6$ Гц, 2H).

Стадия 5. Синтез диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илметанола (13)



[00265] К взвеси LiAlH_4 (24 г, 616,0 ммоль) в THF (750 мл) медленно добавляли раствор этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (100 г, 601,6 ммоль) в THF (250 мл) и смесь медленно доходила до слабого возврата флегмы. Температуру реакционной смеси

контролировали с помощью ледяной бани и скорости добавления. Добавление заняло 90 мин и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь охлаждали с помощью ледяной бани и реакционную смесь гасили добавлением воды (24 мл, 1,332 моль) с последующим добавлением NaOH (24 мл 2 М раствора, 48,00 ммоль) и затем воды (72 мл, 3,997 моль). Взвесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Масло разбавляли с помощью 300 мл DCM и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илметанола (58,5 г, 78%) в виде светло-желтого масла.

[00266] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,71 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,71 (t, J=6,7 Гц, 1H), 1,51-1,39 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 4H), 0,71-0,61 (m, 2H), 0,61-0,49 (m, 2H).

Стадия 6. Синтез 7-(бромметил)диспиро[2.0.2⁴.1³]гептана (12)

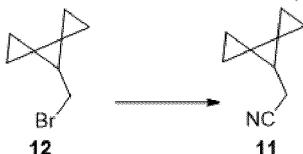


[00267] К раствору Ph₃P (98,5 г, 375,5 ммоль) в DCM (600 мл) при -15°C добавляли по каплям раствор Br₂ (59,6 г, 372,9 ммоль) в DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 15 мин, затем охлаждали до -30°C. К смеси добавляли по каплям раствор диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илметанола (43,2 г, 347,9 ммоль) и пиридина (30 мл, 370,9 ммоль) в DCM (100 мл) на протяжении 20 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -5°C, причем в это время анализа с помощью ¹H ЯМР показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* (35°C/200 мм рт. ст.) до тех пор, пока не оставалось примерно 100 мл взвеси. Взвесь разбавляли с помощью ~500 мл 10% Et₂O/гексана и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением большего количества осадка, который удаляли фильтрованием. Фильтрат снова концентрировали и взвесь разбавляли с помощью 250 мл 10% Et₂O/гексанов. Осадок удаляли фильтрованием и промывали с помощью 50 мл Et₂O. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 7-(бромметил)диспиро[2.0.2⁴.1³]гептана (65 г, 100%).

[00268] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,49 (d, J=7,5 Гц, 2H), 1,90 (t, J=7,5 Гц, 1H), 1,02-0,91 (m, 5H), 0,70 (ddd, J=9,2, 5,1, 4,0 Гц, 2H), 0,54 (dddd, J=8,6, 4,8, 3,7, 1,0 Гц, 2H).

[00269] Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7. Синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)ацетонитрила (11)

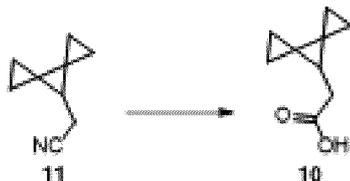


[00270] К раствору 7-(бромметил)диспиро[2.0.2⁴.1³]гептана (65 г, 347,5 ммоль) в DMSO (400 мл) добавляли NaCN (17,5 г, 357,1 ммоль). Красную смесь перемешивали при

температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в Na_2CO_3 (1000 мл) и экстрагировали три раза с помощью Et_2O (500 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (500 мл), солевым раствором (500 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)ацетонитрила (45,9 г, 99%) в виде темно-красного масла, которое содержало остаточные Et_2O и PPh_3O .

[00271] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,42 (d, J=6,6 Гц, 2H), 1,69 (t, J=6,6 Гц, 1H), 1,03-0,88 (m, 4H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,64-0,55 (m, 2H).

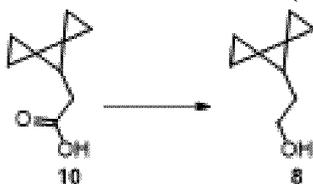
Стадия 8. Синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (10)



[00272] К раствору 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)ацетонитрила (45 г, 337,9 ммоль) в этаноле (300 мл) и воде (100 мл) добавляли NaOH (100 г раствора с концентрацией 50% вес/вес, 1,250 моль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Этанол удаляли *in vacuo* и оставшуюся водную фазу разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали два раза с помощью МТВЕ (400 мл). Водную фазу подкисляли с помощью 6 М HCl (220 мл, 1,320 моль) и темную смесь экстрагировали два раза с помощью МТВЕ (400 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (400 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (31,8 г, 62%) в виде темно-желтого твердого вещества, которое содержало МТВЕ и следовое количество PPh_3O .

[00273] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,44 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,67 (t, J=6,9 Гц, 1H), 0,91 (ddd, J=9,0, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,81 (dddd, J=8,9, 5,2, 4,0, 0,6 Гц, 2H), 0,68 (ddd, J=8,9, 5,2, 3,8 Гц, 2H), 0,55-0,45 (m, 2H).

Стадия 9. Синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этан-1-ола (8)

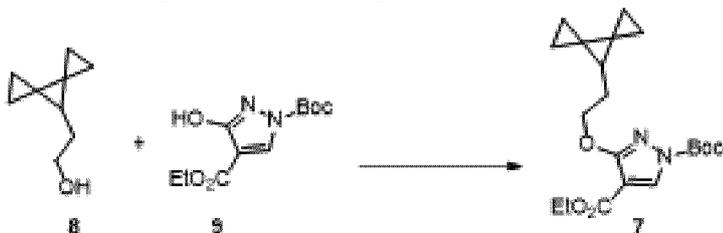


[00274] К раствору 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (28,4 г, 186,6 ммоль) в THF (320 мл) добавляли LiAlH_4 (8,2 г, 210,5 ммоль) (пеллеты). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч (¹H ЯМР показал завершение реакции). Реакционную смесь гасили аккуратным последовательным добавлением воды (8,2 мл, 455,2 ммоль), NaOH (8,2 мл раствора с концентрацией 15% вес/вес), затем воды (24,6 мл, 1,366 моль). К взвеси добавляли MgSO_4 и взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Светло-желтый осадок отфильтровывали с применением целита и промывали с помощью МТВЕ. Фильтрат

концентрировали *in vacuo* (35°C, 150 мм рт. ст.) с получением 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этан-1-ола (24,3 г, выход 94%) в виде желтого масла, которое содержало ~9% МТВЕ.

[00275] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,62 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,68 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,39 (t, J=6,6 Гц, 1H), 0,89-0,74 (m, 4H), 0,65 (ddd, J=8,0, 4,7, 3,5 Гц, 2H), 0,53-0,44 (m, 2H).

Стадия 10. Синтез 1-(*трет*-бутил)-4-этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (7)

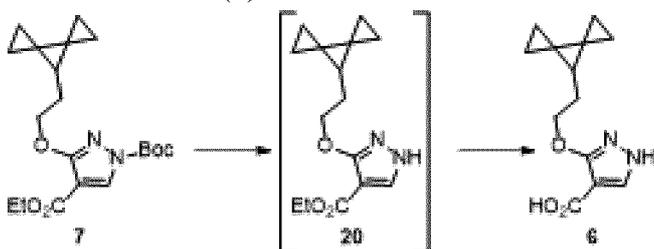


[00276] DIAD (490 мл, 2,49 моль, 1,15 экв.) добавляли к суспензии 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этан-1-ола (85 вес. %, 345 г, 2,17 моль, 1 экв.), 1-*трет*-бутил-4-этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (555,6 г, 2,17 моль, 1 экв.) и трифенилфосфина (654,6 г, 2,49 моль, 1,15 экв.) в толуоле (3 л). После перемешивания при 40°C на протяжении ночи реакционную смесь разбавляли гептаном (1,2 л) и охлаждали до 20°C на протяжении 60 мин, что обеспечивает выкристаллизацию основной массы комплекса трифенилфосфиноксида-DIAD. После достижения температуры окружающей среды смесь фильтровали и осадок промывали гептаном (1,5 л) и подвергали сушке с отсасыванием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(*трет*-бутил)-4-этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата в виде вязкого желтого масла (1,2 кг). Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии при элюировании с помощью 20% этилацетата в гексанах. Бесцветное масло разбавляли с помощью гептанов (200 мл) и перемешивали в течение ~30 мин при 0°C. Полученное белое твердое вещество фильтровали с получением 1-(*трет*-бутил)-4-этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (603,7 г, выход 74%, чистота >95%).

[00277] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 4.37-4.26 (m, 4H), 1.92 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.36 (t, 1H), 1.32 (t, J=4.2 Hz, 3H), 0.86-0.82 (m, 4H), 0.64-0.60 (m, 2H), 0.49-0.46 (m, 2H).

[00278] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=377,3 [M+H]⁺.

Стадия 11. Синтез 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (6)

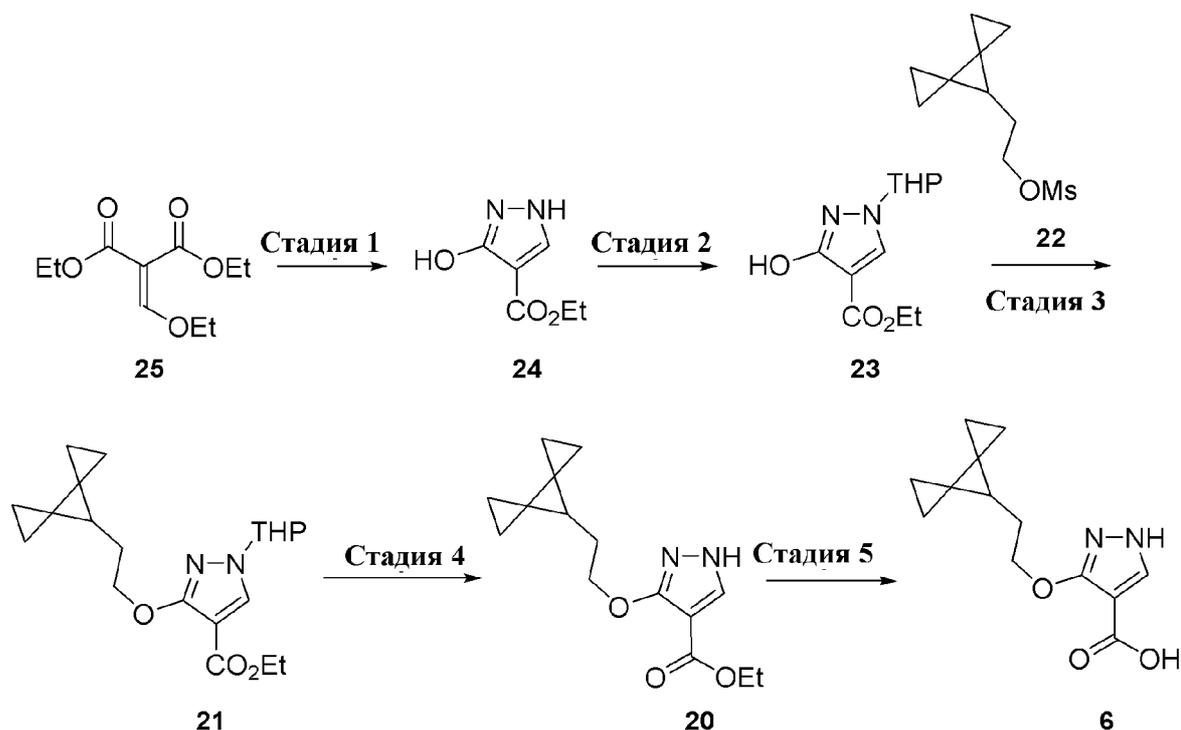


[00279] 45% раствор гидроксида калия в воде (760 мл, 8,8 моль, 10,0 экв.) добавляли порциями с поддержанием внутренней температуры при $<50^{\circ}\text{C}$ к нагретому раствору (40°C) 1-(*трет*-бутил)-4-этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (330 г, 877 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (1 л). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при 50°C , после чего LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части метанола. Полученный раствор разбавляли водой (1,65 л) и 2-МеТНФ (1 л). Слои энергично встряхивали и разделяли. Водный слой снова промывали с помощью 2-МеТНФ (660 мл). Водный слой охлаждали до 5°C и доводили до pH 1 с помощью добавляемого порциями 6М водного раствора HCl (2,24 л) при поддержании внутренней температуры от 10 до 30°C . Продукт начинал кристаллизироваться ближе к pH 7, и это сопровождалось сильным выделением газа. Полученную суспензию разбавляли с помощью 2-МеТНФ (2,7 л) и продукт оставляли растворяться в органическом слое. Перемешивание останавливали и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (660 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (660 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 50°C . Добавляли гептаны (2 л) и смесь частично концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части 2-МеТНФ. Смесь перемешивали и охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали гептанами (660 мл). Продукт сушили под вакуумом при 35°C на протяжении ночи с получением 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (200,2 г, выход 92%, чистота $>99\%$) в виде белого твердого вещества.

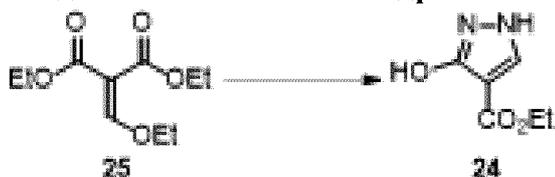
[00280] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 4.13 (t, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.74 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.41 (t, 1H), 0.83-0.77(m, 4H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H).

[00281] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=497,2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2. Альтернативный синтез 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (6)

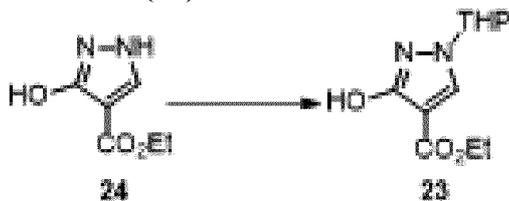


Стадия 1. Синтез этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (24)



[00282] Раствор гидрата гидразина с концентрацией 55% вес/вес (29 мл, 515 ммоль, 1,03 экв.) добавляли по каплям к раствору диэтил-2-(этоксиметил)пропандиоата (108 г, 500 ммоль, 1 экв.) в этаноле (0,45 л). Полученную смесь нагревали до температуры возврата флегмы в течение 20 ч, после чего HPLC показала завершение реакции. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь представляла собой взвесь. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали с помощью EtOH (2×100 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением 46 г (60%) этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества.

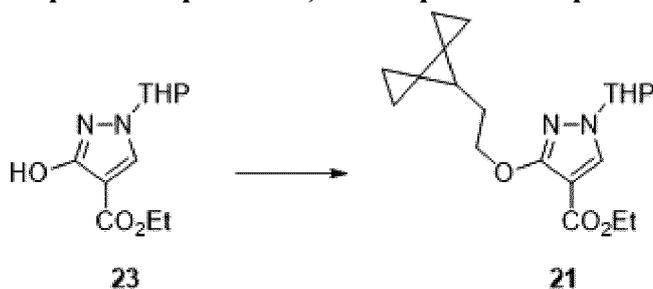
Стадия 2. Синтез этил-3-гидрокси-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (23)



[00283] 2,3-Дигидропиран (18 мл, 197,2 ммоль, 1,03 экв.) добавляли к раствору этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (30 г, 192 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (180 мл) и полученную смесь охлаждали при 0°C. Гидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (1,26 г,

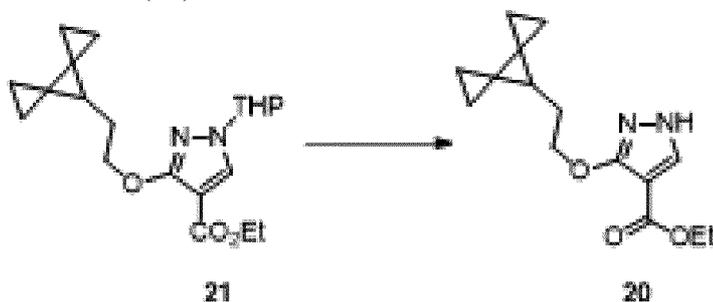
6,6 ммоль, 0,035 экв.) добавляли в виде твердого вещества одной порцией. Спустя 2 ч смесь оставляли нагреваться до 10°C. После 2 ч HPLC показала завершение превращения. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ацетонитрилом (2×35 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением этил-3-гидрокси-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (39,2 г, 85%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (21)



[00284] Смесь 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этилметансульфоната (9,2 г, 43,2 ммоль, 1,04 экв.) и этил-3-гидрокси-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 41,6 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (5,7 мл, 45,7 ммоль, 1,1 экв.) и смесь нагревали при 60°C. После нагревания в течение 12 ч HPLC показала завершение реакции. Добавляли 100 мл воды с последующим добавлением 75 мл этилацетата. Фазы разделяли и органический слой промывали с помощью 25 мл воды. Органический слой фильтровали, концентрировали и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (14,3 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

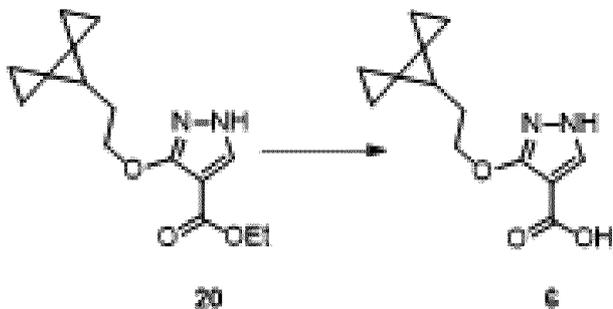
Стадия 4. Синтез этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (20)



[00285] Раствор этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (7,15 г, 19,7 ммоль, 1 экв.) в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (138 мл, 572 ммоль, 29 экв.) перемешивали при комнатной температуре. Осадок начал образовываться после приблизительно 30 минут перемешивания. Спустя 1 ч добавляли гептан (75 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном (2×10

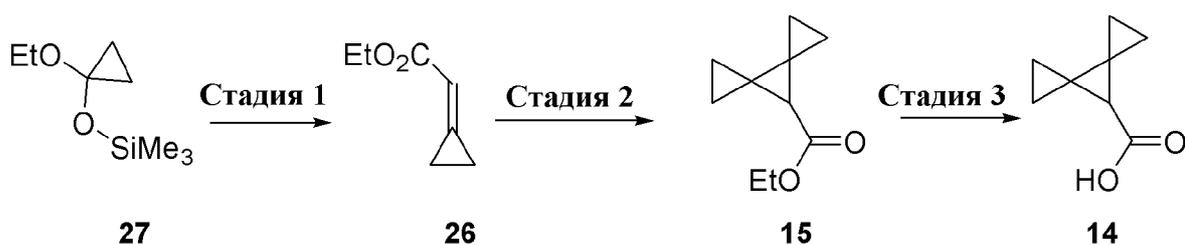
мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (4,03 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяли впоследствии.

Стадия 5. Синтез 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (6)

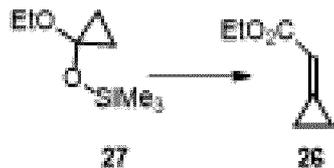


[00286] 45% водный раствор гидроксида калия (6 г, 106 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (4,03 г, 14,5 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (12 мл) и смесь перемешивали при 45°C в течение 20 ч. Добавляли воду (20 мл) и 2-метилтетрагидрофуран (18 мл) и слои разделяли. Водный слой промывали 2-метилтетрагидрофураном (8 мл) и доводили до pH 1 с помощью 6 н. HCl. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (35 мл) и слои разделяли. Водную фазу промывали 2-метилтетрагидрофураном (20 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (2,73 г, чистота 95,3%, выход 48% на протяжении 3 стадий из 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этилметансульфоната).

Пример 3. Альтернативный синтез диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоновой кислоты (14)



Стадия 1. Синтез этил-2-циклопропилиденацетата (26)



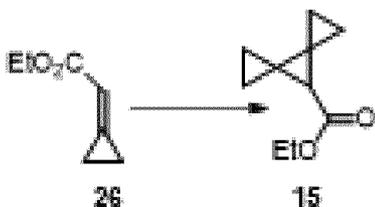
[00287] (1-Этоксциклопропокси)триметилсилан (200 г, 1147 ммоль, 1,1 экв.) вносили в круглодонную колбу объемом 3000 мл, оснащенную магнитной мешалкой. Затем добавляли метанол (600 мл) и полученный раствор перемешивали на протяжении ночи при

комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении (водяная баня при 25°C). Масло, которое осталось, растворяли в тетраэтиленгликольдиметилевоом эфире (700 мл) с помощью магнитной мешалки. Затем добавляли бензойную кислоту (28 г, 229 ммоль, 0,22 экв.) и полученную смесь нагревали до 100°C (нагревательный блок). Этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (360 г, 1033 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (550 мл) в капельной воронке объемом 1000 мл и добавляли по каплям в вышеуказанный раствор циклопропанона на протяжении периода времени 2 ч. После добавления кран капельной воронки закрывали для сбора конденсированного дихлорметана. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение еще одного часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь очищали с помощью фракционной перегонки при 0,54 мм рт. ст. между 83-100°C (температура охлаждения жидкости в конденсаторе составила -6°C, весь дистилят в данных условиях идентифицировали в качестве продукта) с получением общего количества неочищенного этил-2-циклопропилиденацетата (164,19 г, чистота согласно Q-NMR составила 61%). Неочищенный этил-2-циклопропилиденацетат растворяли в пентане (400 мл), промывали охлажденным на льду насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (водяная баня при 25°C) с получением этил-2-циклопропилиденацетата (92,52 г, чистота согласно Q-NMR составила 80%, выход 57%) в виде бесцветной жидкости.

[00288] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 5H).

[00289] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=125,8 [M] $^+$.

Стадия 2. Синтез этилдиспира[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (15)



[00290] Циклопропил(дифенил)сульфония (тетрафторборат) (95%, 265 г, 800 ммоль, 1,01 экв.) растворяли в отличном от безводного диметилсульфоксиде (4000 мл) в круглодонной колбе объемом 22 л, оснащенной верхнеприводной мешалкой. Воду комнатной температуры добавляли во вторичный контейнер. Добавляли этил-2-циклопропилиденацетат (чистота согласно Q-NMR составила 79%, 33,75 г; чистота согласно Q-NMR составила 80%, 92,52 г, 793 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением гидрата гидроксида цезия (содержащего приблизительно 10% H_2O , 133 г, 800 ммоль, 1,01 экв.) одной порцией. Через 120 мин во вторичный контейнер добавляли лед и реакционную смесь разбавляли охлажденным на льду метил-*трет*-бутиловым эфиром (8 л). Медленно добавляли охлажденный на льду насыщенный раствор хлорида аммония (6 л), в то же время поддерживая температуру ниже 25°C. Водный слой экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (4 л x 3) и объединенные органические слои сушили над сульфатом

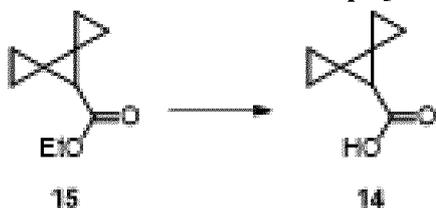
натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (водяная баня при 25°C) с получением общего количества неочищенного этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (316,67 г) в виде бледно-желтой жидкости.

[00291] Неочищенный этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилат с ~17% этил-2-циклопропилиденацетатом (68,17 г, ~170,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в отличном от безводного диметилсульфоксиде (300 мл) при комнатной температуре. Добавляли циклопропил(дифенил)сульфония (тетрафторборат) (95%, 19,2 г, 58 ммоль, 0,34 экв.) с последующим добавлением одной порцией гидрата гидроксида цезия (содержащего приблизительно 10% H₂O, 9,7 г, 58 ммоль, 0,34 экв.). Через 120 мин реакционную смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (800 мл). Слой DMSO отделяли и охлаждали до 0°C с помощью ледяной бани. Слой МТВЕ промывали насыщенным раствором хлорида аммония (650 мл). Данный водный слой отделяли и медленно добавляли к вышеуказанной смеси DMSO. Полученный водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (800 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (водяная баня при 25°C) с получением неочищенного этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата. Другую партию (204,51 г неочищенного этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата с применением ~17% этил-2-циклопропилиденацетата) данной реакционной смеси обрабатывали таким же образом и обе партии объединяли для очистки. Затем данную объединенную смесь очищали с помощью фракционной перегонки при 0,68 мм рт. ст. и температуре 68-120°C (температура охлаждения жидкости в конденсаторе составляла -6°C, весь дистиллят в данных условиях идентифицировали в качестве продукта) с получением неочищенного этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (83,32 г, чистота согласно Q-NMR составила 65%, выход 47%) в виде бесцветной жидкости.

[00292] ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,23 (t, J=1,8 Гц, 1H), 4,22 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 5H).

[00293] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=165,1 [M-H]⁺.

Стадия 3. Синтез диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоновой кислоты (14)



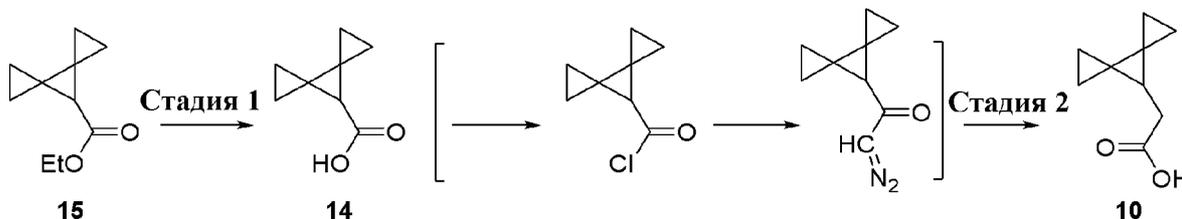
[00294] К неочищенной смеси этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (5,0 г, 30,0 ммоль, 1,0 экв.) и дифенилсульфида (6,24 г) в метаноле/THF (8:1, 126 мл) добавляли гидроксид лития (0,72 г, 30,0 ммоль, 1,0 экв.) и раствор гидроксида натрия (21,0 г, 525,0 ммоль, 17,5 экв.) в воде (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C на протяжении ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем остаток растворяли в воде (80 мл) и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (80 мл). pH водного слоя довели до 2 с применением 5 н. HCl (~110 мл). Осадок собирали фильтрованием с отсасыванием и

сушили до постоянной массы с получением диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоновой кислоты (2,98 г, выход 72%, чистота >95%) в виде белого твердого вещества.

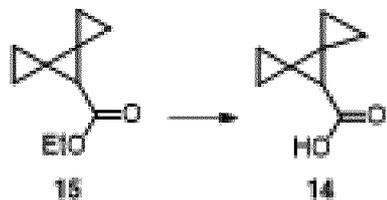
[00295] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (s, 1H), 1.11-1.02 (m, 4H), 0.90-0.80 (m, 4H).

[00296] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=137,0 [M-H]⁺.

Пример 4. Альтернативный синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (10)



Стадия 1. Синтез диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоновой кислоты (14)

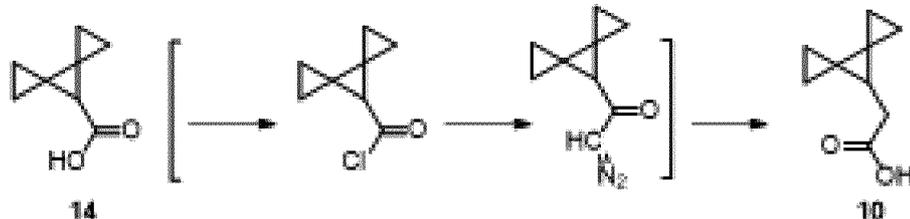


[00297] Гидроксид натрия (21,5 г, 542 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору этилдиспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоксилата (45,0 г, 271 ммоль, 1 экв.) в смеси метанола и воды при соотношении 4:1 (500 мл) и перемешивали при 55°C в течение 4 ч. LC-MS показала завершение реакции. Большую часть растворителей удаляли при пониженном давлении, затем остаток суспендировали в воде (100 мл) и рН доводили до 2 с применением 5 н. HCl. Осадок, который образовался, собирали фильтрованием с отсасыванием и сушили до постоянной массы с получением диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоновой кислоты (31 г, выход 85%, чистота >95%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[00298] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 1H), 1.05 (m, 4H), 0.88-0.96 (m, 4H).

[00299] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=136,9 [M-H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (10)

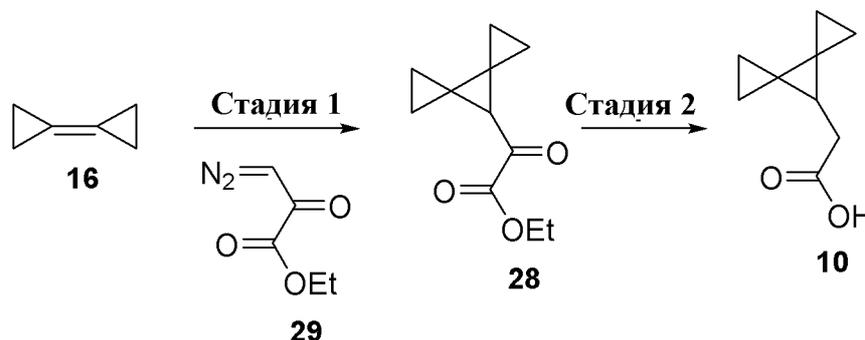


[00300] Тионилхлорид (176 мл, 2,4 моль, 9,6 экв.) добавляли к диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоновой кислоте (35 г, 251 ммоль, 1,0 экв.) и полученный раствор нагревали при 60°C в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×50 мл) до тех пор, пока не удалили весь тионилхлорид. Остаток разбавляли безводным ацетонитрилом (3 л).

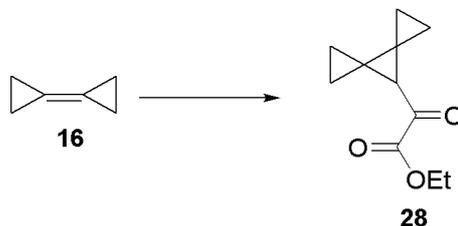
Триметилсилилдиазометан (2 М в гексанах, 190 мл, 380 ммоль, 1,5 экв.) добавляли на протяжении 5 мин. После перемешивания в течение 2 ч последовательно добавляли ацетат серебра (64 г, 380 ммоль, 1,5 экв.), триэтиламин (70 мл, 502 ммоль, 2,0 экв.) и воду (200 мл). После перемешивания на протяжении ночи реакционную смесь фильтровали через 2-дюймовую подушку из целита, которую ополаскивали ацетонитрилом (100 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ацетонитрила. Полученное полутвердое вещество разбавляли с помощью 1 н. HCl (300 мл) и дихлорметана (300 мл). Смесь снова фильтровали через целит (1-дюймовая подушка), который промывали дополнительным дихлорметаном (100 мл). Слои разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (28 г, выход 78%, чистота согласно GC-MS составила ~85%) в виде желтого твердого вещества (содержащего ~2,3% диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-карбоновой кислоты).

[00301] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 2.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.67 (t, J=6.9 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J=9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (dddd, J=8.9, 5.2, 4.0, 0.6 Hz, 2H), 0.68 (ddd, J=8.9, 5.2, 3.8 Hz, 2H), 0.55-0.45 (m, 2H).

Пример 5. Альтернативный синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (10)



Стадия 1. Синтез этил-2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)-2-оксоацетата (28)



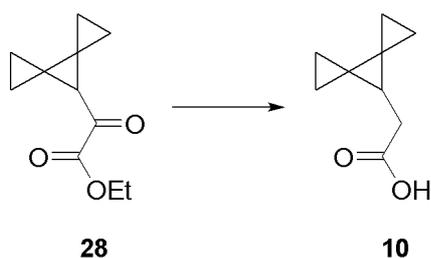
[00302] Раствор этил-3-диазо-2-оксопропионата (16,2 г, 125 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (~48 мл; общий объем раствора составил 60 мл) добавляли к суспензии димера октаноата родия (0,78 г, 1 ммоль, 0,016 экв.) и 1,1'-би(циклопропилидена) (5 г, 62,5 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C с помощью поршневого насоса при скорости 0,04 мл/мин на протяжении 24 ч, удерживая наконечник иглы ниже поверхности растворителя. Спустя 24 ч анализ ¹H ЯМР показал превращение 80% исходного материала

(в том числе ~10% побочных продуктов гомо-сочетания). Реакционную смесь оставляли нагреваться вплоть до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии при элюировании с помощью градиента 0-30% этилацетата в гептанах (RediSep 2×220 г) с получением этил-2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)-2-оксоацетата (7,1 г, выход 58%, чистота согласно ¹H ЯМР составила >95%) в виде светло-желтой жидкости.

[00303] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.92-0.80 (m, 4H).

[00304] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=195,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (10)

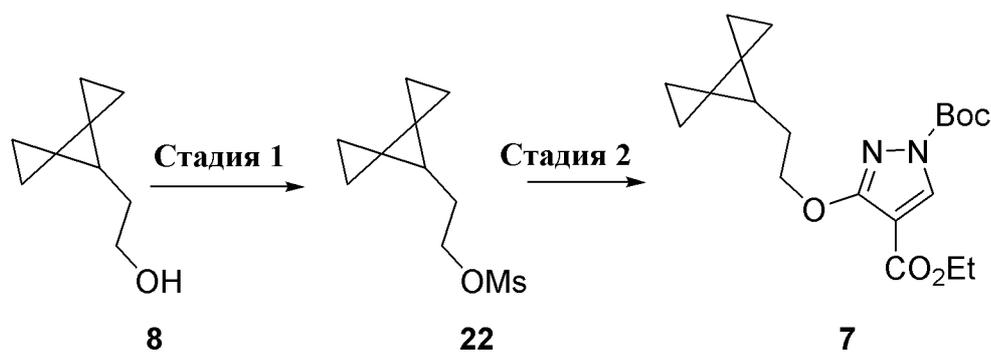


[00305] Этил-2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)-2-оксоацетат (5 г, 25,7 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям к раствору гидрата гидразина (50-60% в воде, 4,95 г, 77 ммоль, 3,0 экв.) и воде (5 мл) при -20°C. После добавления реакционная смесь превращалась в рыхлое твердое вещество. Смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 30 мин и нагревали до 80°C в течение 5 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли тремя частями гидроксид калия (3,6 г, 64,4 ммоль, 2,5 экв.), при этом реакционная смесь превращалась в раствор. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, после чего GC-MS показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (15 мл) и промывали диэтиловым эфиром (30 мл). pH водного слоя доводили до 1 с помощью концентрированной HCl (~6 мл). Водный слой экстрагировали с помощью толуола (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)уксусной кислоты (3,2 г, выход 82%, чистота согласно ¹H ЯМР и GC-MS составила ~94%) в виде светло-желтого твердого вещества.

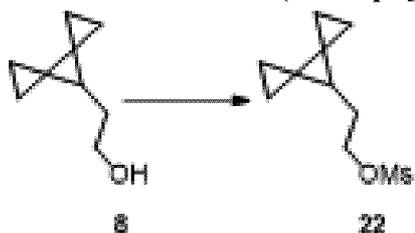
[00306] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 1.63 (t, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.52 (m, 2H).

[00307] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=151,1 [M-H]⁺.

Пример 6. Альтернативный синтез 1-(трет-бутил)-4-этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (7)

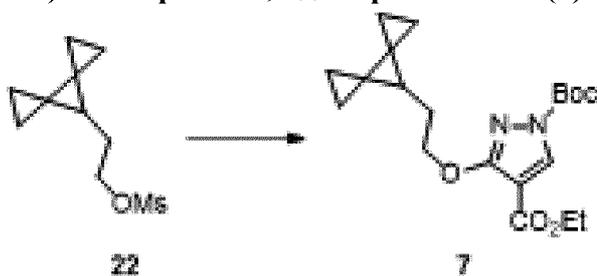


Стадия 1. Синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этилметансульфоната (22)



[00308] Смесь 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)-этан-1-ола (20 г, 144,6 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (26,1 мл, 185,8 ммоль; 1,28 экв.) в 2-МеТНФ (160 мл) охлаждали при 0°C. Добавляли по каплям раствор MsCl (15,1 мл, 193,7 ммоль; 1,34 экв.) в 2-МеТНФ (90 мл) на протяжении 1 ч, в то же время поддерживая температуру реакционной смеси при 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительного 1 ч. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили водой (80 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме с получением 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этилметансульфоната (33,1 г) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли впоследствии.

Стадия 2. Синтез 1-(*tert*-бутил)-4-этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (7)



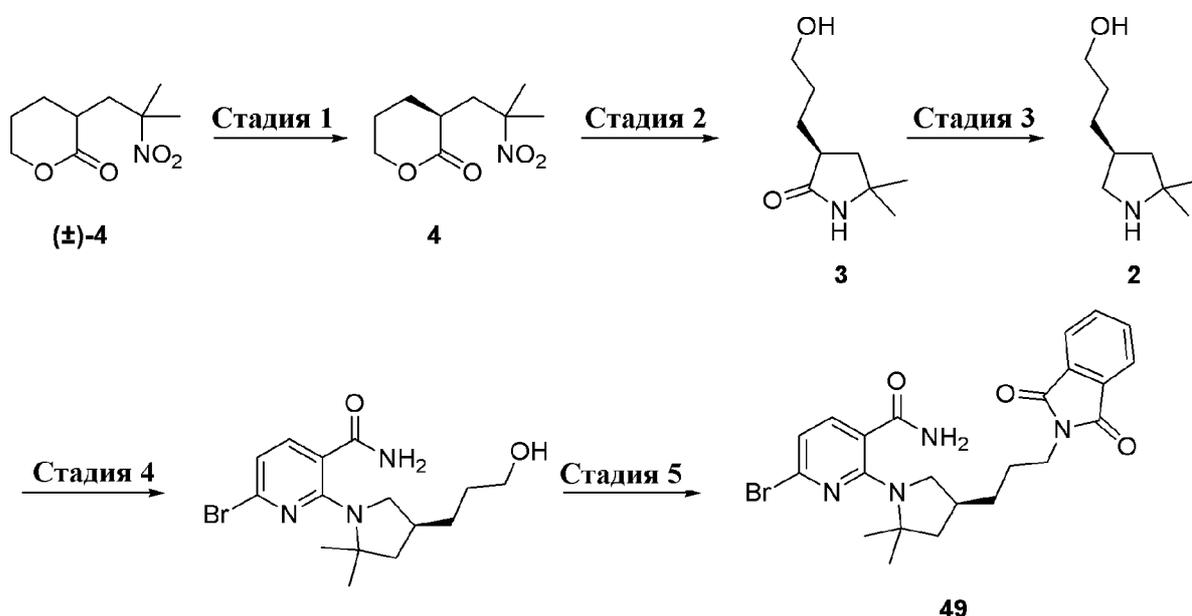
[00309] Смесь 1-*tert*-бутил-4-этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (38,7 г, 151,2 ммоль, 1 экв.), 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этилметансульфоната (33,1 г, 152,7 ммоль; 1,01 экв.) и Cs₂CO₃ (55,1 г, 169,3 ммоль; 1,12 экв.) в DMF (180 мл) нагревали при 50°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (360 мл) и 2-МеТНФ (360 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (2×150 мл). Объединенные органические слои

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью системы флеш-хроматографии при элюировании с помощью градиента 0-35% этилацетата в гептанах (RediSep 220 г) с получением соединения 1-(*трет*-бутил)-4-этил-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (34,3 г, выход 67% на протяжении 2 стадий из 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)-этан-1-ола, чистота 97%) в виде белого твердого вещества.

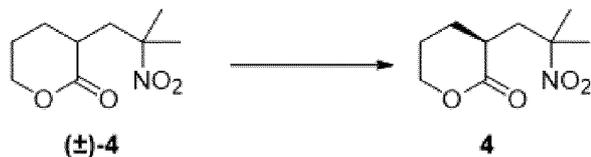
[00310] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 4.35 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.93 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.48 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.50-0.47 (m, 2H).

[00311] Масс-спектр (режим положительных ионов): масса/заряд=377,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7. Синтез (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида (49)



Стадия 1. Получение (*S*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-она (4)

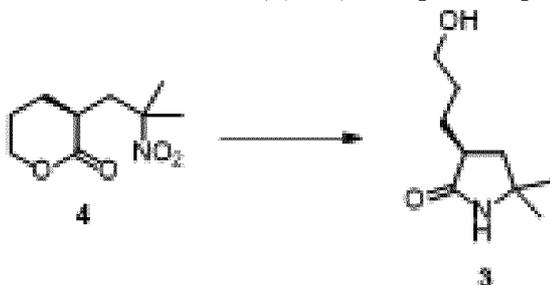


[00312] Рацемический 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-он растворяли из расчета 80 г/л +/- 8 г/л в MeOH/ACN при соотношении 70/30 объем/объем (целевая концентрация 80 +/- 2 г/л) и разделяли на Chiralpak AD 20 мкм в качестве неподвижной фазы с применением MeOH/ACN при соотношении 70/30 объем/объем в качестве подвижной фазы. (*S*)-3-(2-Метил-2-нитропропил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ону соответствует пик 2.

*Необязательная перекристаллизация (*S*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-она:* (*S*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-он (9,5 кг, 1,0 экв.)

перемешивали в изопропанол (76 л, 8 об.) затем нагревали до $>70^{\circ}\text{C}$ для растворения твердого вещества. Затем смесь охлаждали до 20°C на протяжении 4-5 ч, твердое вещество выделяли фильтрованием и осадок промывали изопропанолом (4,75 л, 0,5 об.) и сушили растягиванием. Материал сушили под вакуумом с получением (*S*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-она с извлечением $\sim 90\%$.

Стадия 2. Синтез (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (3)



[00313] Суспензию никеля Ренея 2400 (77 вес. %, 2,8 кг) оставляли осаждаться в течение 2 дней. Отстоявшуюся жидкость декантировали в отходы, а оставшийся катализатор загружали в реактор при помощи воды (2,6 кг), затем дегазировали с помощью N_2 . Во втором реакторе смесь (*S*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-она (13,9 кг) и EtOH (170,8 кг) нагревали до 30°C , затем дегазировали с помощью N_2 , затем переносили в реактор, содержащий никель Ренея. Перенос завершали при помощи ополаскивания EtOH (29,8 кг). Смесь продували три раза азотом и продували три раза водородом. Содержимое реактора нагревали до $60-65^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в атмосфере H_2 (4-8 фунтах/кв. дюйм) до завершения реакции (18 ч). Смесь охлаждали до $15-20^{\circ}\text{C}$, затем продували азотом три раза, затем фильтровали через подушку из целита (3,0 кг), увлажненного с помощью EtOH (3,2 кг). Реактор и осадок на целите промывали с помощью EtOH ($2 \times 14,0$ кг). Фильтрат перегоняли до конечного объема, составляющего примерно 25 л, затем нагревали до 45°C . Затем загружали МТВЕ (269,4 кг), поддерживая температуру $48-50^{\circ}\text{C}$, и затем перегоняли при давлении окружающей среды при $48-55^{\circ}\text{C}$ до конечного объема, составляющего примерно 30 л. Последовательно добавляли две дополнительные порции МТВЕ (269,4 кг, затем 187,4 кг), затем концентрировали до объема, составляющего примерно 30 л.

[00314] В содержимое реактора вводили в качестве затравки (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (70,1 г) при 40°C . Взвесь затравочных кристаллов охлаждали до 15°C на протяжении периода, составляющего 3,5 ч, затем перемешивали в течение 16,5 ч при $12-15^{\circ}\text{C}$, затем фильтровали. Затем реактор и осадок на фильтре промывали холодным (от -2 до -10°C) МТВЕ (2×10 кг). Осадок на фильтре сушили до постоянной массы, что дало (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (10,4 кг; 88%) в виде белого, кристаллического твердого вещества.

[00315] Перекристаллизация (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она: смесь (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (10,3 кг) и DCM (28,2 кг) перемешивали и нагревали до 25°C в течение 2 ч, затем переносили в другой реактор

через встроенный фильтр (45 мкм). Исходный реактор ополаскивали с помощью DCM (6,8 кг) при 21°C в течение 10 мин, затем переносили в реактор через встроенный фильтр. В раствор загружали МТВЕ (38,1 кг) при 25-30°C, затем смесь перегоняли на протяжении периода, составляющего 2,5 ч при 35-52°C при атмосферном давлении до конечного объема, составляющего примерно 30 л. В реактор загружали МТВЕ (38,2 кг) при 45-50°C. Полученную суспензию перегоняли на протяжении периода, составляющего 3,25 ч, при 49-55°C при атмосферном давлении до конечного объема, составляющего примерно 30 л. Содержимое реактора охлаждали до 21°C на протяжении периода, составляющего 2,5 ч, и перемешивали в течение 16 ч при 20°C. Суспензию фильтровали. Реактор и осадок на фильтре ополаскивали с помощью МТВЕ (7,7 кг, 0,0°C). Осадок на фильтре сушили на протяжении периода, составляющего 2 дня. Выход: 9,1 кг (88,3%) грязно-белого твердого вещества.

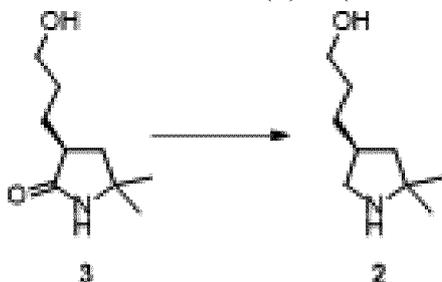
[00316] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.38 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.37 (qd, $J=9.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J=12.4, 8.6$ Hz, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.50-1.33 (m, 3H), 1.16 (d, $J=17.9$ Hz, 7H).

[00317] ESI-MS масса/заряд: рассчитанное значение 171,12593, установленное значение 172,0 $[\text{M}+1]^+$.

[00318] GC-MS: 100% (AUC).

[00319] Хиральная HPLC: 100% (AUC).

Стадия 3. Синтез (*S*)-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола (2)

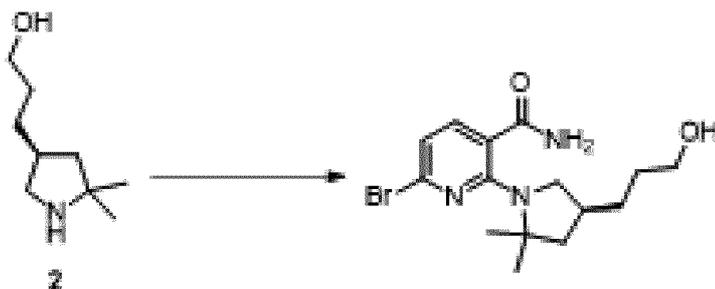


[00320] Пеллеты LiAlH_4 (332,5 г, 8,760 моль, 1,50 экв.) медленно добавляли в реактор с 2-МеТНФ (10,00 л, 10 об.) при 30-40°C. Затем смесь нагревали до 75°C. В отдельном реакторе получали и нагревали до 65°C смесь (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (1000 г, 5,840 моль, 1,00 экв.) и 2-МеТНФ (10,00 л, 10 об.), которую затем осторожно переносили на протяжении 2 ч в реактор, содержащий смесь LiAlH_4 . Смесь перемешивали при 70°C до завершения реакции (18-24 ч), затем охлаждали до 0-10°C. Затем осторожно добавляли воду (400,0 мл, 1 x LiAlH_4 по весу), при этом поддерживая температуру смеси при <30°C. Затем добавляли 15% водн. раствор NaOH (400,0 мл, 1 x LiAlH_4 по весу) с последующим добавлением воды (400,0 мл, 1 x LiAlH_4 по весу), в то же время поддерживая температуру смеси при <30°C. Затем полученную смесь нагревали до 60°C и выдерживали при данной температуре в течение по меньшей мере 30 мин. Смесь охлаждали до 20-30°C, затем добавляли целит (200 граммов, 20 вес. %). Затем смесь фильтровали через подушку из целита. Реактор и осадок на фильтре ополаскивали с

помощью 2-МеТНФ (4,0 л, 4,0 об.). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением пирролидинового соединения, (*S*)-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола (872 г; выход 94,95%), в виде прозрачного масла.

[00321] ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 3,36 (t, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,95 (dd, $J=10,6, 7,6$ Гц, 1H), 2,40 (dd, $J=10,6, 7,7$ Гц, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,69 (dd, $J=12,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,47-1,25 (m, 5H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез (*S*)-6-бром-2-(4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида

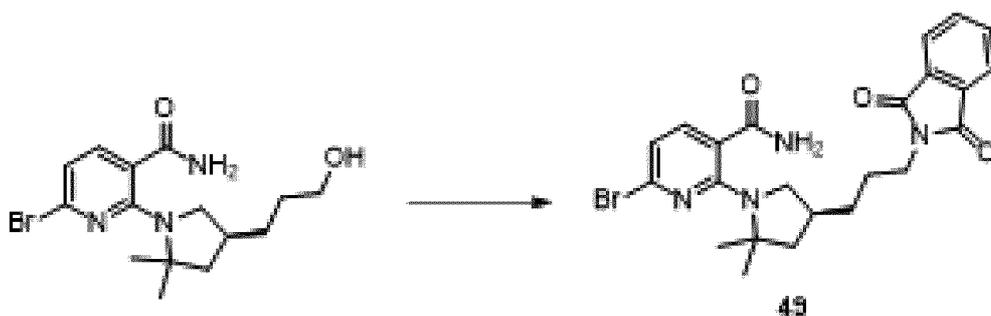


[00322] Смесь (*S*)-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола (2325 г, 14,8 моль) и 6-бром-2-фторпиридин-3-карбоксамида (3400 г, 15,5 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (23 л) перемешивали, затем добавляли карбонат калия (2650 г, 19,2 моль) и деионизированную воду (7 л). Смесь перемешивали при $<25^\circ\text{C}$ до тех пор, пока реакция не завершалась (≥ 16 ч).

[00323] Водную фазу удаляли и верхнюю органическую фазу промывали водой (7 л) и 2% водным раствором хлорида натрия (7 л). Органический слой концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 19 л. 2-Метилтетрагидрофуран извлекали из смеси путем двух последовательных добавлений ацетонитрила (2×20 л) и концентрирования с последующей перегонкой. К оставшемуся раствору добавляли ацетонитрил (20 л) и реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч, а затем охлаждали со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{ч}$ до 25°C . Взвесь охлаждали до 10°C и перемешивали в течение 4 ч, затем фильтровали. Осадок ополаскивали два раза ацетонитрилом (2×3 л), затем твердое вещество сушили под вакуумом с получением (*S*)-6-бром-2-(4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида в виде кристаллического белого твердого вещества (3850 г, выход 73%).

[00324] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.19 (dt, $J=10.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J=11.9, 5.7$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48-1.29 (m, 5H).

Стадия 5. Синтез (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида (49)

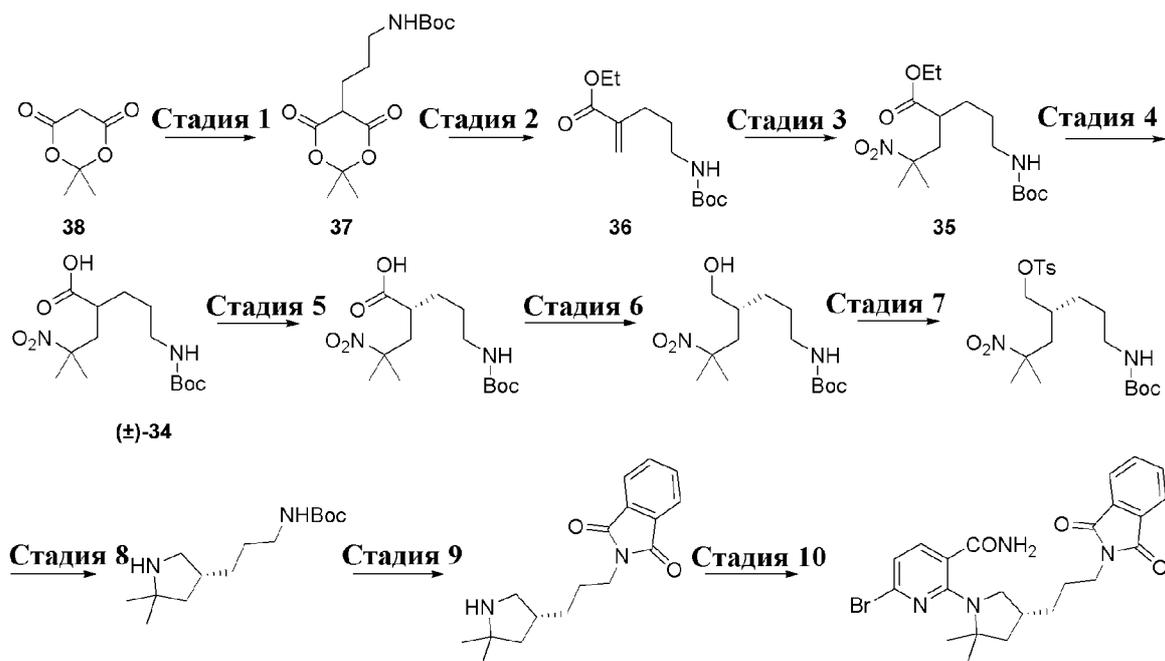


[00325] Смесь (*S*)-6-бром-2-(4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида (2,65 кг, 7,4 моль), 2-метилтетрагидрофурана (16 л) и триэтиламина (900 г, 8,88 моль) перемешивали при 20°C, затем добавляли метансульфонилхлорид (933 г, 8,14 моль) на протяжении 2 ч. Смесь перемешивали при 20°C до тех пор, пока реакция не завершалась (как правило, 16 ч). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре ополаскивали трет-бутилметиловым эфиром (2×4 л). Объединенные фильтраты (содержащие промежуточные мезилатные соединения) переносили в реактор и разбавляли диметилсульфоксидом (16 л). К смеси добавляли фталимид (1198 г, 8,14 моль). Смесь перемешивали до получения раствора, затем добавляли карбонат калия (1023 г, 7,4 моль) и смесь перемешивали и нагревали до 70°C до тех пор, пока реакция не завершалась (2 ч). Смесь охлаждали до 20°C и разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (16 л) с последующим добавлением деионизированной воды (21 л). Фазы разделяли и верхнюю органическую фазу промывали деионизированной водой (10 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×1 л). Органическую фазу разбавляли толуолом (16 л) и концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего примерно 10 л. Твердое вещество выделяли путем фильтрования и осадок на фильтре ополаскивали толуолом (2×2 л). Полученное твердое вещество сушили с получением соединения (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамид в виде грязно-белого твердого вещества (3393 г, 6,99 моль, выход 94%).

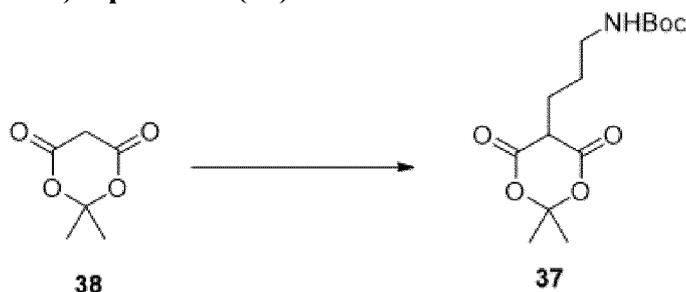
[00326] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91-7.80 (m, 4H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.29-7.09 (m, 3H), 6.67 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.59 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.23 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=10.2, 7.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.90 (dd, *J*=12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.23 (m, 3H).

Пример 8. Синтез (*R*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида

[00327] Реакционные смеси в данном примере обеспечивали получение (*R*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида, поскольку в качестве реагента применяли (*S*)-(-)- α -метилбензиламин. (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамид можно получать с применением таких же реакционных смесей и (*R*)-(-)- α -метилбензиламина в качестве реагента.



Стадия 1. Синтез *трет*-бутил(3-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)пропил)карбамата (37)



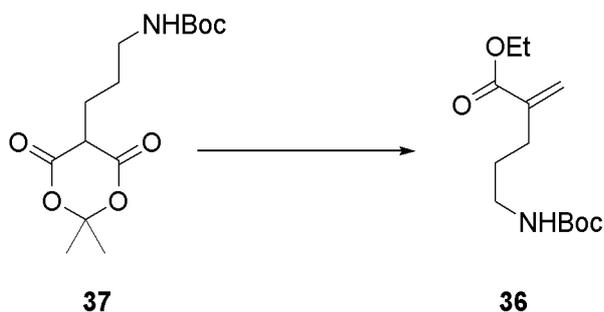
[00328] К перемешиваемому раствору 3-трет-бутоксикарбониламинопропионовой кислоты (30,0 г, 158,6 ммоль), 2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-диона (27,4 г, 190,3 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (31,03 г, 254,0 ммоль) в дихлорметане (600 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор *N, N'*-дициклогексилкарбодиимида (39,3 г, 190,3 ммоль) в дихлорметане (300 мл). После завершения добавления реакцию смесь оставляли нагреваться вплоть до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Осажденную дициклогексилмочевину отфильтровывали и фильтрат промывали 5% водным раствором бисульфата калия (3×200 мл), а затем соевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Сульфат магния отфильтровывали и фильтрат охлаждали до 0°C. Медленно добавляли ледяную уксусную кислоту (91 мл, 1,59 моль) с последующим добавлением порциями борогидрида натрия (15,0 г, 397,0 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь оставляли нагреваться вплоть до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и гасили с помощью воды (200 мл). Органический слой разделяли, промывали водой (2×300 мл), а затем соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 2,2-диметил-5-(3-трет-

бутоксикарбониламино-пропил)-[1,3]диоксан-4,6-диона (49,05 г, 103%, содержал ~10% непрореагировавшего 2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-диона) в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенный продукт переводили на следующую стадию без дополнительной очистки.

[00329] Метод LCMS. Конечную чистоту определяли с помощью обращенно-фазовой HPLC с применением колонки Kinetex C18 (50 × 3,0 мм) и прогона с двойным градиентом 5-100% подвижной фазы В на протяжении 12 мин. Подвижная фаза А=вода (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% CF₃CO₂H). Скорость потока=1,5 мл/мин, объем введения=10 мкл и температура колонки=30°C.

[00330] ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.62 (broad s, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[00331] ESI-MS масса/заряд: рассчитанное значение 301,3, установленное значение 302,2 [M+1]⁺. Время удерживания: 3,87 мин. **Стадия 2. Синтез этил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпентаноата (36)**



[00332] К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-5-(3-трет-бутоксикарбониламино-пропил)-[1,3]диоксан-4,6-диона (23,7 г, 78,6 ммоль) в безводном этаноле (850 мл) в атмосфере азота добавляли йодид N, N'-диметилметиленимина (36,5 г, 197,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (400 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (400 мл), 10% водным раствором бисульфата калия (400 мл) и солевым раствором (100 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-15% гексанов-этилацетата с получением сложного этилового эфира 5-трет-бутоксикарбониламино-2-метилпентановой кислоты (14,76 г, 73%) в виде бесцветного масла.

[00333] ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 6,17 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,60 (широкий s, 1H), 4,24-4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H).

[00334] ESI-MS масса/заряд: рассчитанное значение 257,3, установленное значение 258,7 [M+1]⁺. Время удерживания: 5,12 мин.

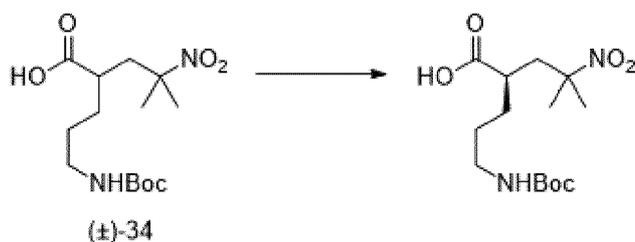
Стадия 3. Синтез этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-метил-4-нитропентаноата (35)

Добавляли 20 мл ИРАС. После смешивания органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(3-трет-бутоксикарбониламино-пропил)-4-метил-4-нитропентановой кислоты.

[00339] Указанный выше неочищенный продукт растворяли в 30 мл ИРАС. По каплям через капельную воронку добавляли дициклогексиламин (2,6 мл, 13,05 ммоль). При перемешивании инициировалась кристаллизация. После перемешивания взвеси в течение нескольких часов твердое вещество собирали фильтрованием и промывали с помощью ИРАС (2×7 мл). Соль сушили в вакуумной печи при 50°C со стравливанием N₂ с получением 6,37 г дициклогексиламмониевой соли 2-(3-трет-бутоксикарбониламино-пропил)-4-метил-4-нитропентановой кислоты (88% для 2 стадий).

[00340] Затем соль суспендировали в 40 мл ИРАС. Добавляли 20 мл водного раствора лимонной кислоты с концентрацией 10% вес/объем. Смесь энергично перемешивали до тех пор, пока все твердые вещества не растворились. Затем слои разделяли и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Добавляли 50 мл гептана и смесь концентрировали. К твердому веществу добавляли 40 мл гептана и взвесь перемешивали при температуре окружающей среды. После перемешивания взвеси в течение нескольких часов твердое вещество собирали фильтрованием и промывали гептаном (2×8 мл). Продукт сушили в вакуумной печи при 50°C со стравливанием N₂ с получением 3,27 г 2-(3-трет-бутоксикарбониламино-пропил)-4-метил-4-нитропентановой кислоты (71% для процесса в целом).

Стадия 5. Синтез (*R*)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-метил-4-нитропентановой кислоты



[00341] Первоначальная кристаллизация. В колбу объемом 100 мл, содержащую 2-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}-4-метил-4-нитропентановую кислоту (5 г, 15,705 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (25 мл, 0,628 М, 5 об.), добавляли (*S*)-(-)- α -метилбензиламин (0,952 г, 1,012 мл, 7,852 ммоль, 0,5 экв.). Перемешивали при температуре окружающей среды, при этом смесь первоначально становилась прозрачной, а затем превращалась во взвесь в пределах 5-10 мин.

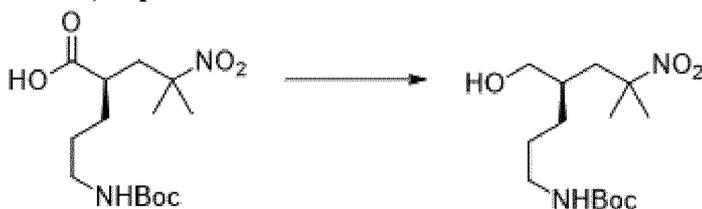
[00342] Смесь нагревали до 75°C и выдерживали при 71-75°C в течение 1 ч, затем охлаждали до 60°C и выдерживали при 60°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 50°C и вводили в качестве затравки ~25 мг (*R*)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-метил-4-нитропентановой кислоты. Смесь мутнела и спустя 1 час ее охлаждали до 40°C, и полученную взвесь выдерживали при 40°C в течение 1 часа, затем охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали на протяжении ночи. Взвесь собирали

фильтрованием, ополаскивали с помощью ACN (3×3 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C на протяжении ночи со стравливанием N₂. Получали 2,27 г (TY=3,45 г, 65%). Соотношение энантимеров составило 95:5 [% (AUC)]. Соотношение исходного раствора составило 26:74.

[00343] 1^{ая} перекристаллизация. В RBF объемом 50 мл вносили 2-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}-4-метил-4-нитропентаноат (1*R*)-1-фенилэтанамина (2,22 г, 5,051 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (15,54 мл, 0,325 М, 7 об.). Смесь нагревали до 75°C, при этом смесь становилась гомогенной при 66°C, выдерживали при 71-75°C в течение 1 ч. Затем охлаждали до 60°C, при этом образовывалась взвесь. Выдерживали при 60°C в течение 1 ч. Охлаждали до 50°C и выдерживали в течение 1 ч. Охлаждали до 40°C. Выдерживали при 40°C в течение 1 часа и затем охлаждали до температуры окружающей среды, перемешивая на протяжении ночи. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакуумной печи при 40°C со стравливанием N₂ на протяжении ночи с получением 2,056 г продукта в виде белого твердого вещества (92%). Соотношение энантимеров составило 97:3 [% (AUC)]. Соотношение исходного раствора составило 25:75.

[00344] 2^{ая} перекристаллизация. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}-4-метил-4-нитропентаноат (1*R*)-1-фенилэтанамина (2 г, 4,55 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (16 мл, 0,284 М, 8 об.). Смесь нагревали до 75°C. Смесь гомогенизировалась при >66°C, а затем ее выдерживали при 71-75°C в течение 1 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до 65°C. Образовывалась взвесь и ее выдерживали в течение 1 ч. Затем ее охлаждали до 60°C и выдерживали в течение 1 ч, затем охлаждали до 55°C и выдерживали в течение 1 ч, затем охлаждали до 50°C и выдерживали в течение 1 ч, затем охлаждали до 45°C и выдерживали в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали на протяжении ночи. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакуумной печи при 40°C со стравливанием N₂ на протяжении ночи с получением 1,92 г продукта в виде белого твердого вещества (96%, 57% в целом). Соотношение энантимеров составило 99:1 [% (AUC)]. Соотношение исходного раствора составило 53:47.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-(*R*)-(4-(гидроксиметил)-6-метил-6-нитрогептил)карбамата



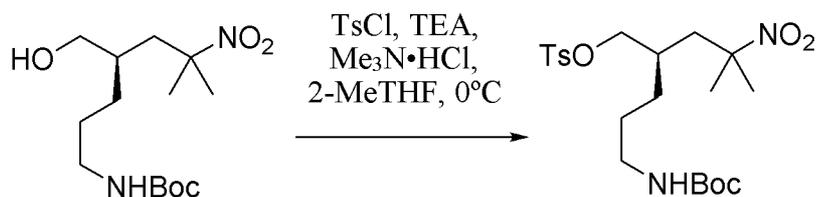
[00345] CDI (305,7 мг, 1,885 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]-4-метил-4-нитропентановой кислоты (500 мг, 1,571 ммоль) в THF (1,500 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Активацию карбоновой кислоты под действием CDI

проверяли с применением *n*-бутиламина в ACN. Проверку посредством UPLC выполняли через 80 мин, 3 ч и 4 ч.

[00346] Затем данную реакцию смесь переносили на протяжении 15 мин в раствор NaBH_4 (178,3 мг, 188,7 мкл, 4,713 ммоль) в смеси THF (1,000 мл) и H_2O (625,0 мкл) при 0-5°C. Добавление приводило к экзотермическому эффекту. Смесь перемешивали в течение 90 мин при температуре окружающей среды. UPLC показала, что исходный материал полностью израсходовался.

[00347] Для гашения реакционной смеси добавляли EtOAc (2,5 мл) и водный раствор лимонной кислоты (примерно 2,415 г, 1,450 мл, 12,57 ммоль) (в 2,5 мл воды). Слои разделяли. pH водного слоя составил 3. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с помощью ротационного выпаривания (80 мбар, температура бани 20°C). К неочищенному продукту добавляли МТВЕ (5 мл) и промывали с помощью 1,5 мл насыщенного бикарбоната/воды (1:1), при этом pH водного слоя составил 5. Промывку повторяли, при этом pH водного слоя стал составлять 7. Слой МТВЕ сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с помощью ротационного выпаривания (300-150 мбар, температура бани 20°C), а также применяли для реакции следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7. Синтез (*R*)-2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-метил-4-нитропентил-4-метилбензолсульфоната



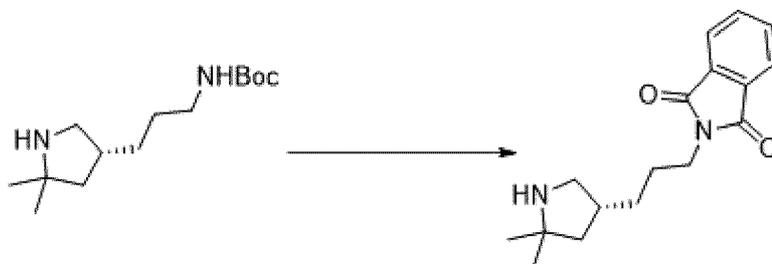
[00348] К смеси (*R*)-трет-бутил-*N*-[5-гидрокси-4-(2-метил-2-нитропропил)пентил]карбамата (480 мг, 1,577 ммоль, 1 экв.), триэтиламина (0,319 г, 0,443 мл, 3,154 ммоль, 2 экв.) и гидрохлорида триметиламина (0,154 г, 1,608 ммоль, 1,02 экв.) в 2-МеТНФ (3,5 мл, 0,451 М, 7,292 об.) добавляли пара-толуолсульфонилхлорид (0,451 г, 2,365 ммоль, 1,5 экв.) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 3 ч. Согласно данным UPLC исходный материал полностью израсходовался. Реакционную смесь промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием с помощью EtOAc/гексана.

Стадия 8. Синтез *трет*-бутил-(*R*)-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата



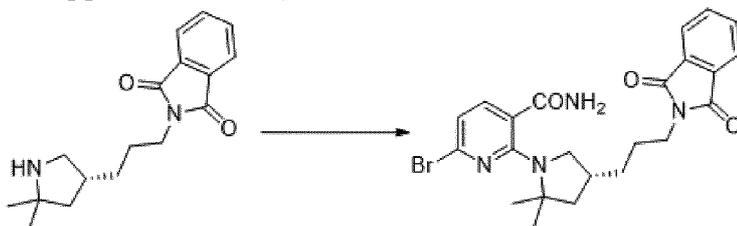
[00349] К раствору (*R*)-трет-бутил-N-(6-метил-4-[[4-метилбензолсульфонил)окси]метил]-6-нитрогептил)карбамата (0,55 г, 1,103 ммоль, 1 экв.) в MeTHF (9 мл, 0,123 М, 16,364 об.) добавляли карбонат калия (0,153 г, 1,103 ммоль, 1 экв.) и никель Ренея (0,13 г, 1,103 ммоль, 1 экв.). Смесь дегазировали (вакуум), затем продували водородом из баллона (3 раза). Реакционную смесь нагревали до 78°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, а осадок промывали с помощью MeTHF (50 мл). Профильтрованный раствор промывали водой, некоторое количество продукта переходило в водный слой (pH 5-6), водный слой повторно экстрагировали с помощью MeTHF. Объединенный слой MeTHF сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в роторном испарителе. После сушки с применением бытового вакуума на протяжении ночи, получали 640 мг неочищенного продукта в виде масла и применяли без дополнительной очистки.

Стадия 9. Синтез (*R*)-2-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона



[00350] Способ получения (*R*)-2-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона из *трет*-бутил-(*R*)-2-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата показан на схеме выше.

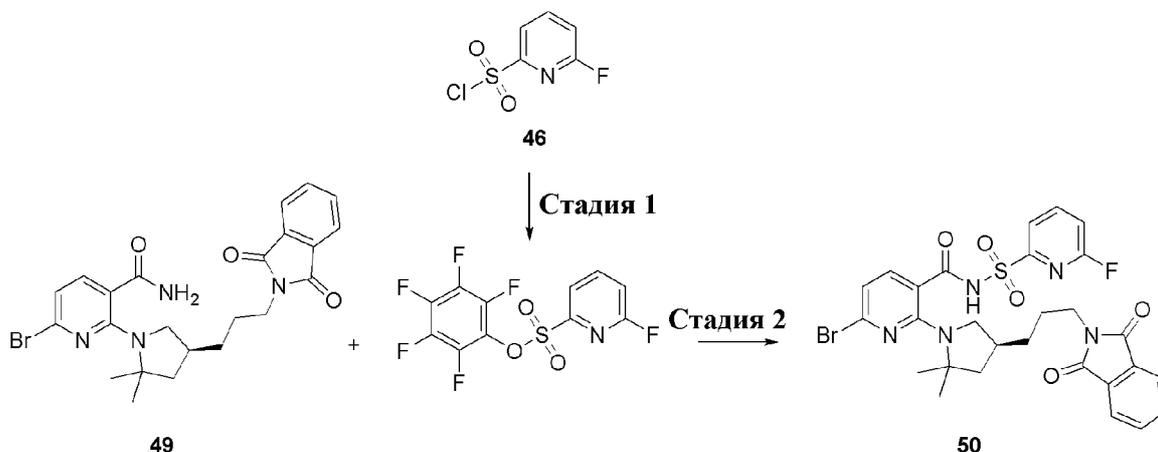
Стадия 10. Синтез (*R*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида



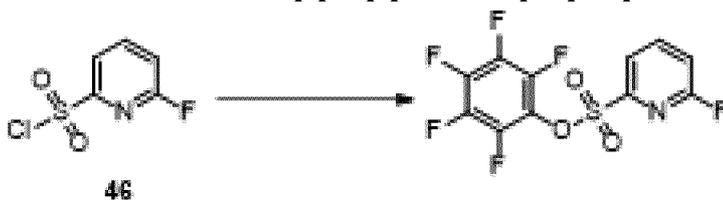
[00351] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л добавляли (*R*)-2-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (38,98 г, 136,1 ммоль, 1,03 экв.), 6-бром-2-фторникотинамид (28,91 г, 132,0 ммоль, 1 экв.) и MeCN (202 мл, 7 об.), а затем K₂CO₃ (-325 меш, 21,16 г, 153,1 ммоль, 1,16 экв.). Смесь нагревали до 40°C и реакционную смесь отслеживали с помощью анализа LC. Реакция перешла к завершению спустя 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Через капельную воронку добавляли 300 мл (10,3 об.) воды с получением взвеси. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой/MeCN (1/2, 2×40 мл, 1,4 об.), затем сушили в вакуумной печи при 45°C с получением (*R*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-

диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида (56,5 г, 88%).

Пример 9. Синтез (S)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (50)



Стадия 1. Синтез перфторфенил-6-фторпиридин-2-сульфоната

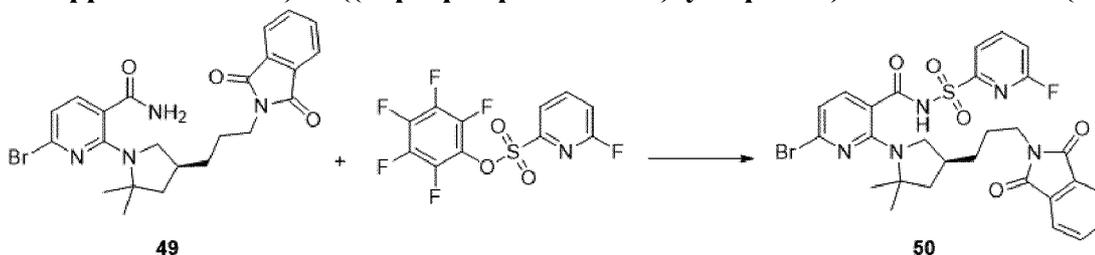


[00352] К раствору 2,3,4,5,6-пентафторфенола (33,21 г, 180,4 ммоль) в *i*PrOAc (175 мл) добавляли водн. раствор KHCO_3 (примерно 90,30 мл раствора с концентрацией 20% вес/объем, 180,4 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Затем добавляли раствор 6-фторпиридин-2-сульфонилхлорида (35,29 г, 180,4 ммоль) в *i*PrOAc (25 мл), в то же время поддерживая температуру ниже 20°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 часа до завершения реакции. Водный слой удаляли и органический слой промывали водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали с помощью ротационного выпаривания для удаления большей части растворителя и осаждения белого твердого вещества. Добавляли гептан (70 мл) и взвесь перемешивали при температуре окружающей среды. Твердое вещество собирали фильтрованием, ополаскивали гептаном (30 мл) и сушили под вакуумом с получением 58,76 г перфторфенил-6-фторпиридин-2-сульфоната в виде белого твердого вещества. Исходный раствор концентрировали с помощью ротационного выпаривания, затем добавляли 1 мл (*i*PrOAc)/20 мл (гептан) и перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении ночи. Полученное твердое вещество собирали и сушили в вакуумной печи при температуре окружающей среды на протяжении ночи со стравливанием N_2 с получением 0,87 г в качестве второго продукта. Суммарно получали 59,63 г (выход 96%) перфторфенил-6-фторпиридин-2-сульфоната.

[00353] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H).

[00354] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -64.25 (s, 1F), -152.20 - -152.69 (m, 2F), -154.84 (t, $J=23.3$ Hz, 2F), -161.00 - -161.74 (m, 1F).

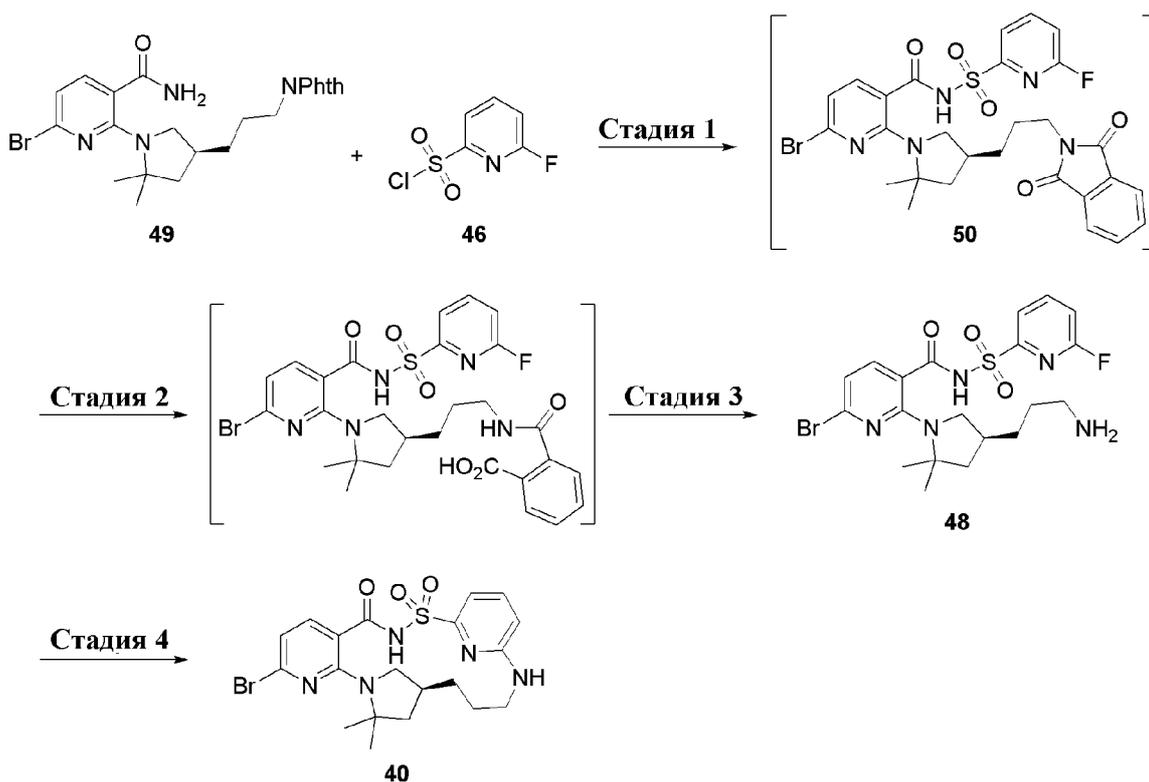
Стадия 2. Синтез (S)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (50)



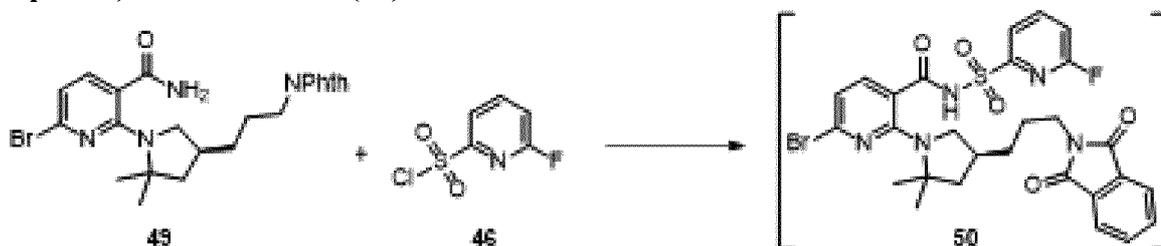
[00355] Раствор трет-бутоксид лития (1905,13 г, 2,20 экв., 20% вес/вес в THF) добавляли к смеси (S)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида (1050 г, 1,00 экв.) и перфторфенил-6-фторпиридин-2-сульфоната (890,93 г, 1,20 экв.) в 2-МеТНФ (10,5 л, 10,0 об.), поддерживая внутреннюю температуру ниже -2°C . Смесь перемешивали при -10°C до тех пор, пока реакция не завершалась (как правило, 0,5 ч). Добавляли водн. раствор HCl (5,25 л, 5 об., 1 н.), в то же время поддерживая внутреннюю температуру $<20^\circ\text{C}$. Затем в реактор добавляли 2-МеТНФ (5,0 л, 5 об.) при температуре окружающей среды, а затем фазы оставляли разделяться. Нижний водный слой отбрасывали. Органическую фазу промывали водой (5 об.), затем концентрировали до 5 объемов под вакуумом, поддерживали температуру ниже 50°C . Добавляли 2-МеТНФ (10,0 л, 10 об.) и смесь снова концентрировали до 5 объемов. Добавляли 2-МеТНФ (5 об.) и гетерогенную смесь нагревали до 70°C с взбалтыванием до тех пор, пока не произошло полное растворение. Затем смесь охлаждали линейно до 45°C на протяжении 6 ч, затем выдерживали при 45°C в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 25°C на протяжении 2 ч, затем к смеси добавляли гептан (10,0 л, 10 об.) на протяжении 3 ч. Смесь сливали из реактора и выделяли твердые вещества. Затем реактор и осадок на фильтре промывали дважды смесью 2-МеТНФ (2,0 л, 2 об.) и гептана (2,0 л, 2 об.). Твердые вещества сушили под вакуумом при 45°C с получением (S)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида.

[00356] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.37 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=8.1, 2.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.45 (dd, $J=8.8, 3.9$ Hz, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.87 (dd, $J=11.9, 5.5$ Hz, 1H), 1.56 (dddd, $J=22.3, 16.7, 8.9, 4.1$ Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (t, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.21 (ddd, $J=13.3, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.00 (dtd, $J=14.1, 9.4, 5.7$ Hz, 1H).

Пример 10. Синтез (14S)-8-бром-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 11,14 .0 5,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (40)

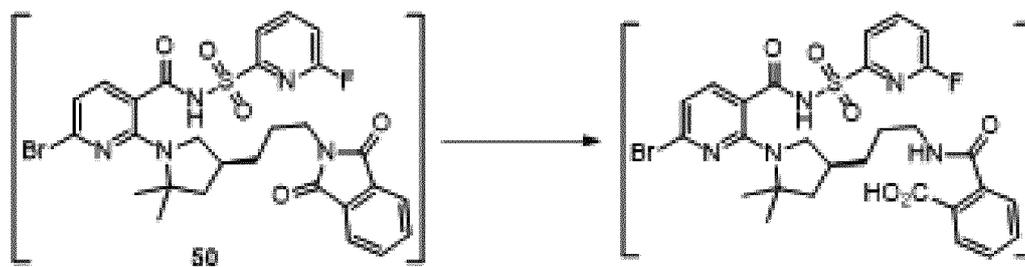


Стадия 1. Альтернативный синтез (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (50)



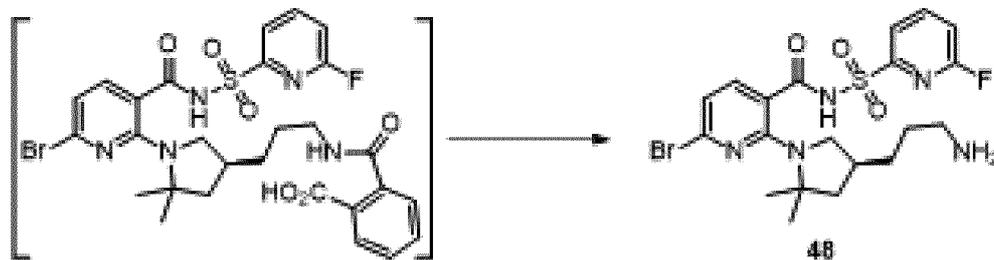
[00357] 6-Фторпиридин-2-сульфонилхлорид (529 г, 340 мл, 2,71 моль) добавляли к раствору с соотношением 2:1 (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида в толуоле (1,20 кг, 2,26 моль; активность 91,2%) в 2-МеТНФ (6,56 л; 6 об. экв.) при 0-5°C, затем добавляли 2-метилбутан-2-олят лития (*t*-ОAmLi; 1,22 кг раствора с концентрацией 40% объем/объем, 1,67 л раствора с концентрацией 40% объем/объем, 5,19 моль; 2,3 экв.), в то же время поддерживая температуру реакционной смеси от 5 до 10°C. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 0-10°C до тех пор, пока реакция не завершалась (HPLC показывает <1% AUC для остатков (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)никотинамида). Реакционный раствор переводили на следующую стадию без какой-либо дополнительной обработки.

Стадия 2. Синтез (*S*)-2-((3-(1-(6-бром-3-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамоил)бензойной кислоты



[00358] Реакционный раствор, содержащий (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамид из предыдущей стадии, охлаждали и поддерживали температуру ниже 10°C во время добавления раствора LiOH·H₂O (284 г, 6,77 моль; 3 экв.) в воде (2,19 л; 2 об. экв.). Двухфазную смесь перемешивали при 5-15°C до тех пор, пока реакция не завершалась (приблизительно 2 ч). Добавляли по каплям 2 М HCl (5,64 л, 11,3 моль; 5 экв.) на протяжении ~1 ч, в то же время поддерживая температуру реакционной смеси ниже 10°C. pH водной фазы составил приблизительно 2. Фазы разделяли, затем органическую фазу концентрировали до минимального объема, удаляя большую часть 2-МеТНФ (40°C/150-70 мм рт. ст.). Реакционную смесь переводили на следующую стадию без какой-либо дополнительной обработки.

Стадия 3. Синтез (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-бром-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (48)

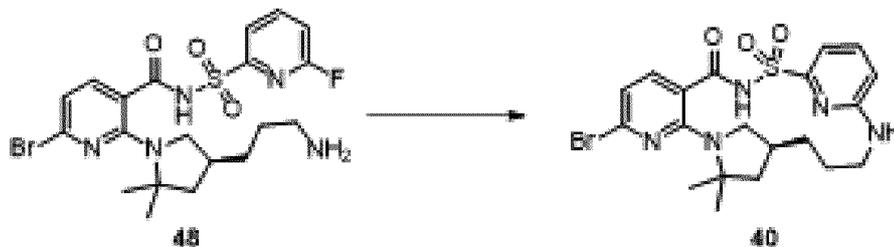


[00359] Концентрат, содержащий (*S*)-2-((3-(1-(6-бром-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамоил)бензойную кислоту из предыдущей стадии, разбавляли с помощью CH₃CN (6,56 л; 6 об. экв.) и воды (3,83 л; 2 об. экв.), затем добавляли щавелевую кислоту (508 г, 5,64 моль; 2,5 экв.) и полученный раствор нагревали при 60°C до тех пор, пока реакция не завершалась (приблизительно по меньшей мере 4 ч). Раствор охлаждали до 0-10°C, затем добавляли по каплям раствор K₂CO₃ (2,18 кг, 15,8 моль; 7 экв.) в воде (3,83 л; 3,5 об. экв.), в то же время поддерживая температуру реакционной смеси ниже 10°C. Твердое вещество собирали фильтрованием. Влажный осадок на фильтре последовательно промывали водой (2×2,2 л; 2 об. экв.) и затем *i*-PrOH (2×600 мл; 0,5 об. экв.), сушили на воздухе с отсасыванием и сушили в вакууме (50°C/30 мм рт. ст.) с получением (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-бром-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (959 г; 83% для 3 стадий; >98% AUC) в виде мелкодисперсного, белого порошка.

[00360] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (q, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=7.5, 2.2 Hz,

1H), 7.67 (s, 3H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.20-2.99 (m, 2H), 2.81 (td, J=7.2, 4.7 Hz, 2H), 2.08 (dh, J=15.3, 7.0 Hz, 1H), 1.84 (dd, J=11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (t, J=11.9 Hz, 1H), 1.26 (ddd, J=29.1, 13.8, 7.4 Hz, 2H).

Стадия 4. Синтез (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (40)



[00361] Смесь (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-бром-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (950 г, 1,85 моль) и Na₂CO₃ (392 г, 3,69 моль; 2 экв.) в DMSO (7,60 л, 8 об. экв.) нагревали при 85°C до тех пор, пока реакция не завершалась (~6 ч). Суспензию охлаждали до <15°C и разбавляли с помощью MeTHF (19,0 л; 20 об. экв.). Медленно добавляли воду (13,3 л), в то же время поддерживая температуру реакционной смеси <15°C. Добавляли 2 М HCl (4,62 л, 9,24 моль; 5 экв.) (pH ~2), в то же время поддерживая температуру реакционной смеси <15°C. Фазы разделяли и органическую фазу промывали дважды водой (9,50 л, 10 об. экв.), содержащей NaCl (190 г; 2 вес. %). Органическую фазу концентрировали до минимального объема (45°C/180 мм рт. ст.) и очищали с помощью *i*-PrOAc (2-3×500 мл) для удаления MeTHF. К концентрату опять добавляли *i*-PrOAc (3,800 л; 4 об. экв.) и взбалтывали при 45°C до тех пор, пока не происходила кристаллизация. (При необходимости в смесь могли вводить в качестве затравки

(14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион).

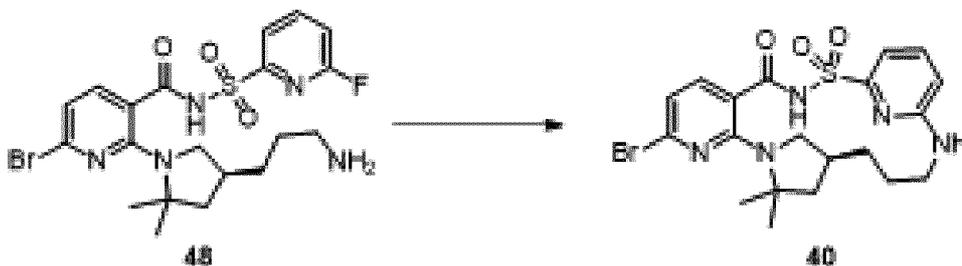
Суспензию выдерживали со взбалтыванием в течение по меньшей мере 30 мин и затем оставляли охлаждаться до 20°C. После выдерживания при 20°C в течение по меньшей мере 2 ч, твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали *i*-PrOAc/MTBE при соотношении 1:1 (500 мл), сушили на воздухе с отсасыванием и сушили в вакууме (40- 55°C/<100 мм рт. ст./со стравливанием N₂) с получением (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона•0,8 *i*-PrOAc (830 г; выход 78% с поправкой на сольват с *i*-PrOAc) в виде белого порошка со слегка желтоватым оттенком.

[00362] Второй сбор получали путем концентрирования фильтрата до общего объема ~400 мл. Затем смесь вводили в качестве затравки и выдерживали при 15-20°C. Твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре последовательно промывали с помощью *i*-PrOAc/MTBE при соотношении 1:1 (200 мл) и MTBE (100 мл), сушили на воздухе с отсасыванием и сушили в вакууме (55°C/<100 мм рт. ст./со

сравливанием N_2) с получением (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона•0,67 *i*-PrOAc (113 г; выход с поправкой 11%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00363] 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,4, 7,3$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,99 (hept, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,02-3,85 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 2H), 2,96 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,35 (p, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (dd, $J=12,1, 6,7$ Гц, 1H), 1,72-1,59 (m, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,43 (d, $J=40,1$ Гц, 1H), 1,23 (d, $J=6,3$ Гц, 5H).

Пример 11. Синтез (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (40)



[00364] Смесь (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-бром-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (40,2 г, 78,2 ммоль) и K_2CO_3 (-325 меш, 27,0 г, 195,5 ммоль; 2,5 экв.) в DMSO (0,4 л; 10 об. экв.) нагревали при 70°C до тех пор, пока реакция не завершалась. Суспензию охлаждали до <15°C и разбавляли с помощью IPAc (0,3 л; 7,5 об. экв.). Добавляли 1 М HCl (0,41 л, 406,8 ммоль; 4,3 экв.) (pH ~2), в то же время поддерживая температуру реакционной смеси <15°C.

[00365] После выдерживания при 20°C в течение по меньшей мере 2 ч твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали водой (4×50 мл), а затем с помощью IPAc (2×75 мл), сушили на воздухе с отсасыванием и сушили в вакууме (45°C/<100 мм рт. ст./со сравливанием N_2) с получением (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона•1 DMSO (29 г; выход с поправкой на сольват с DMSO 73%).

[00366] 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.99 (hept, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.96 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.5 (s, 6H, DMSO), 2.35 (p, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (dd, $J=12.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (d, $J=40.1$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J=6.3$ Hz, 5H).

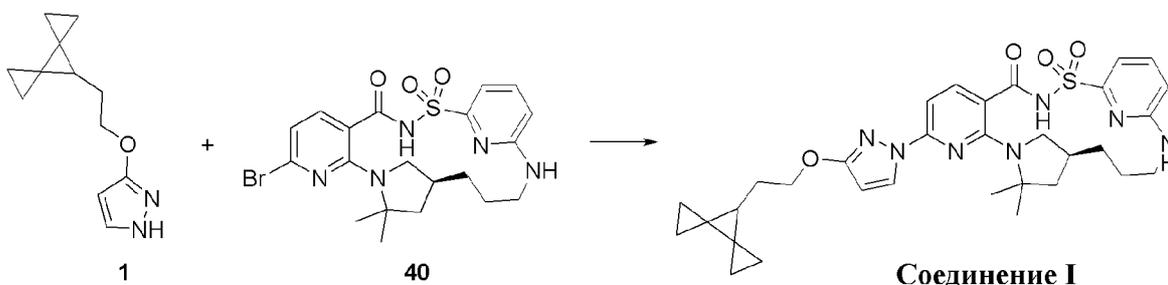
Пример 12А. Синтез (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I)

фильтрованием, промывая твердое вещество толуолом (40 мл, 1,8 об.). Твердое вещество сушили под вакуумом со сублимацией азота при 50°C до тех пор, пока потеря при высушивании составила не более чем 1,0%, с получением формы А соединения **I** в виде белого/грязно-белого твердого вещества (18,8 г, 84%, чистота согласно HPLC составила 96,8% (AUC)).

[00370] Форму А соединения **I** [17,5 г, 97,0% (AUC)] суспендировали в толуоле (350 мл, 20 об.) и смесь нагревали до температуры возврата флегмы. После выдерживания при температуре возврата флегмы в течение по меньшей мере 2 ч, смесь охлаждали на протяжении 8 ч до температуры окружающей среды, затем перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении ночи. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывая твердое вещество толуолом (40 мл, 1,8 об.), затем сушили под вакуумом с получением формы А соединения **I** в виде белого/грязно-белого твердого вещества (15,7 г, 89%, чистота согласно HPLC составила 98,4% (AUC)).

[00371] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12-6.83 (m, 3H), 6.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.22 (td, $J=6.8, 2.3$ Hz, 2H), 4.04-3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, $J=20.2, 6.6, 5.9$ Hz, 4H), 1.70-1.40 (m, 10H), 1.32 (q, $J=12.2$ Hz, 1H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, $J=8.6, 4.2$ Hz, 2H), 0.51 (dd, $J=8.5, 4.2$ Hz, 2H).

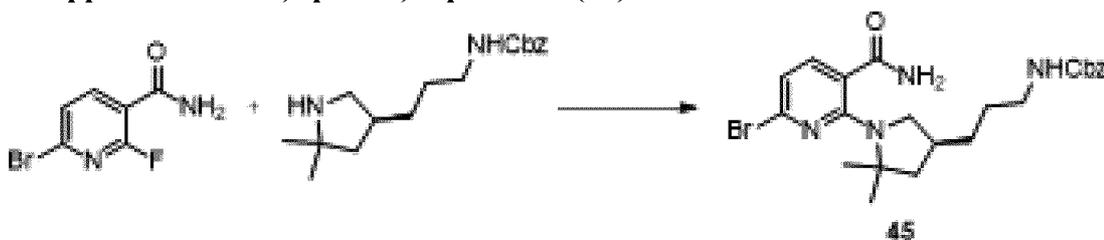
Пример 12В. Альтернативный синтез (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение **I)**



[00372] Смесь (14S)-8-бром-12,12-диметил-2 λ ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (110 г, 182,441 ммоль, 1,00 экв., сольват с *i*PrOAc), 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1H-пиразола (48,447 г, 237,174 ммоль, 1,3 экв.) и MEK (8 объемов) нагревали до 40°C, затем дегазировали с помощью N₂. Затем к смеси добавляли *t*BuXphos Pd G3 (1,922 г, 2,372 ммоль, 1,25 моль %). Затем в реактор добавляли дегазированный раствор MTBD (67,034 г, 428,737 ммоль, 2,35 экв.) в MEK (2,00 об.) на протяжении 1 ч, в то же время поддерживая 40°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C до тех пор, пока реакция не завершалась (приблизительно 2 ч), затем охлаждали до 20°C. Затем проводили водную обработку с помощью 1 М HCl, затем органический слой перемешивали с Silia Met S Thiol (66 г, 60% вес/вес относительно (14S)-8-бром-12,12-диметил-2 λ ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона) при 50°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до 20°C, затем фильтровали через целит, затем концентрировали под вакуумом. Растворитель заменяли на толуол (3 об.) с помощью вакуумной перегонки, затем охлаждали до 20°C и перемешивали в течение по меньшей мере 3 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием, затем сушили под вакуумом с получением формы А соединения I (92 г, выход 81%).

Пример 13. Синтез бензил-(S)-(3-(1-(6-бром-3-карбамоилпиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (45)



[00373] Перемешиваемую суспензию 6-бром-2-фторникотинамида (40,0 г, 183 ммоль), бензил-(S)-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата•HCl (65,7 г, 201 ммоль; 1,1 экв.) и K₂CO₃ (30,3 г, 219 ммоль) в ацетонитриле (260 мл) нагревали при 40°C до тех пор, пока реакция не завершалась (~20 ч), затем охлаждали до температуры окружающей среды. Медленно добавляли воду (480 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали водой: CH₃CN при соотношении 2:1 (2×120 мл), затем сушили с получением бензил-(S)-(3-(1-(6-бром-3-карбамоилпиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (86,8 г; 97%; 99,0% AUC) в виде грязно-белого порошка.

[00374] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 7H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.29-3.10 (m, 2H), 3.00 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.90 (dd, J=11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47-1.24 (m, 5H).

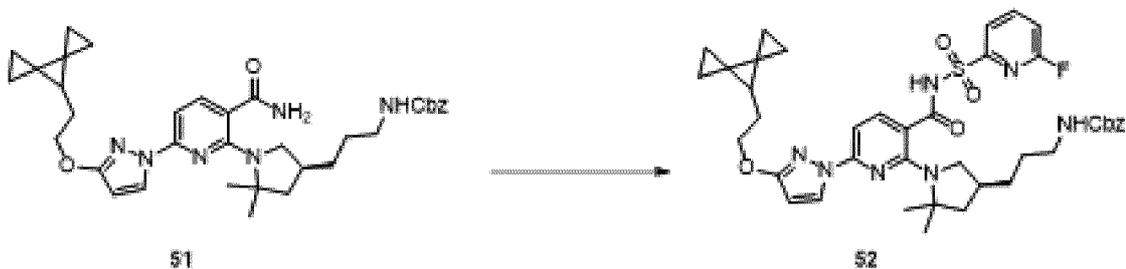
[00375] UPLC-MS: M+1=489/491 (соответствует).

Пример 14. Альтернативный синтез (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1H-пирозол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I)

выделяли, затем промывали последовательно с помощью 0,5 М NH₄OH (2×174 мл, 86,8 ммоль), 0,5 М HCl (347 мл, 174 ммоль), воды (150 мл)/солевого раствора (50 мл) и нас. раствора NaHCO₃ (50 мл). Раствор сушили (Na₂SO₄), затем концентрировали до образования масла. Добавляли CH₃CN (255 мл), а затем удаляли под вакуумом с получением желтовато-коричневого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали с помощью CH₃CN (255 мл) при 40°C в течение 20 мин с получением суспензии, которую затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали. Твердое вещество выделяли фильтрованием, затем сушили с получением бензил-(*S*)-(3-(1-(3-карбамоил-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (70,4 г; 66%; 95,8% AUC) в виде белого порошка.

[00377] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 7H), 6.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.20 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.32 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.19 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.01 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.94 (dd, *J*=11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.81 (q, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53-1.23 (m, 6H), 0.90-0.77 (m, 4H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.53-0.46 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез бензил-(*S*)-(3-(1-(6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (52)



[00378] Раствор бензил-(*S*)-(3-(1-(3-карбамоил-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (68,0 г, 111 ммоль) в 2-МеТНФ (408 мл, 6 об. экв.) охлаждали до 0-5°C, затем добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонилхлорид (29,2 г раствора с концентрацией 92,9% объем/объем, 139 ммоль; 1,25 экв.) в 2-МеТНФ (136 мл, 2 об. экв.). Медленно добавляли раствор 2-метилбутан-2-олата лития в гептане с концентрацией 40% объем/объем (82,3, 255 ммоль; 2,3 экв.), поддерживая температуру реакции от 0 до 5°C. Раствор перемешивали до тех пор, пока реакция не завершилась (30 мин), затем добавляли EtOAc (408 мл, 6 об. экв.) и раствор NaHSO₄ (32,0 г, 266 ммоль, 2,4 экв.) в воде (272 мл; 4 об. экв.). Органическую фазу выделяли, затем промывали водой (272 мл; 4 об. экв.), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали до образования коричневого полутвердого вещества. Добавляли МВК (238 мл; 3,5 об. экв.) и смесь нагревали до 70°C, затем вводили в качестве затравки кристаллический бензил-(*S*)-(3-(1-(6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-

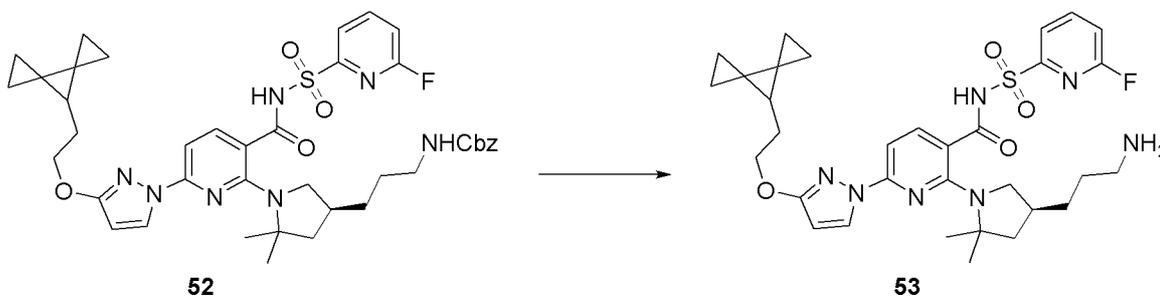
диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамат, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, затем перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем сушили с получением бензил-(*S*)-(3-(1-(6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (53,7 г, 63%; 97,5% AUC) в виде белого порошка.

[00379] Дополнительный продукт получали в виде 2^{то} сбора после фильтрования со вставкой из SiO₂ с последующей кристаллизацией из *i*-PrOH/МІВК с получением бензил-(*S*)-(3-(1-(6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (14,4 г; 17%; 92,5% AUC) в виде грязно-белого порошка.

[00380] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (q, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=4.2 Hz, 4H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.01 (hept, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J*=10.4, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (dd, *J*=11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (q, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.34 (td, *J*=13.1, 12.6, 6.7 Hz, 3H), 1.17 (dt, *J*=16.1, 5.2 Hz, 1H), 0.97 (dt, *J*=13.4, 8.8 Hz, 1H), 0.89-0.75 (m, 4H), 0.71-0.57 (m, 2H), 0.56-0.41 (m, 2H).

[00381] ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -65.73.

Стадия 3. Синтез (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида ((*S*)-53)

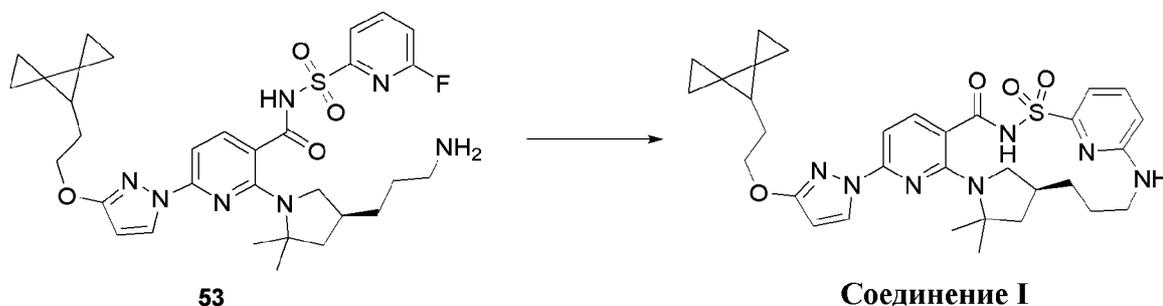


[00382] Суспензию бензил-(*S*)-(3-(1-(6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (40,0 г, 51,8 ммоль), формиата аммония (26,1 г, 415 ммоль; 8 экв.), DABCO (116 мг, 1,03 ммоль; 0,02 экв.) и 10% Pd на угле (1,0 г, 0,94 ммоль; 0,02 экв.) в MeOH (240 мл; 6 об. экв.) перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока реакция не завершалась (~70 мин). Катализатор удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением масла. Смесь суспендировали в MeTHF (200 мл) и EtOAc (200 мл) при 40°C, затем твердое вещество удаляли фильтрованием. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2-MeTHF (3×30 мл), затем объединенный фильтрат и смывы концентрировали под вакуумом с получением (*S*)-

2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (36,0 г; 102% соли HCO₂H; 96,2% AUC) в виде белого, гранулированного порошка, который применяли без дополнительной очистки.

[00383] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.15 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.11 (q, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.15 (t, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J*=10.9, 7.3 Hz, 1H), 2.82 (hept, *J*=7.2, 6.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.81 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.42-1.27 (m, 3H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.83 (d, *J*=5.5 Hz, 4H), 0.64 (dd, *J*=8.5, 4.2 Hz, 2H), 0.50 (dd, *J*=8.5, 4.0 Hz, 2H).

Стадия 4. Синтез (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,1¹⁴.0⁵,1⁰]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I)



[00384] Смесь (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида•HCO₂H (35,0 г, 51,2 ммоль) и K₂CO₃ (21,2 г, 154 ммоль; 3 экв.) в DMSO (350 мл; 10 об. экв.) нагревали до 90°C в атмосфере N₂ в течение 6 ч и затем оставляли охлаждаться до к. т. Суспензию разбавляли с помощью EtOAc (525 мл; 15 об. экв.) и воды (280 мл; 8 об. экв.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc 1(210 мл). Объединенные органические фазы промывали раствором лимонной кислоты с концентрацией 20% вес/объем (49,2 мл, 51,2 ммоль), разбавленным в воде (280 мл); pH водной фазы составил 3-4. Затем органическую фазу промывали водой (2×280 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали (40°C/30 мм рт. ст.) с получением неочищенного соединения I (35,9 г; теоретический выход 114%; 94,9% AUC) в виде бледно-оранжевой пены.

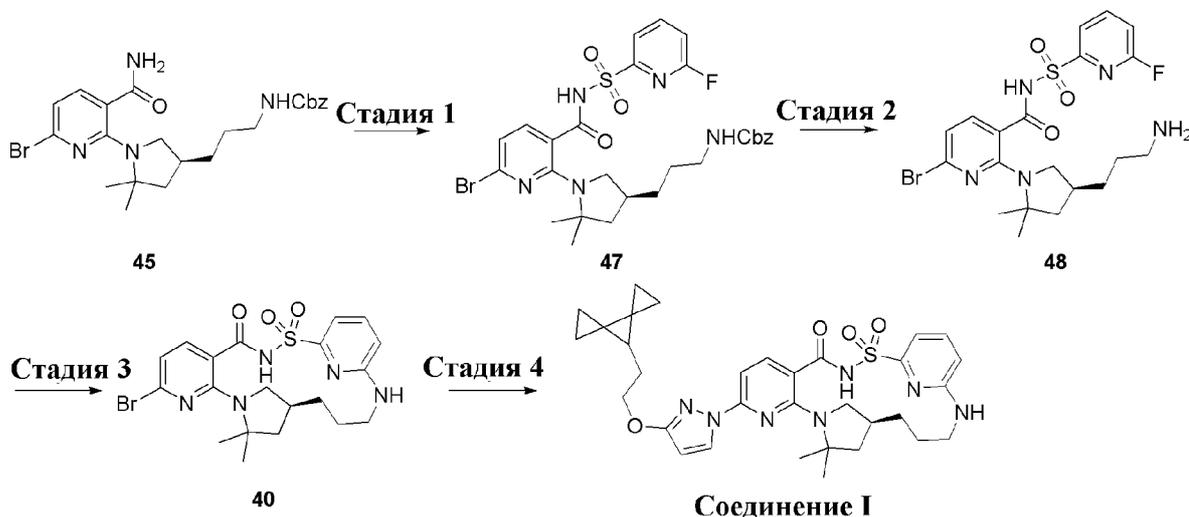
[00385] Неочищенный продукт растворяли в горячем (105°C) PhMe (210 мл; 6 об. экв.); в результате получали желтый раствор при ~40°C. При ~80°C в растворе образовывались центры кристаллизации и осуществлялась постепенная кристаллизация. Реакционная смесь оставалась суспензией при 105°C. Суспензию охлаждали до 20°C со скоростью 10°C/ч и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Твердое вещество собирали фильтрованием и осадок на фильтре промывали с помощью PhMe (2×20 мл).

Влажное твердое вещество сушили на воздухе с отсасыванием и затем сушили в вакууме (50°C/300 мм рт. ст./со стравливанием N₂) с получением кристаллического соединения **I** (25,3 г; 80%; 98,7% AUC) в виде ярко-белого порошка.

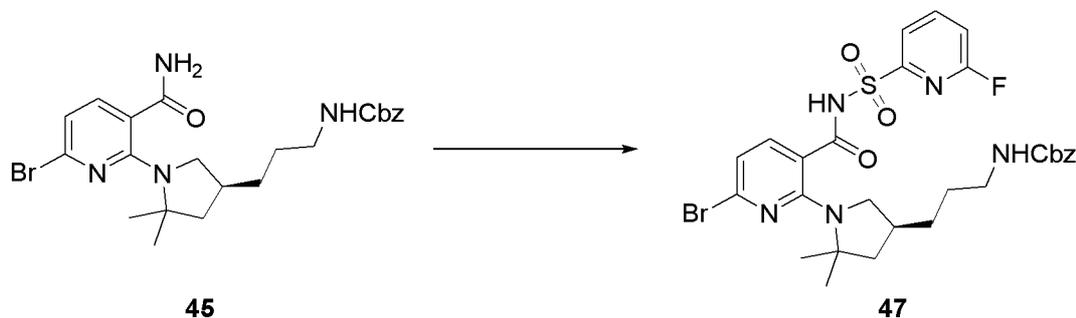
[00386] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12-6.83 (m, 3H), 6.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.22 (td, J=6.8, 2.3 Hz, 2H), 4.04-3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, J=20.2, 6.6, 5.9 Hz, 4H), 1.70-1.40 (m, 10H), 1.32 (q, J=12.2 Hz, 1H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, J=8.6, 4.2 Hz, 2H), 0.51 (dd, J=8.5, 4.2 Hz, 2H).

[00387] UPLC-MS: [M+1]=618,5 (соответствует).

Пример 15. Альтернативный синтез (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,1¹⁴.0⁵,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение **I)**



Стадия 1. Синтез бензил-(*S*)-3-(1-(6-бром-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (47**)**

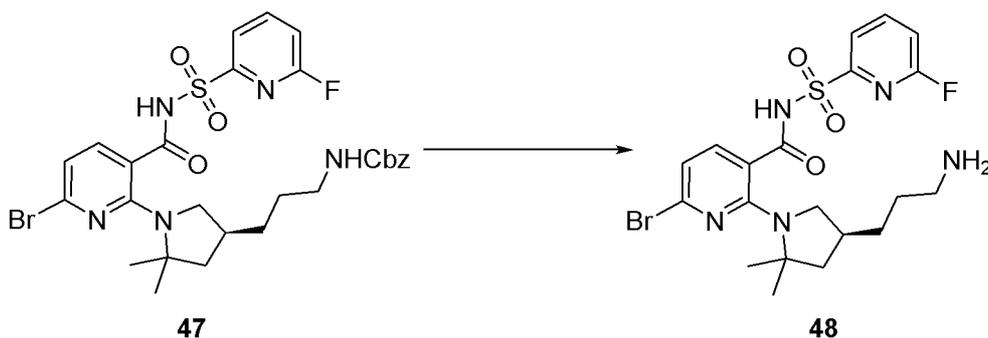


[00388] Реакционный раствор, содержащий 6-фторпиридин-2-сульфонилхлорид (459,5 мг, 2,349 ммоль, 1,15 экв.), разбавляли с помощью 2-МеТНФ (10 мл, 10 об. экв.) и добавляли бензил-(*S*)-3-(1-(6-бром-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамат (1,00 г, 2,043 ммоль, 1,0 экв.), затем смесь охлаждали до 5°C и медленно добавляли трет-

амоксид лития (раствор в гептане с концентрацией 40% вес/вес, 1,20 г, 5,108 ммоль, 2,5 экв.) через шприц, чтобы поддерживать внутреннюю температуру $<7^{\circ}\text{C}$. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры и выдерживали до тех пор, пока реакция не завершилась (~ 1 ч). Реакционную смесь охлаждали до $<10^{\circ}\text{C}$ и добавляли 1 М водн. раствор HCl (8,172 мл, 8,172 ммоль, 4,0 экв.) для доведения смеси до pH=1. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (5,000 мл, 5,0 об. экв.), затем промывали солевым раствором (3,000 мл, 3,0 об. экв.). Органическую фазу переносили в колбу и концентрировали до образования твердого бензил-(*S*)-(3-(1-(6-бром-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (1,38 г, выход 104,2% без поправки на остаточный растворитель).

[00389] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.44-8.31 (m, 1H), 8.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41-7.22 (m, 5H), 6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.52 (q, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.01-1.68 (m, 1H), 1.46 (d, $J=8.4$ Hz, 6H), 1.39-1.24 (m, 4H).

Стадия 2. Альтернативный синтез (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-бром-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (48)

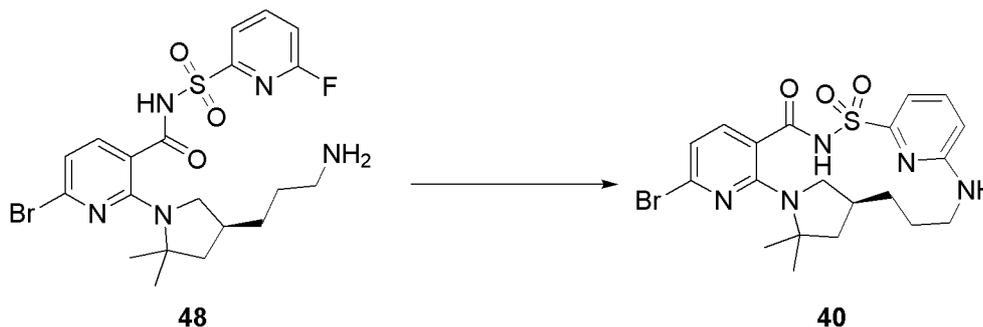


[00390] В реакционный сосуд, перемешиваемый при комнатной температуре, добавляли воду, а затем серную кислоту с получением водного 9 М раствора H_2SO_4 (41,14 мл, 9,0 М, 370,2 ммоль). К полученному раствору добавляли бензил-(*S*)-(3-(1-(6-бром-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)165пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамат (8,0 г, 12,34 ммоль, 1,0 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при 30°C до тех пор, пока реакция не считалась завершённой. Реакционную смесь охлаждали до $>10^{\circ}\text{C}$ и подщелачивали водн. раствором NaOH (4 М водн. раствор, примерно 100 мл, 400 ммоль), а также разбавляли с помощью 2-МеТНФ (160,0 мл, 20,0 об. экв.), перемешивали при $20-25^{\circ}\text{C}$ и разделяли. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (80,0 мл, 10,0 об. экв.). Органические фазы объединяли и частично концентрировали (4-8 об. экв.), обеспечивая выкристаллизацию продукта из раствора. Затем смесь фильтровали, твердое вещество ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (16,0 мл, 2,0 об. экв.) и твердое вещество сушили *in vacuo* с получением (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-

2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-бром-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (2,96 г, 45%), в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества.

[00391] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=7.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 0H), 3.77-3.68 (m, 0H), 3.55 (td, $J=8.0, 6.4$ Hz, 0H), 3.03-2.87 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 0H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.30 (ddt, $J=12.9, 5.3, 3.8$ Hz, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H).

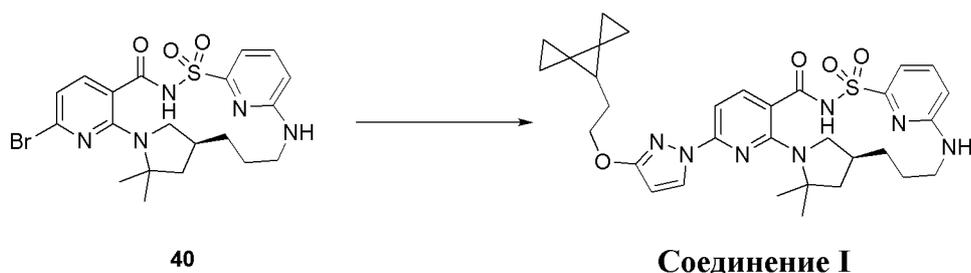
Стадия 3. Альтернативный синтез (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 11,14 .0 5,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (40)



[00392] Смесь (*S*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-бром-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида (2,80 г, 5,443 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (28,00 мл, 10,0 об. экв.) перемешивали и добавляли MgCl_2 (518,2 мг, 5,443 ммоль, 1,0 экв.), а затем K_2CO_3 (1,881 г, 13,61 ммоль, 2,50 экв., 325 меш) и перемешивали при 80°C до тех пор, пока реакция не завершалась (20 ч). Смесь охлаждали до 10°C, разбавляли с помощью EtOAc (42,00 мл, 15,0 об. экв.) и подкисляли 1 М водн. раствором HCl (32,66 мл, 32,66 ммоль, 6,0 экв.). Водную фазу повторно экстрагировали с помощью EtOAc (22,40 мл, 8,0 об. экв.) и органические фазы объединяли и промывали водой (22,40 мл, 8,0 об. экв.), затем дважды солевым раствором (8,400 мл, 3,0 об. экв.). Раствор концентрировали с получением 2,59 г (выход=96%) (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 11,14 .0 5,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона в виде янтарной пены.

[00393] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.67-7.44 (m, 2H), 7.06 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=17.6, 8.2$ Hz, 2H), 4.86 (p, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.94 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.90-1.68 (m, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.36-1.23 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 6H).

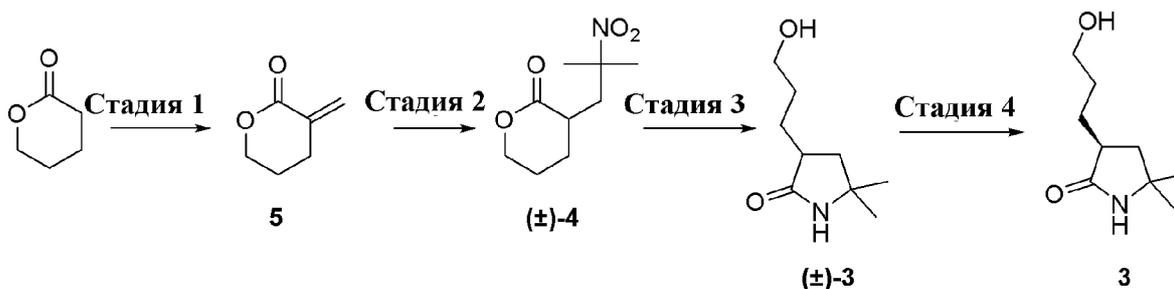
Стадия 4. Альтернативный синтез (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2 4 .1 3]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 11,14 .0 5,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I)



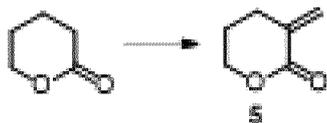
[00394] В сосуд загружали DMF (17500 мл, 7,0 об. экв.), бутилацетат (17500 мл, 7,0 об. экв.), (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (2500 г, 5056,58 ммоль, 1,00 экв.) и 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пирозол (1122,716 г, 5056,58 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре, затем добавляли K₂CO₃ (325 меш, 1537,514 г, 11124,477 моль, 2,2 экв.), CuI (79,931 г, 419,696 ммоль, 0,083 экв.) и *транс*-циклогексан-1,2-диамин (238,794 г, 1678,785 ммоль, 0,332 экв.). Смесь нагревали до 120°C до тех пор, пока реакция не завершалась, затем смесь охлаждали до >30°C и добавляли водный раствор щавелевой кислоты (27,0 л, 0,8 М водный раствор, полученный путем смешивания 2094,236 г щавелевой кислоты с 250000 мл воды) для доведения pH до >3. Полученную смесь разбавляли путем добавления изопропилацетата (7500 мл, 3,0 об. экв.) и фильтровали через целит, промывая изопропилацетатом (2500 мл, 1,0 об. экв.). Слои фильтрата оставляли разделяться (медленно). Затем органическую фазу промывали водным раствором цитрата натрия (8% раствор, приготовленный из цитрата тринатрия, 1150,963 г, 4459,904 ммоль, 5,0 экв., растворенного в 15,0 л, 6,0 об. экв. воды), органическую фазу промывали солевым раствором (5,0 л, 2,0 об. экв. раствора NaCl в воде с концентрацией 10% вес/вес), органическую фазу фильтровали через целит и осадок на целите ополаскивали изопропилацетатом (2,5 л, 1,0 об. экв.). Органическую фазу концентрировали до образования густого масла, которое разбавляли толуолом (50000 мл, 20,0 об. экв.), переносили в реактор (реактор с рубашкой при 60°C) и перемешивали, затем нагревали до температуры возврата флегмы, оставляли при температуре возврата флегмы в течение 2 ч, затем охлаждали до 20°C на протяжении 8 ч, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали толуолом (5,0 л, 2,0 об. экв.) и сушили *in vacuo* (50-55°C, вакуум) с получением соединения I (1290 г, выход 41,296%) в виде кристаллического твердого вещества.

[00395] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.21 (td, J=6.6, 1.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.71 (t, J=10.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.83 (tq, J=14.8, 8.1, 6.7 Hz, 4H), 1.66-1.43 (m, 11H), 1.39-1.24 (m, 1H), 0.88-0.79 (m, 4H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.54-0.44 (m, 2H).

Пример 16. Синтез (S)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (3)



Стадия 1. Синтез 3-метилентетрагидро-2H-пиран-2-она (5)



[00396] Стадия 1а. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, температурным зондом/контроллером J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гидрид натрия (59,91 г раствора с концентрацией 60% объем/объем, 1,498 моль), а затем гептан (1,5 л), что обеспечивало получение серой суспензии. Начали перемешивание и регистрировали внутреннюю температуру на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали этиловый спирт (3,451 г, 74,91 ммоль), добавляемый через шприц, что приводило к выделению газа. В капельную воронку загружали прозрачный бледно-желтый раствор тетрагидропиран-2-она (150 г, 1,498 моль) и этилформиата (111 г, 1,50 моль). Раствор добавляли по каплям на протяжении 1 ч, что приводило к выделению газа и постепенному экзотермическому нагреванию до 45°C. Затем полученную густую белую суспензию нагревали до 65°C в течение 2 ч и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре на протяжении ночи (приблизительно 10 ч). Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой (средняя пористость) в потоке азота. Осадок на фильтре перемещали и промывали гептаном (2×250 мл), а также растягивали в течение нескольких минут. Слегка увлажненный гептаном осадок переносили на стеклянный поддон и сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 15 ч с получением белого твердого вещества (205 г, 1,36 моль, выход 91%) в качестве требуемого продукта (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат.

[00397] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.09 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.57 (qd, $J=6.4, 4.7$ Hz, 2H).

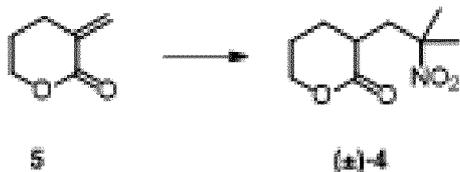
[00398] Стадия 1б. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, температурным зондом/контроллером J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота Na-соль (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (205 г, 1,366 моль) и тетрагидрофуран (1640 мл), которые обеспечивали белую суспензию. Начали перемешивание и регистрировали температуру чаши на уровне 19°C. Затем в

сосуд загружали параформальдегид (136,6 г, 4,549 моль), добавляемый одной порцией в виде твердого вещества. Полученную суспензию нагревали до 63°C и условия поддерживали в течение 15 ч. Полученную белую гелеобразную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части тетрагидрофурана. Сохранившийся остаток разделяли в делительной воронке с помощью этилацетата (1000 мл), насыщенного раствора хлорида натрия (500 мл) и насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (500 мл). Органическую фазу удаляли и остаточную водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (5×300 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия (500 г) и затем фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой с 20 мм слоем целита. Осадок на фильтре подвергали промывке вытеснением с помощью этилацетата (250 мл). Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого масла (135 г) в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с элюированием градиентом от 100% гексана до 60% этилацетата в гексане на протяжении 1 ч, собирая фракции по 450 мл. **Примечание.** Продукт можно было выявлять с помощью анализа TLC на силикагеле с элюированием смесью Hex/EtOAc при соотношении 3:1 и визуализировать под УФ. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла (132 г, 1,18 моль, выход 86%) в качестве требуемого продукта 3-метилтетрагидропиран-2-она.

[00399] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.18 (q, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.60 (q, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 2.61 (ddt, $J=7.0, 6.3, 2.0$ Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H). Протонный ЯМР свидетельствует о приблизительно 16 вес. % остаточного этилацетата. Следовательно выход с поправкой составлял бы: $(100-16=84) \cdot 0,84(132)=110,9$ г (выход 72%).

[00400] Сообщалось о получении данного соединения в ходе однореакторного способа; см. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11235-11249. Сообщалось о перегонке данного соединения при 52°C и 0,2 мм рт. ст. в *Synthesis* **1985**, (1), 35-38.

Стадия 2. Синтез 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидро-2H-пиран-2-она ((±)-4)



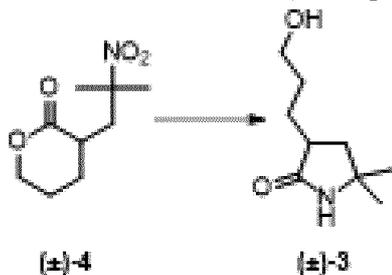
[00401] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, температурным зондом J-Kem, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-нитропропан (104,9 г, 1,177 моль). Начинали перемешивание и регистрировали температуру чаши на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (22,41 г, 147,2 ммоль), добавляемый одной порцией в чистом виде, что приводило к прозрачному светло-желтому раствору. Экзотермического эффекта не наблюдали. В капельную воронку загружали раствор 3-метилтетрагидропиран-2-она (110 г, 981,0 ммоль) в ацетонитриле (1100 мл), который

добавляли по каплям на протяжении 1 ч, что приводило к прозрачному светло-желтому раствору и постепенному экзотермическому нагреванию до 24°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 3,5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Сохранившийся остаток растворяли в дихлорметане (1000 мл) и разделяли с помощью 500 мл смеси 1 М раствора лимонной кислоты/насыщенного раствора хлорида натрия при соотношении 3:2. **Примечание.** Полученная органическая фаза представляет собой прозрачный бледно-голубой раствор и водная фаза представляет собой слегка мутный очень бледный голубой раствор. Органическую фазу удаляли и остаточную водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (300 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 200 мл. Прозрачный бледно-голубой дихлорметановый раствор разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 200 мл, что обеспечивало образование суспензии. Смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 250 мл. Полученную суспензию оставляли отстояться при температуре окружающей среды на протяжении ночи (приблизительно 12 ч). Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, и осадок на фильтре подвергали промывке вытеснением с помощью холодного метил-трет-бутилового эфира (2 X 150 мл) и затем растягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 5 ч с получением требуемого продукта 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-она (160 г, 0,795 моль, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

[00402] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.34 (ddd, $J=11.1, 9.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.20 (dt, $J=11.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.56 (dd, $J=14.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.55 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.44 (dddd, $J=12.8, 11.5, 8.1, 6.6$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 201.10011, found 202.0 $[\text{M}+1]^+$.

[00403] Время удерживания: 0,97 мин в качестве грязно-белого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она ((\pm)-3)

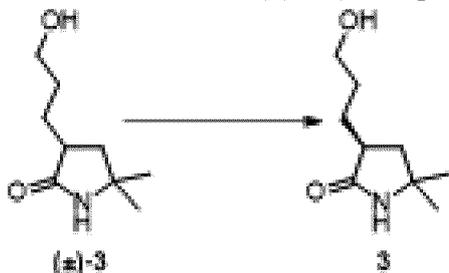


[00404] Раствор 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-она (122 г, 606,3 ммоль) в этаноле (2000 мл) продували азотом, затем добавляли Ni Ренея (40 г раствора с

концентрацией 50% вес/вес, 340 ммоль) (промывали дважды водой и один раз этанолом путем смешивания и декантирования). Смесь продували азотом, затем водородом. Суспензию энергично перемешивали и нагревали при 60°C в течение 20 ч в атмосфере водорода (1 атм). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем продували азотом, фильтровали через целит и осторожно промывали этанолом, чтобы предотвратить обсыхание остаточного катализатора. Прозрачный бесцветный фильтрат выпаривали и твердый остаток (105 г) суспендировали в МТВЕ (~1,5 л) и концентрировали при температуре возврата флегмы до образования густой суспензии (~200 мл МТВЕ). Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали охлажденным на льду безводным МТВЕ. Данное твердое вещество растворяли в DCM (~300 мл) при нагревании и медленно разбавляли с помощью МТВЕ (~1 л) с введением затравки для получения бесцветной суспензии. Бесцветную суспензию концентрировали при 45°C при пониженном давлении до ~500 мл и суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре на протяжении ночи. Бесцветную суспензию фильтровали, промывали охлажденным на льду безводным МТВЕ и сушили с получением 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (94,1 г, 88%)

[00405] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,38 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,37 (qd, $J=9,5$, 4,4 Гц, 1H), 2,02 (dd, $J=12,4$, 8,6 Гц, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 3H), 1,16 (d, $J=17,9$ Гц, 7H). ESI-MS масса/заряд: рассчитанное значение 171,12593, установленное значение 172,0 $[\text{M}+1]^+$.

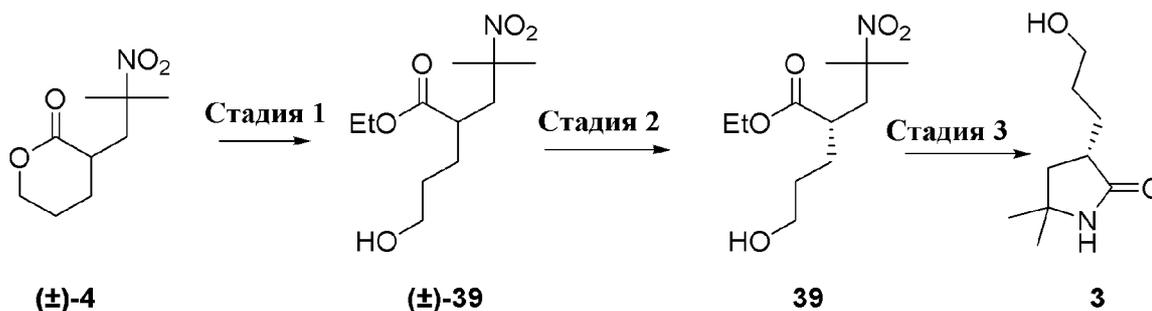
Стадия 4. Синтез (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (3)



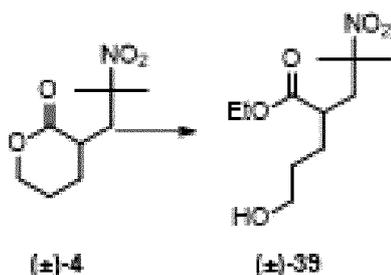
[00406] 3-(3-Гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он (1813 г) разделяли с применением колонки Chiralpak® AZ при элюировании с помощью изократической смеси гексан:этанол (85:15) при температуре окружающей среды с получением (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (810 г) в виде бесцветного твердого вещества после удаления растворителя.

[00407] Энантиомерный избыток составил 98,6% (колонка Chiralpak® AZ, 210 нм); (*S*)-энантиомер элюируется на 13,1 мин (*R*)-энантиомер элюируется на 22,5 мин.

Пример 17. Альтернативный синтез (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (3)



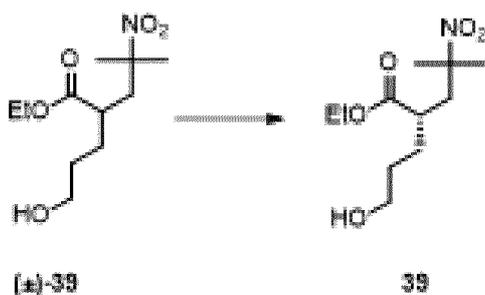
Стадия 1. Синтез этил-2-(3-гидроксипропил)-4-метил-4-нитропентаноата ((±)-39)



[00408] В снабженный рубашкой реактор объемом 500 мл, оснащенный обратным холодильником, потоком азота, мешалкой на 450 об/мин и рубашкой на 20°C, загружали 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-он (55,0 г, 273,3 ммоль, 1,0 экв.) и EtOH (440,0 мл, 8,0 об.) и перемешивали. Исходный материал не растворялся. К реакционной смеси добавляли HCl, 4 М диоксан (13,67 мл 4 М раствора, 54,66 ммоль, 0,20 экв.), что вызывало повышение температуры на 2°C, а затем эндотермический эффект и падение температуры до 19°C. Исходный материал не растворялся. Протекание реакции отслеживали с помощью HPLC, и она считалась завершенной спустя 2 ч (превращение >98,0%). Реакционный раствор нейтрализовали 20% водным раствором KHCO₃ и затем полученную смесь частично концентрировали с удалением основной массы EtOH (удаленно 75-85% EtOH). Смесь разбавляли с помощью 2-МеТНФ (550,0 мл, 10,0 об.) и воды (275,0 мл, 5,0 об.), затем переносили обратно в реактор объемом 500 мл, перемешивали, затем перемешивание останавливали и слои оставляли разделяться, и водный слой сливали. Органический слой промывали солевым раствором (165,0 мл, 3,0 об.). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали через целит и осадок промывали с помощью 2-МеТНФ (110,0 мл, 2,0 об.). Прозрачный, светло-янтарный фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта этил-2-(3-гидроксипропил)-4-метил-4-нитропентаноата (62,98 г, 93%) в виде светло-янтарного масла.

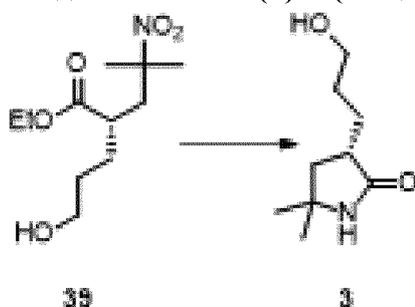
[00409] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.43 (br s, 1H), 4.04 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.50 (m, 7H), 1.46-1.28 (m, 1H), 1.18 (t, J=7.1 Hz, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-(S)-2-(3-гидроксипропил)-4-метил-4-нитропентаноата (39)



[00410] В снабженный рубашкой реактор объемом 500 мл, оснащенный обратным холодильником и потоком азота, мешалкой на 450 об/мин и рубашкой на 35°C, загружали фосфатный буфер с pH 7,93, 0,8 М (250,0 мл) и этил-2-(3-гидроксипропил)-4-метил-4-нитропентаноат (5 г, 20,22 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали с получением суспензии. Добавляли фермент липазу из *Rhizomucor miehei* (125,0 мл, 25,0 об., Palatase® 20000 л). Из полученной реакционной смеси отбирали образцы, и ее начальное значение pH составляло 7,63. Реакцию оставляли протекать при 35°C. За протеканием реакции следили с помощью хиральной GC, и, считалось, что она завершилась через два дня (остается > 99,0% требуемого сложного эфира). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 20°C и продукт экстрагировали в МТВЕ (250,0 мл, 50 об.) с получением большого количества эмульсии в органическом слое, который отделяли от водного слоя. Водный слой повторно экстрагировали с помощью МТВЕ (125,0 мл, 25,0 об.). Эмульгированные органические слои объединяли и фильтровали через целит для расщепления эмульсии, возвращали в ополоснутый реактор и водную фазу отделяли от органического слоя. Органический (содержащий продукт) слой промывали 20% водн. раствором Na₂CO₃ (50,00 мл, 10,0 об.), 20% водн. раствором Na₂CO₃ (25,00 мл, 5,0 об.), 20% водн. раствором Na₂CO₃ (25,00 мл, 5,0 об.) и, наконец, 20% водн. раствором Na₂CO₃ (25,00 мл, 5,0 об.). Затем органический слой промывали водой (25,00 мл, 5,0 об.), затем 10% солевым раствором (25,00 мл, 5,0 об.). Промытый органический слой концентрировали в роторном испарителе (45°C, вакуум) с получением 2,01 г этил-(*S*)-2-(3-гидроксипропил)-4-метил-4-нитропентаноата в виде светло-янтарного масла, обогащенного до 99,7% требуемым энантиомером.

Стадия 3. Синтез (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (3)



[00411] Этил-(*S*)-2-(3-гидроксипропил)-4-метил-4-нитропентаноат (5 г, 20,22 ммоль) в этаноле (250 мл) трижды подвергали циклам обработки с помощью вакуума/азота и добавляли никель Ренея (2,374 г раствора с концентрацией 50% объем/объем, 20,22 ммоль)

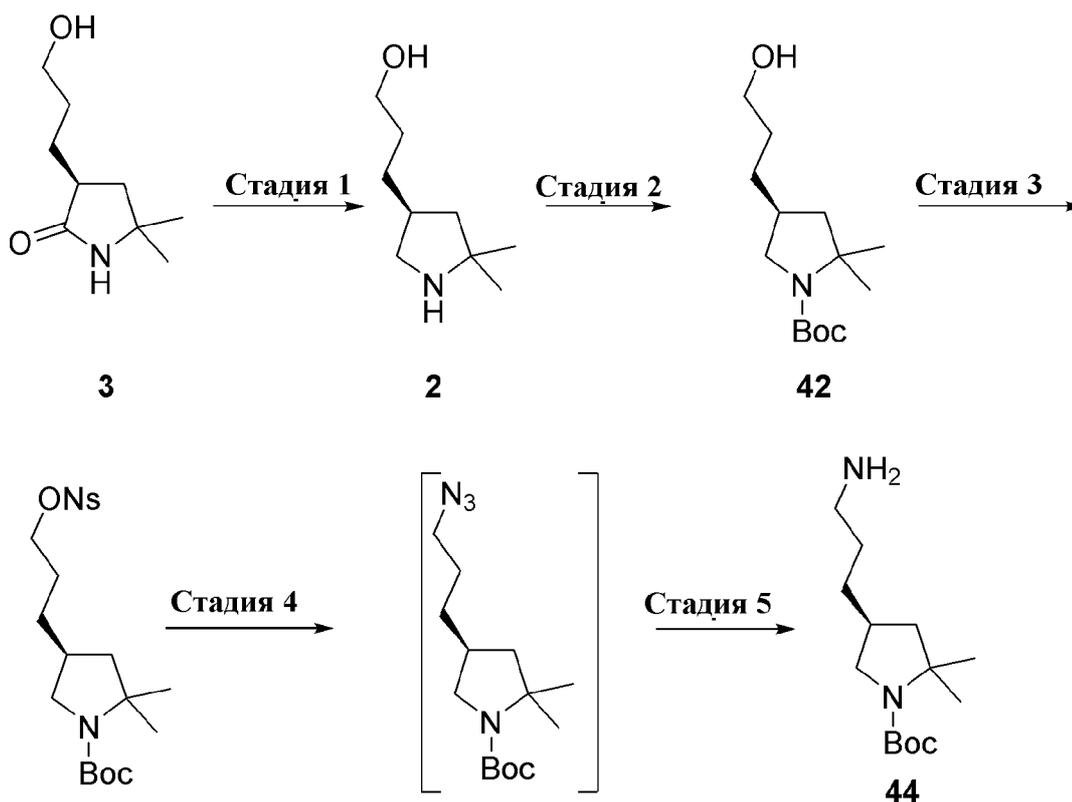
(промывали дважды водой и один раз этанолом, путем смешивания и декантирования). Смесь трижды подвергали циклам обработки с помощью вакуума/азота и затем трижды с помощью вакуума/водорода. Суспензию энергично перемешивали и нагревали при 60°C в атмосфере водорода (2 бар) до тех пор, пока реакция не завершалась.

[00412] Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, трижды подвергали циклам обработки с помощью вакуума/азота, фильтровали через целит и промывали этанолом (50 мл). Растворитель удаляли из фильтрата, затем добавляли MeCN (50 мл), затем растворитель удаляли с получением (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (2,88 г, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества.

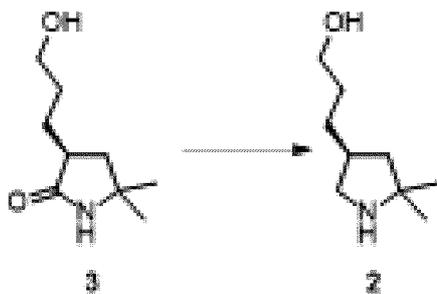
[00413] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.38 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.37 (qd, J=9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.50-1.33 (m, 3H), 1.16 (d, J=17.9 Hz, 7H).

[00414] ESI-MS масса/заряд: рассчитанное значение 171,12593, установленное значение 172,0 [M+1]⁺.

Пример 18. Синтез трет-бутил-(*S*)-2,2-диметил-4-(3-((6-сульфамойлпиридин-2-ил)амино)пропил)пирролидин-1-карбоксилата

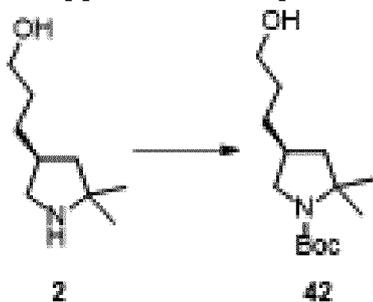


Стадия 1. Синтез (*S*)-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола (2)



[00415] В реактор объемом 50 л с перемешиванием при 150 об/мин, оснащенный рубашкой с температурой, установленной на 40°C, и обратным холодильником (10°C) с потоком азота, добавляли 2-МеТНФ (10,00 л, 10 об.), а затем порциями пеллеты ЛАН (332,5 г, 8,760 моль, 1,50 экв.). После добавления пеллет регистрировали внутреннюю температуру на уровне 38°C. Затем скорость мешалки довели до 175 об/мин и смесь нагревали до внутренней температуры, составляющей 75°C. В RBF объемом 20 л добавляли (*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (1000 г, 5,840 моль, 1,00 экв.) и 2-МеТНФ (10,00 л, 10 об.). Полученную смесь перемешивали и нагревали на водяной бане при 65°C. Полученную смесь добавляли через капельную воронку, которую нагревали, за период, составляющий 2 ч, в реактор, содержащий смесь на основе ЛАН. Смесь перемешивали и затем гасили с применением метода Физера. Добавляли по каплям воду (400,0 мл, 1х ЛАН по весу) при 3,5°C, с температурой рубашки на уровне -2°C, с применением контроля температуры реактора, поддерживая контроль внутренней температуры на уровне <30°C. Добавляли гидроксид натрия (водный, 15%; 400,0 мл, 1х ЛАН по весу), а затем порциями воду (400,0 мл, 1х ЛАН по весу). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение по меньшей мере 30 мин и затем охлаждали до 25 ± 5°C. Добавляли целит (200 граммов, 20 вес. %), перемешивали и затем фильтр QVF диаметром 12 дюймов набивали слоем целита толщиной полдюйма и фильтровали смесь из реактора. Реактор ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (4,0 л, 4,0 об.) и полученную смесь фильтровали. Фильтрат (прозрачный, светло-янтарный) концентрировали in vacuo (баня на 50°C, вакуум) с получением прозрачного масла (872 грамма, выход 94,95%).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (42)

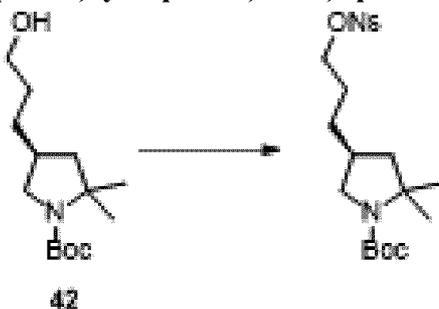


[00416] В снабженный рубашкой стеклянный реактор объемом 50 л с температурой рубашки, установленной на 20°C, с перемешиванием при 175 об./мин и температурой конденсатора, установленной на уровне 20°C, с потоком N₂ добавляли воду (3,480 л, 4,0 об.)

и карбонат калия (1,914 кг, 13,85 моль, 2,5 экв.). Затем к полученной смеси добавляли раствор (*S*)-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола (870 г, 5,532 моль, 1,0 экв.) в 2-МеТНФ (3,480 л, 4,0 об.). В стеклянном контейнере объединяли 2-МеТНФ (3,480 л, 4,0 об.) и Vos_2O (1,096 кг, 5,023 моль, 0,90 экв.). Температуру реактора установили для поддержания на уровне 20°C перед добавлением смеси 2-МеТНФ и Vos_2O через капельную воронку за период, составляющий 35 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин.

[00417] К полученной эмульсии добавляли L-глутаминовую кислоту (203,5 г, 1,383 моль, 0,25 экв.) и эмульсию перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Мешалку останавливали и слои оставляли разделяться. Добавляли воду (2,610 л, 3,0 об.) и смесь перемешивали. Органический слой выделяли и водный слой экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (2,610 л, 3,0 об.). Объединенные органические слои промывали водным раствором бисульфата натрия (0,5 М, 1,740 л, 2,0 об.), при этом водный слой характеризовался кислотным рН, затем промывали 0,5 М водн. раствором NaHSO_4 (870,0 мл, 1,0 об.). Затем органический слой промывали 0,5 М водн. раствором K_2CO_3 (1,740 л, 2,0 об.) (рН 12 согласно полоске для определения рН) и 0,5 М водн. раствором K_2CO_3 (1,740 л, 2,0 об.). Затем органический слой промывали солевым раствором (870,0 мл, 1,0 об.), затем сушили над Na_2SO_4 и фильтровали через целит. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (870,0 мл, 1,0 об.). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1336 г, 94%) в виде прозрачного вязкого масла.

Стадия 3. Синтез *трет*-бутил-(*S*)-2,2-диметил-4-(3-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата

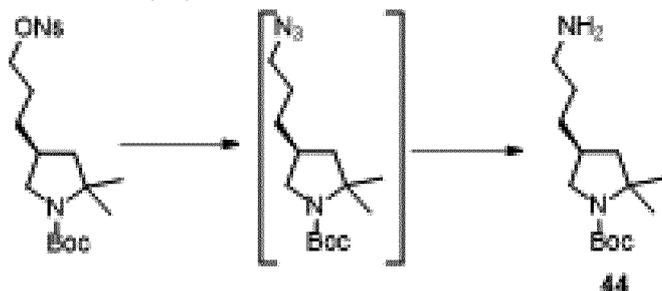


[00418] В снабженный рубашкой реактор объемом 50 л с рубашки, установленной на 20°C, с перемешиванием при 175 об/мин, обратным холодильником (10°C) и потоком азота добавляли *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1330 г, 5,168 моль, 1,0 экв.), DCM (7,980 л, 6,0 об.) и 4-нитробензолсульфонилхлорид (1,753 кг, 7,752 моль, 1,50 экв.). Полученную смесь перемешивали при внутренней температуре реактора, составляющей 5°C. Добавляли триэтиламин (1,046 кг, 10,34 моль, 2,0 экв.) через капельную воронку с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру реактора менее 15°C.

[00419] Полученную смесь перемешивали в течение примерно 30 мин перед добавлением воды (3,990 л, 3,0 об.) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия

(2,660 л, 2,0 об.). Полученную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры. В данном масштабе добавочный экзотермический эффект составил от 5°C до 12°C, затем устанавливали температуру рубашки на 20°C. Затем перемешивание останавливали, органические вещества выделяли и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3,990 л, 3,0 об.). Янтарный органический раствор сушили над сульфатом натрия и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью DCM (1,330 л, 1,0 об.). Фильтрат частично концентрировали *in vacuo* и затем добавляли IPA (5,320 л, 4,0 об.). Подвергали частичному концентрированию *in vacuo* и вводили затравочный материал (*трет*-бутил-(*S*)-2,2-диметил-4-(3-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилат, 250 мг), колбу возвращали в роторный испаритель, перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем добавляли баню с ледяной водой, продолжали перемешивание, охлаждая в течение 1-2 ч. Смесь фильтровали через фильтр QVF (диаметр 12 дюймов). Осадок на фильтре промывали холодным IPA (1,330 л, 1,0 об.) и осадок на фильтре собирали в колбу для роторного испарителя, и сушили *in vacuo* (50°C, роторный испаритель, вакуум). Твердое вещество сушили с получением 2091 граммов (выход 91,43%) окрашенного в бежевый цвет мелкодисперсного твердого вещества.

Стадия 4. Синтез *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (44)



[00420] Стадия 4а. В снабженный рубашкой реактор объемом 50 л с температурой рубашки, установленной на 20°C, с перемешиванием при 175 об/мин и обратным холодильником (10°C) с потоком азота добавляли *трет*-бутил-(*S*)-2,2-диметил-4-(3-(((4-нитрофенил)сульфонил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилат (2090 г, 4,723 моль, 1,00 экв.) и NMP (10,45 л, 5,0 об.). Систему устанавливали для поддержания внутренней температуры, составляющей 20°C, при одновременном перемешивании. В реактор двумя порциями добавляли азид натрия (307,0 г, 4,723 моль, 1,00 экв.) и ополаскивали с помощью NMP (2,090 л, 1,0 об.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч перед разбавлением с помощью 2-МеТНФ (25,08 л). Органический слой выделяли, промывали смесью воды, насыщенного раствора NaHCO₃ в соотношении 1:1 (16,72 л, 8,0 об.). Добавляли дополнительную воду (4,180 л, 2,0 об.), перемешивали и затем оставляли разделяться. Водный слой экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (6,270 л, 3,0 об.). Органические слои объединяли и промывали смесью вода/бикарбонат натрия в соотношении 2:1 (6,270 л, суммарно 3,0 об., 2 об. воды : 1 об. бикарбоната), а затем промывали смесью вода/солевой

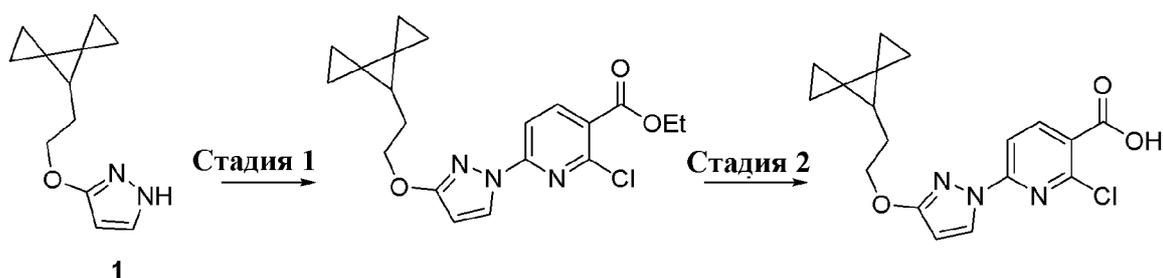
раствор в соотношении 2:1 (6,270 л, 3,0 об.), смесью вода/солевой раствор в соотношении 1:1 (4,180 л, 2,0 об.) и соевым раствором (4,180 л, 2,0 об.). Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью 2-МеТНФ (2,090 л, 1,0 об.) и фильтрат частично концентрировали в роторном испарителе до 5 +/- 1 объем. Концентрировали с получением 3,02 кг прозрачного янтарного раствора. Выход продукта оценили как 75%, и его применяли без дополнительной очистки.

[00421] Стадия 4b. В барическую систему Buchi объемом 1 л с рубашкой при 20°C, продуваемую азотом, добавляли раствор трет-бутил-(4S)-4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (200 г, 708,3 ммоль) в 2-МеТНФ (~700 мл) с последующим добавлением оксида платины (2,0 г, 8,85 ммоль, 1,0 вес. %), ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (50,00 мл, 0,25 об.). Полученную смесь перемешивали при 400 об/мин и реакционную камеру дегазировали путем обработки тремя циклами N₂/вакуум, а затем тремя циклами H₂/вакуум. Давление H₂ устанавливали на уровне 2,0 бар и систему устанавливали для автоматической подачи H₂, поддерживая давление на уровне 2,0 бар, при этом перемешивание ускоряли до 900 об/мин при 21,1°C. Затем, при температуре рубашки, установленной на 20°C, паровую фазу удаляли путем обработки несколькими циклами азот/вакуум. Реакционную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (100,0 мл, 0,5 об.) и фильтрат переносили в перемешиваемый сосуд и разбавляли с помощью 2-МеТНФ (2000,0 мл, 10,0 об.) с последующим добавлением холодного 1 н. водного раствора HCl (1,062 л 1 М раствора, 1,062 моль, 5,0 об.) при одновременном перемешивании. Перемешивание останавливали, рН измеряли с помощью индикаторных полосок и слои разделяли. Органический слой экстрагировали с помощью холодного 1 н. водного раствора HCl (354,1 мл 1 М раствора, 354,2 ммоль, 0,5 экв.). Водные слои объединяли в реакторе и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли 2-МеТНФ (1,600 л, 8,0 об.) и смеси подщелачивали путем добавления водного раствора (4 М) NaOH (примерно 354,2 мл 4 М раствора, 1,417 моль) при необходимости. Слои разделяли, затем сливали в чистый контейнер. Водный слой выделяли и экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (400,0 мл, 2,0 об.). Органические слои объединяли и добавляли в реактор, затем промывали соевым раствором (600,0 мл, 3,0 об.), затем сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (400,0 мл, 2,0 об.). Фильтрат концентрировали *in vacuo* (50°C, вакуум) с получением масла. Материал применяли без дополнительной очистки.

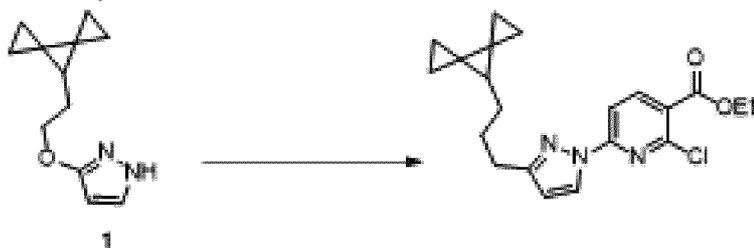
[00422] Стадия 4c. Неочищенное аминное масло (990 граммов, 3,87 моль) разбавляли с помощью 2-МеТНФ (25,0 л, 25 об.), переносили в реактор объемом 50 л и перемешивали при 25°C. Отмеряли требуемое количество щавелевой кислоты (208,9 грамма, 425,0 ммоль, 0,60 экв.) и разливали в стеклянную бутылку в оплетке, затем добавляли 2-МеТНФ (5,0 л, 5,0 об.) и перемешивали для растворения кислоты. Начинали медленное добавление раствора щавелевой кислоты к аминному раствору. Необходимо отметить, что при добавлении начинается формирование солей и может потребоваться медленное добавление для предотвращения образования крупных комков твердого вещества. По-видимому, соли

формировали гель, который медленно менялся. Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Внешний вид твердого вещества изменялся от геля до смеси, содержащей мелкодисперсные твердые вещества. Смесь фильтровали (медленное фильтрование), затем осадок промывали с помощью 2-МеТНФ (4,00 л, 4,0 об.) и сушили растягиванием на фильтре. Осадок соскабливали с фильтра и сушили *in vacuo* (50°C, вакуум, роторный испаритель). Получали 1057 граммов гемиоксалатной соли *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенное аминное масло (990 граммов, 3,87 моль) разбавляли с помощью 2-МеТНФ (25,0 л, 25 об.), переносили в реактор объемом 50 л и перемешивали при 25°C. Щавелевую кислоту (208,9 грамма, 425,0 ммоль, 0,60 экв.) отмеряли и разливали в стеклянную бутылку в оплетке, затем растворяли в 2-МеТНФ (5,0 л, 5,0 об.) с перемешиванием для растворения кислоты. Проводили медленное добавление раствора щавелевой кислоты к аминному раствору. Необходимо отметить, что при добавлении начинается формирование солей и может потребоваться медленное добавление для предотвращения образования крупных комков твердого вещества. По-видимому, соли формировали гель, который медленно менялся. Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Внешний вид твердого вещества изменялся от геля до смеси, содержащей мелкодисперсные твердые вещества. Смесь фильтровали (медленное фильтрование), затем осадок промывали с помощью 2-МеТНФ (4,00 л, 4,0 об.) и сушили растягиванием на фильтре. Осадок соскабливали с фильтра и сушили *in vacuo* (50°C, вакуум, роторный испаритель). Получали 1057 граммов гемиоксалатной соли *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 19. Синтез 2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты



Стадия 1. Синтез этил-2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотината



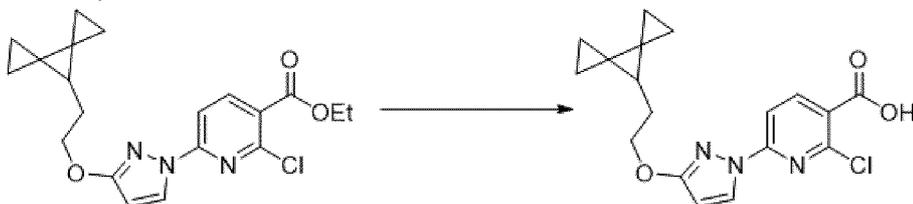
[00423] Суспензию 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразола (40,0 г, 196 ммоль), этил-2,6-дихлорникотината (43,1 г, 196 ммоль) и K₂CO₃ (35,2 г, 255 ммоль) в DMF (240 мл) перемешивали при к. т. Растворение приводило к эндотермическому эффекту с понижением от 22 до 16°C. Добавляли одной порцией DABCO (3,3 г, 29 ммоль). При добавлении происходил умеренный экзотермический эффект и температура реакционной смеси повышалась от 17 до 23°C на протяжении 20 мин. Температуру реакционной смеси поддерживали на уровне 20-30°C. Спустя ~20 ч анализ HPLC показал завершение реакции (отсутствие этил-2,6-дихлорникотината ; ~90% AUC). Смесь разбавляли с помощью добавления по каплям воды (400 мл) - при этом формировалось белое твердое вещество и температура постепенно росла от 22 до 32°C. Смесь повторно охлаждали с поддержанием температуры на уровне 15-25°C. После неудачной фильтрации (твердое вещество забило фильтр) суспензию разбавляли с помощью EtOAc (480 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (200 мл)/солевым раствором (50 мл) (2x); органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали (40°C/30 мм рт. ст.) с получением неочищенного этил-2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотината (73,1 г; 96%) в виде янтарного масла, которое кристаллизовалось.

[00424] Неочищенное твердое вещество растворяли в теплом (80°C) *i*-PrOH (200 мл) и оставляли охлаждаться до к. т. на протяжении 2 ч. В раствор вводили затравку при 38-40°C для медленной нуклеации/кристаллизации. Значительную кристаллизацию наблюдали при 35-34°C. Суспензию оставляли перемешиваться при к. т. на протяжении ночи.

[00425] Полученная суспензия была очень густой (консистенции овсяной каши). Твердое вещество собирали фильтрованием (стеклокерамика/бумага); осадок на фильтре промывали с помощью *i*-PrOH (50 мл), сушили на воздухе с отсасыванием и затем сушили в вакууме (55°C/300 мм рт. ст./со стравливанием N₂) с получением этил-2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотината (60,2 г; 79%; 98,6% AUC) в виде белого порошка. Фильтрат охлаждали до 3°C и 2^{ой} сбор (5,8 г; 8%) получали в виде белого порошка приемлемой чистоты (~98% AUC). Общий выход: 60,2+5,8=66,0 г (87%).

[00426] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45-8.36 (m, 2H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.34 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.25 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 4H), 0.89-0.77 (m, 1H), 0.83 (s, 4H), 0.71-0.60 (m, 3H), 0.54-0.44 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез 2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты

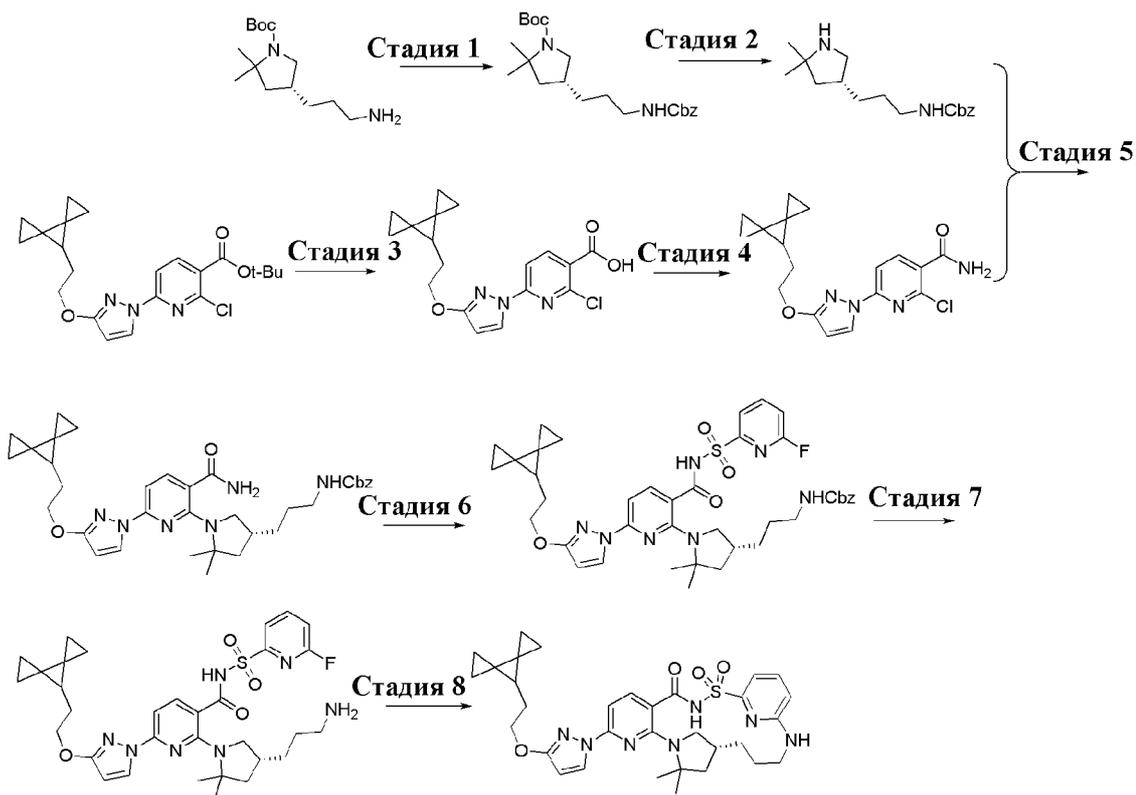


[00427] Раствор этил-2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотината (62,0 г, 160 ммоль) в THF (248 мл) и EtOH (186 мл) перемешивали при температуре окружающей среды (13°C). Добавляли одной порцией 2 М водный раствор NaOH (примерно 96 мл; 192 ммоль); наблюдали экзотермический эффект от 13 до 20°C. Спустя 1 ч анализ UPLC-MS показал завершение реакции. Реакционный раствор концентрировали (40°C/50 мм рт. ст.) с удалением большей части органического растворителя. Концентрат разбавляли водой (248 мл) и 2-МеТНФ (750 мл) и затем добавляли 2 М HCl (100 мл, 200 ммоль), в то же время поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (2×200 мл); сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенной 2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты (62,4 г (теоретический выход 109%)) в виде белого порошка. Продукт содержит некоторое количество остаточного(-ых) растворителя(-ей).

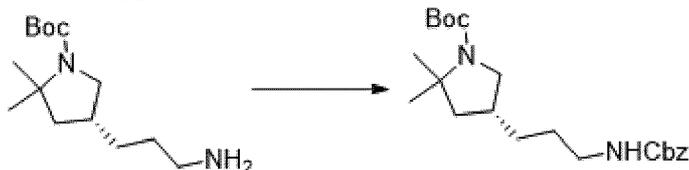
[00428] Неочищенный продукт перекристаллизовывали из теплого (106°C) PhMe (5 об. экв.), вводили затравку при ~95°C и охлаждали до к. т. на протяжении 2 ч и затем дополнительно до 10°C. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали холодным PhMe (1 об. экв.) и осадок на фильтре сушили с отсасыванием, а затем в вакуумной печи (40°C/100 мм рт. ст.) с получением 2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты (выход 88%) в виде белого порошка.

[00429] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.61 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 0.89-0.77 (m, 2H), 0.83 (s, 2H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.50 (ddd, *J*=8.2, 4.5, 2.2 Hz, 2H).

Пример 20. Синтез (14*R*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона



Стадия 1. Синтез *tert*-бутил-(*R*)-4-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата



[00430] Двухфазную смесь *tert*-бутил-(4*R*)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (22,0 г, 85,8 ммоль) в PhMe (132 мл) и NaOH (86 мл 2 М раствора, 172 ммоль) охлаждали при 0--10°C, затем добавляли раствор Cbz-Cl (22,0 г, 18,4 мл, 129 ммоль) в PhMe (44 мл) на протяжении 15 мин, в то же время поддерживая температуру реакционной смеси ниже 10°C. После завершения реакции двухфазную смесь нагревали до комнатной температуры и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью PhMe (44,00 мл), затем объединенные органические фазы промывали водой (88 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением *tert*-бутил-(4*R*)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (36,1 г; 108%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Синтез бензил-(*R*)-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропилкарбамата

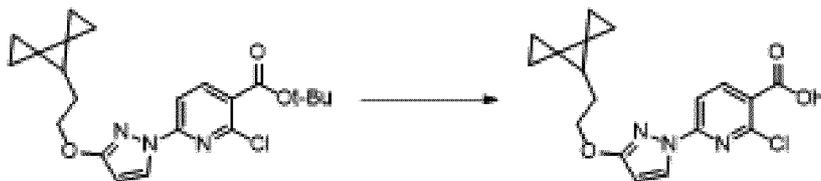


[00431] Раствор *трет*-бутил-(4*R*)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (30,0 г, 76,8 ммоль) в DCM (60 мл) обрабатывали с помощью HCl (96 мл 4 М раствора, 384 ммоль) в диоксане и перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока реакция не завершалась, затем растворители удаляли под вакуумом. Концентрат разделяли между водой (180 мл) и МТВЕ (120 мл) и фазы разделяли. Водную фазу промывали с помощью МТВЕ (120 мл). Водную фазу разбавляли с помощью МТВЕ (180 мл) и подщелачивали с помощью NaOH (46 мл 2 М раствора, 92 ммоль) (pH ~14). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (120 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали (40°C/20 мм рт. ст.) с получением бензил-N-[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]карбамата (15,2 г, 68%) в виде бесцветной жидкости.

[00432] Анализ UPLC-MS: tR=0,99 мин/M+1=291 (соответствует структуре).

[00433] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43-7,23 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,26-3,05 (m, 3H), 2,55 (dd, J=11,0, 8,0 Гц, 1H), 2,13 (dq, J=15,5, 7,8 Гц, 1H), 1,79 (dd, J=12,5, 8,0 Гц, 2H), 1,48 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,37 (ddd, J=9,8, 7,2, 3,3 Гц, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,12 (s, 4H).

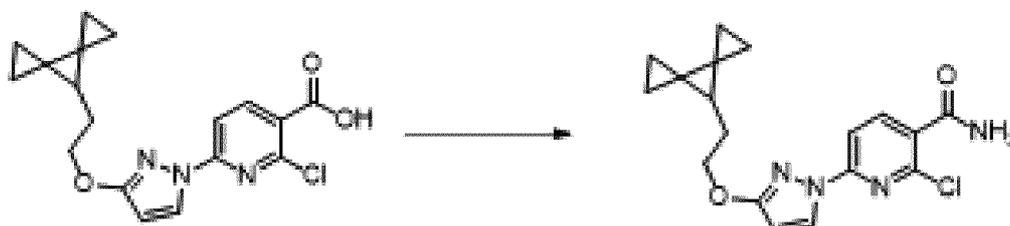
Стадия 3. Синтез 2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты



[00434] К раствору *трет*-бутил-2-хлор-6-[3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (10,0 г, 24,0 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (26 мл, 338 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением белого твердого вещества. К белому твердому веществу добавляли МТВЕ и смесь концентрировали три раза с получением 2-хлор-6-[3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (9,00 г, 96%). ЯМР неочищенного продукта показал наличие МТВЕ и некоторого количества исходных примесей.

[00435] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.61 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, J=6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, J=6.5 Hz, 1H), 0.88-0.78 (m, 4H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.50 (ddd, J=8.2, 4.5, 2.2 Hz, 2H).

Стадия 4. Синтез 2-хлор-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)никотинамида

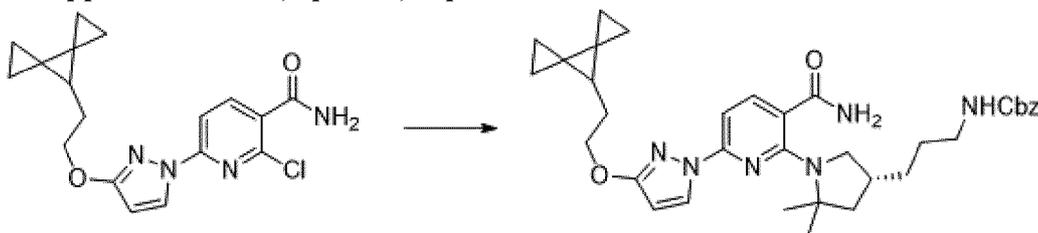


[00436] Суспензию 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (7,5 г, 20,8 ммоль) в 2-МеТНФ (45 мл) и DMF (152 мг, 161 мкл, 2,1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре, затем добавляли SOCl₂ (3,35 г, 2,05 мл, 28,1 ммоль) и нагревали при 40°C. После завершения реакции реакцию смесь добавляли в отдельную колбу, содержащую охлажденный раствор NH₄OH (примерно 28 мл 14,8 М раствора, 417 ммоль) в воде (26 мл), в то же время поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. После завершения реакции (20 мин) смесь разбавляли с помощью МТВЕ (120 мл) и воды (60 мл), затем с помощью EtOAc (180 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением бежевого порошка. Порошок перемешивали с МТВЕ (50 мл; 7 об. экв.) и нагревали с образованием взвеси, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем ополаскивали с помощью МТВЕ (2×5 мл) и сушили с получением 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (6,70 г; 90%) в виде грязно-белого порошка.

[00437] Анализ HPLC: 98,6% AUC (272 нм)

[00438] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 4.24 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 0.90-0.76 (m, 4H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.56-0.45 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез бензил-(R)-(3-(1-(3-карбамоил-6-(3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата



[00439] Суспензию 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (5,0 г, 13,9 ммоль), бензил-N-[3-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]карбамата (4,86 г, 16,7 ммоль), K₂CO₃ (примерно 5,8 г, 42 ммоль) и ZnCl₂ (примерно 1,9 г, 14 ммоль) в *n*-BuOAc (40 мл) нагревали при 120°C до тех пор, пока реакция не завершалась (~2,5 дня).

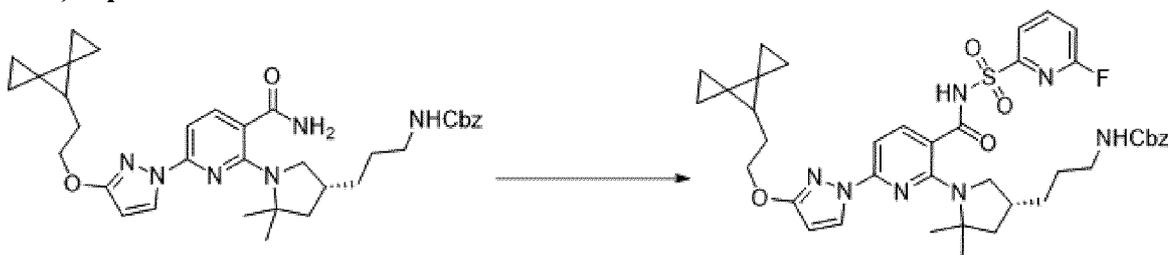
[00440] Суспензию разбавляли с помощью EtOAc (60 мл) и подкисляли с помощью HCl (примерно 42 мл 2 М раствора, 84 ммоль); дегазирование CO₂; pH ~1. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл); объединяли органические фазы и промывали водой (60 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 14,0 г (164%) темно-янтарной жидкости (остаточный *n*-BuOAc оставался).

[00441] Разбавляли с помощью DCM и очищали путем колоночной флеш-хроматографии с элюированием с помощью EtOAc/гексанов. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил-N-[3-[(3R)-1-[3-

карбамоил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-пиридил]-5,5-диметил-пирролидин-3-ил]пропил]карбамата (3,05 г; 36%) в виде желтой пены.

[00442] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 7H), 6.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.20 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.32 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.19 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.01 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.94 (dd, *J*=11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.81 (q, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53-1.23 (m, 6H), 0.90-0.77 (m, 4H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.53-0.46 (m, 2H).

Стадия 6. Синтез бензил-(*R*)-3-(1-(6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]карбамата



[00443] Раствор бензил-*N*-[3-[(3*R*)-1-[3-карбамоил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-пиридил]-5,5-диметил-пирролидин-3-ил]пропил]карбамата (2,50 г, 4,08 ммоль) в 2-МеТНФ (15 мл) охлаждали при 0-5°C, затем добавляли раствор 6-фторпиридин-2-сульфонилхлорида (примерно 1,19 г, 6,12 ммоль) в 2-МеТНФ (5 мл), а затем 2-метилбутан-2-олат лития (3,3 мл раствора с концентрацией 40% объем/объем, 10,2 ммоль) на протяжении 15 мин, в то же время поддерживая температуру реакционной смеси ниже 5°C. Анализ показал ~10-15% непрореагировавшего исходного материала, поэтому добавляли дополнительную порцию 6-фторпиридин-2-сульфонилхлорида (0,20 г, 1,0 ммоль), а затем 2-метилбутан-2-олат лития (330 мкл раствора с концентрацией 40% объем/объем, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали до тех пор, пока реакция не завершалась (~20 мин), затем ее разделяли между EtOAc (20 мл) и HCl (12 мл 1 М раствора, 12 ммоль). Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (10 мл), затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением коричневого вещества с консистенцией ириски/пены. Очистка с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (градиент EtOAc/гексаны) с последующей колоночной хроматографией с обращенной фазой (градиент CH₃CN/H₂O) дала бензил-*N*-[3-[(3*R*)-1-[6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-3-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонилкарбамоил]-2-пиридил]-5,5-диметил-пирролидин-3-ил]пропил]карбамат (1,10 г; 35%; 97+% AUC) в виде белого порошка.

[00444] Менее чистую фракцию (0,80 г; ~84% AUC) растворяли в теплом EtOH (~10 мл), перемешивали и оставляли охлаждаться до к. т. Спустя ~10 мин происходила кристаллизация. Суспензию перемешивали в течение ~1 ч и твердые вещества собирали фильтрованием (шприц с фриттой). Осадок на фильтре ополаскивали с помощью EtOH (3 мл) и твердое вещество сушили на воздухе/сушили в вакууме (55°C) с получением

дополнительного бензил-*N*-[3-[(3*R*)-1-[6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-3-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонилкарбамоил]-2-пиридил]-5,5-диметил-пирролидин-3-ил]пропил]карбамата (0,61 г; извлечение 76%) в виде сыпучего, белого порошка.

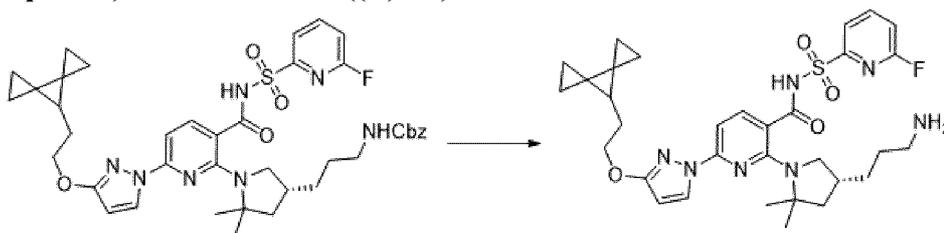
[00445] Анализ HPLC: 95,2% AUC (272 нм).

[00446] Общий выход=1,10 г+0,61 г=1,71 г (54%).

[00447] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (q, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=4.2 Hz, 4H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.01 (hept, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J*=10.4, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (dd, *J*=11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (q, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.34 (td, *J*=13.1, 12.6, 6.7 Hz, 3H), 1.17 (dt, *J*=16.1, 5.2 Hz, 1H), 0.97 (dt, *J*=13.4, 8.8 Hz, 1H), 0.89-0.75 (m, 4H), 0.71-0.57 (m, 2H), 0.56-0.41 (m, 2H).

[00448] ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -65,73.

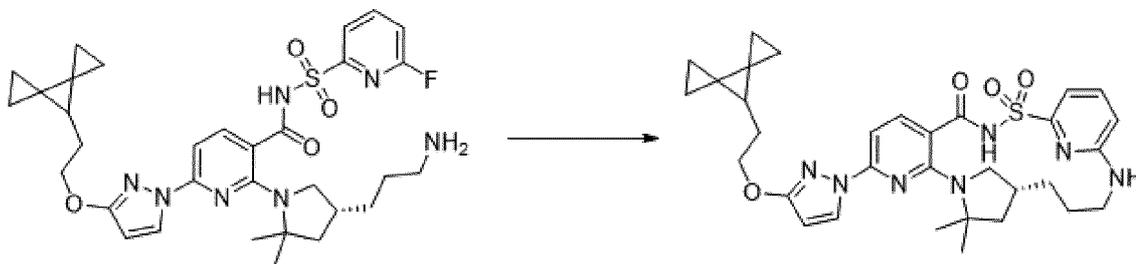
Стадия 7. Синтез (*R*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-(3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида ((*R*)-53)



[00449] Смесь бензил-*N*-[3-[(3*R*)-1-[6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-3-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонилкарбамоил]-2-пиридил]-5,5-диметил-пирролидин-3-ил]пропил]карбамата (1,00 г, 1.30 ммоль) и Pd на угле (69 мг с концентрацией 10% объем/объем) в MeOH (8 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (1 бар) при ~40°C до тех пор, пока реакция не завершалась (2,5 ч). Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белого вещества с консистенцией ириски/твердого вещества. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии с обращенной фазой (градиент CH₃CN/H₂O) с последующим суспендированием в МТВЕ (10 мл) дала 2-[(4*R*)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-*N*-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (190 мг; 23%; 95,0% AUC) в виде белого порошка.

[00450] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.11 (q, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.15 (t, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J*=10.9, 7.3 Hz, 1H), 2.82 (hept, *J*=7.2, 6.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.81 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.42-1.27 (m, 3H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.83 (d, *J*=5.5 Hz, 4H), 0.64 (dd, *J*=8.5, 4.2 Hz, 2H), 0.50 (dd, *J*=8.5, 4.0 Hz, 2H).

Стадия 8. Синтез (14R)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона



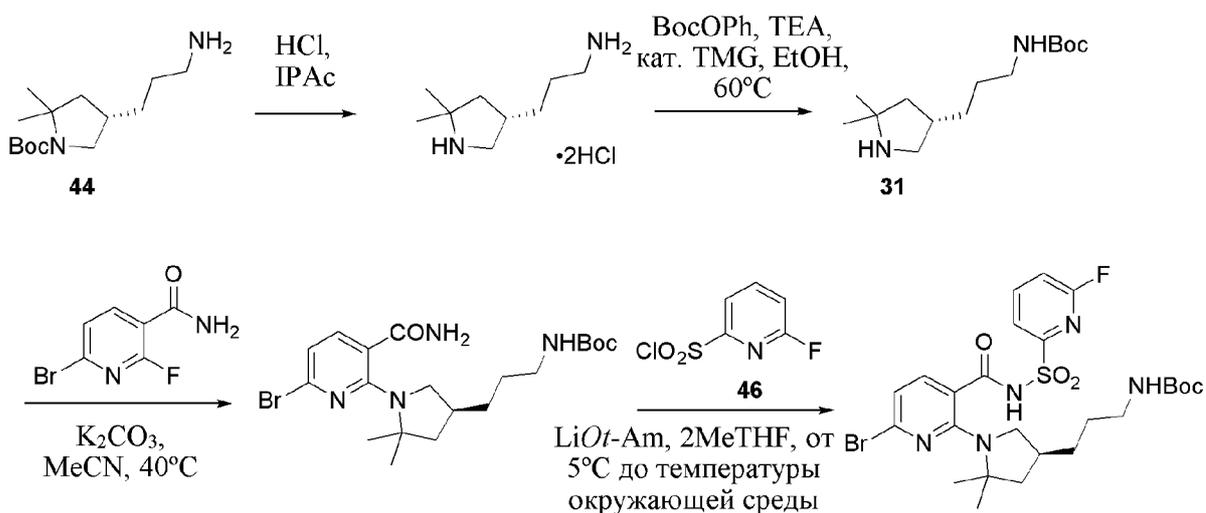
[00451] Суспензию 2-[(4R)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-ил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пиридин-3-карбоксиамида (300 мг, 0,4704 ммоль), K₂CO₃ (162,5 мг, 1,176 ммоль) и MgCl₂ (44,79 мг, 0,4704 ммоль) в DMSO (2,400 мл) нагревали при 80°C в течение ~6 ч до тех пор, пока исходный материал не израсходовался. Суспензию разделяли между EtOAc (12 мл) и 0,5 М раствором HCl (4,7 мл, 2,35 ммоль). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (6 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3×2 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением (14R)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (262 мг; 90%) в виде янтарной жидкости.

[00452] Анализ HPLC показал 94,8% AUC со следами (0,2%) непрореагировавшего исходного материала.

[00453] Анализ UPLC-MS: M+1=618 (соответствует структуре).

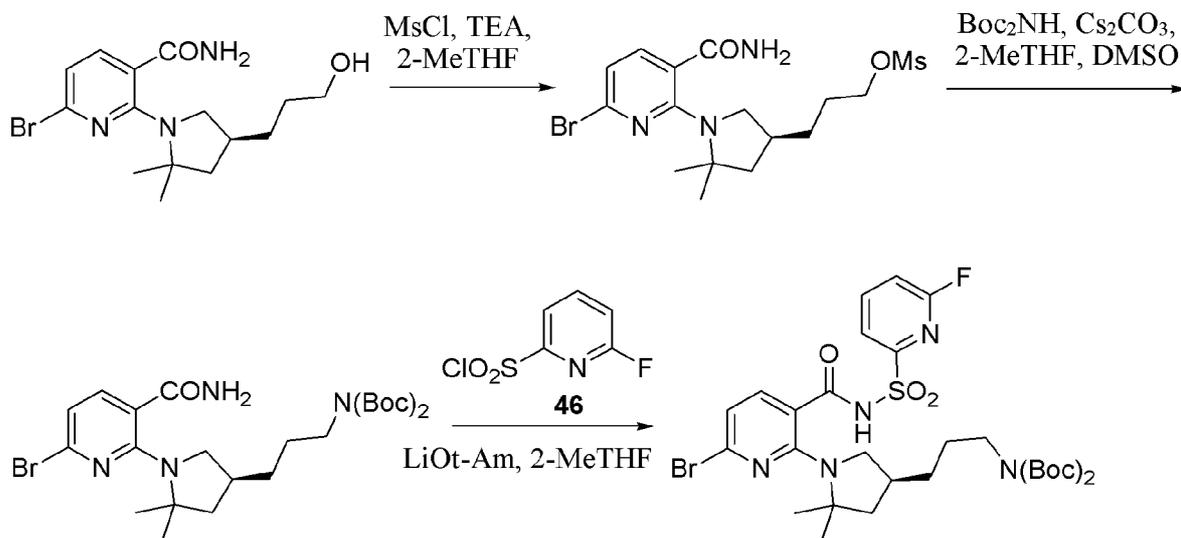
[00454] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.12-6.83 (m, 3H), 6.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.22 (td, *J*=6.8, 2.3 Hz, 2H), 4.04-3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 2.70 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, *J*=20.2, 6.6, 5.9 Hz, 4H), 1.70-1.40 (m, 10H), 1.32 (q, *J*=12.2 Hz, 1H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, *J*=8.6, 4.2 Hz, 2H), 0.51 (dd, *J*=8.5, 4.2 Hz, 2H).

Пример 21. Синтез трет-бутил-(S)-(3-(1-(6-бром-3-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата



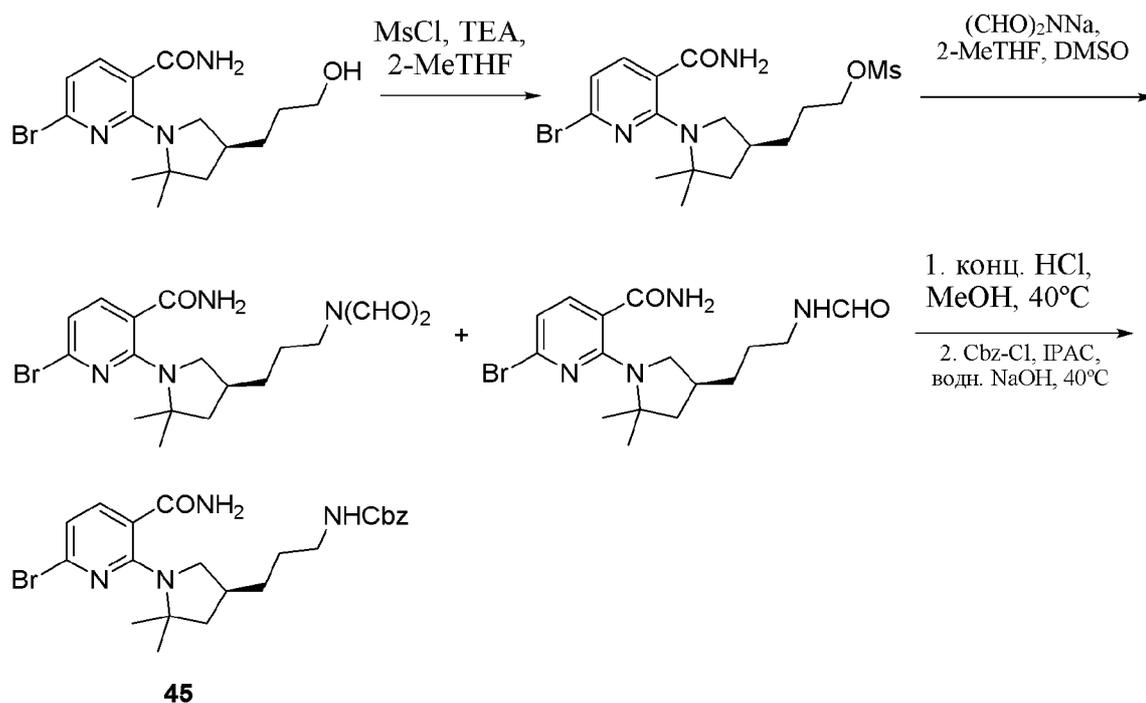
[00455] Способ получения *трет*-бутил-(*S*)-(3-(1-(6-бром-3-(((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)карбамоил)пиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 22. Синтез (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(бис-Вос-амино)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида



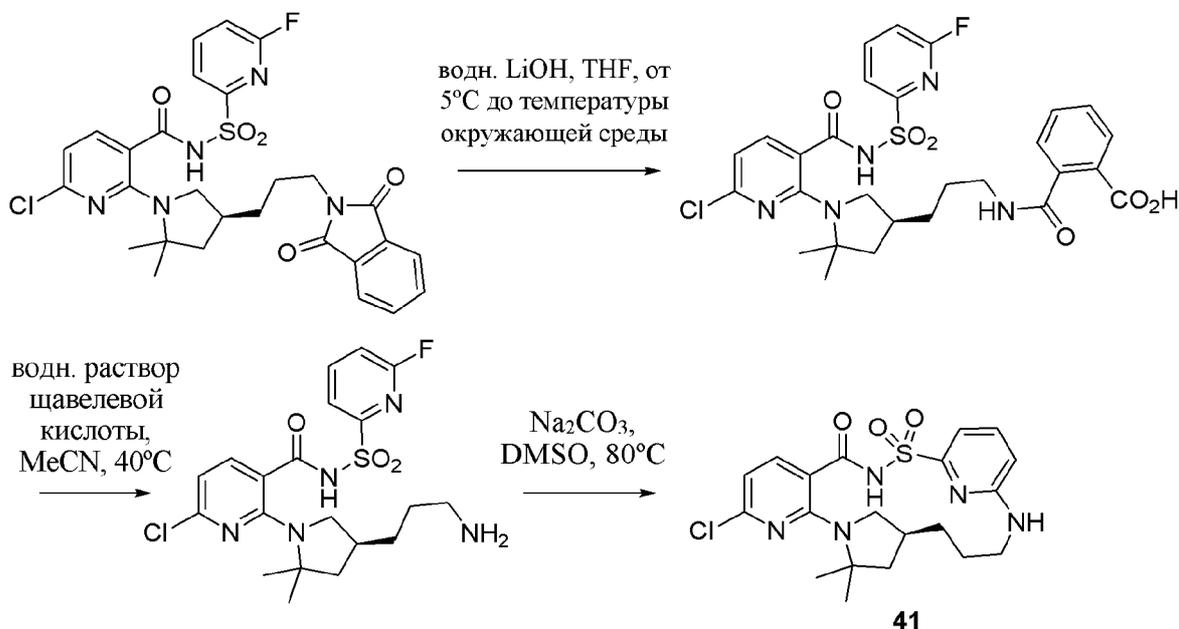
[00456] Способ получения (*S*)-6-бром-2-(4-(3-(бис-Вос-амино)пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 23. Синтез бензил-(*S*)-(3-(1-(6-бром-3-карбамоилпиридин-2-ил)-5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (45)



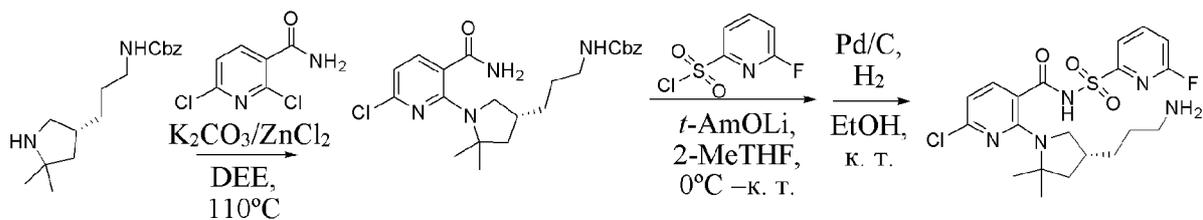
[00457] Альтернативный способ получения соединения **45** показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 24. Синтез (13*S*)-26-хлор-15,15-диметил-5-тиа-4,7-диаза-2(2,3),6(2,6)-дипиридина-1(1,3)-пирролидинациклодекафан-3-он-5,5-диоксида (41**)**



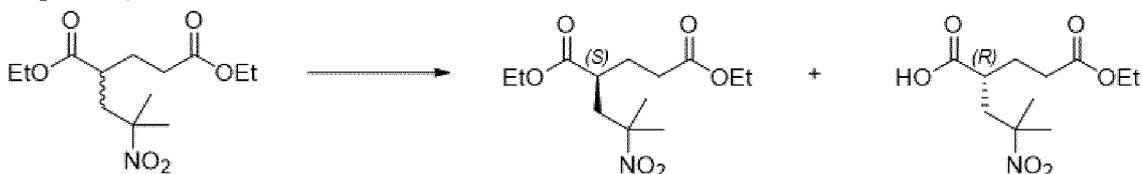
[00458] Способ получения соединения **41** показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 25. Синтез (R)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-хлор-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида



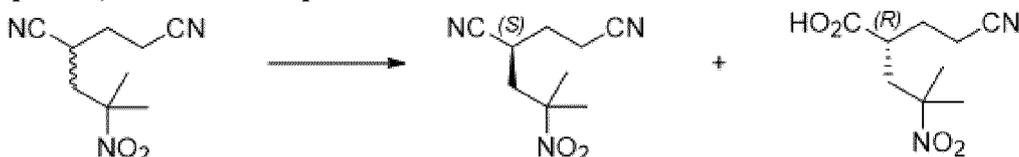
[00459] Способ получения (*R*)-2-(4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-хлор-N-((6-фторпиридин-2-ил)сульфонил)никотинамида показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 26. Ферментативное разделение сложного диэфира диэтил-2-(2-метил-2-нитропропил)пентандиоата



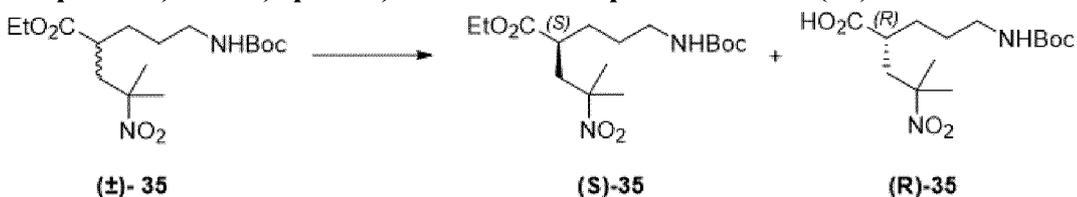
[00460] Способ хирального разделения диэтил-2-(2-метил-2-нитропропил)пентандиоата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления O может иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 27. Ферментативное разделение динитрила 2-(2-метил-2-нитропропил)пентандинитрила



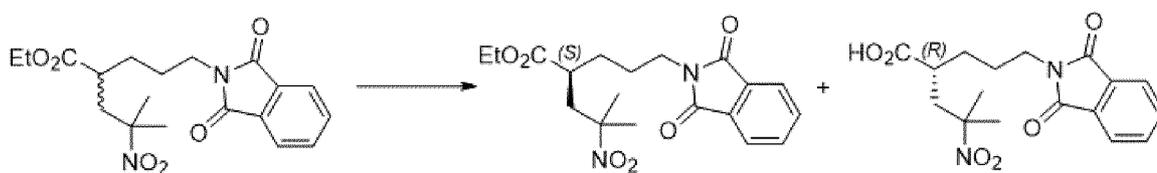
[00461] Способ хирального разделения 2-(2-метил-2-нитропропил)пентандинитрила показан на схеме выше.

Пример 28. Ферментативное разделение сложного эфира этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-метил-4-нитропентаноата (35)



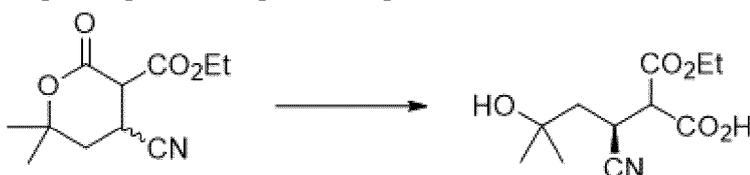
[00462] Способ хирального разделения соединения **35** показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 29. Ферментативное разделение сложного эфира 2-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-4-метил-4-нитропентаноата



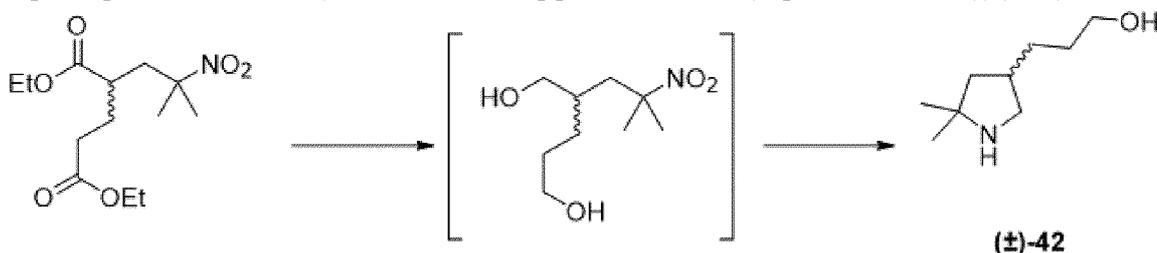
[00463] Способ хирального разделения этил-2-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)-4-метил-4-нитропентаноата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 30. Энантиоселективное раскрытие кольца этил-4-циано-6,6-диметил-2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилата



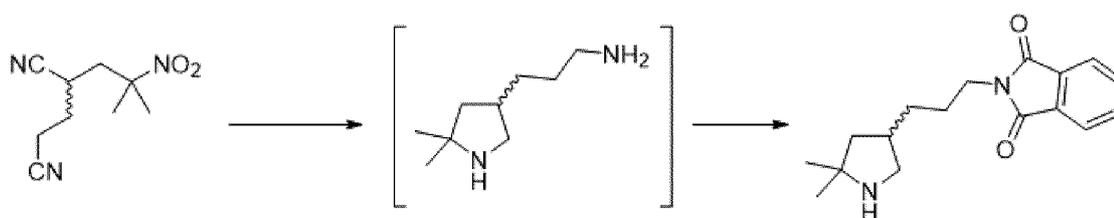
[00464] Способ хирального разделения этил-4-циано-6,6-диметил-2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления O может иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 31. Синтез 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола ((±)-42)



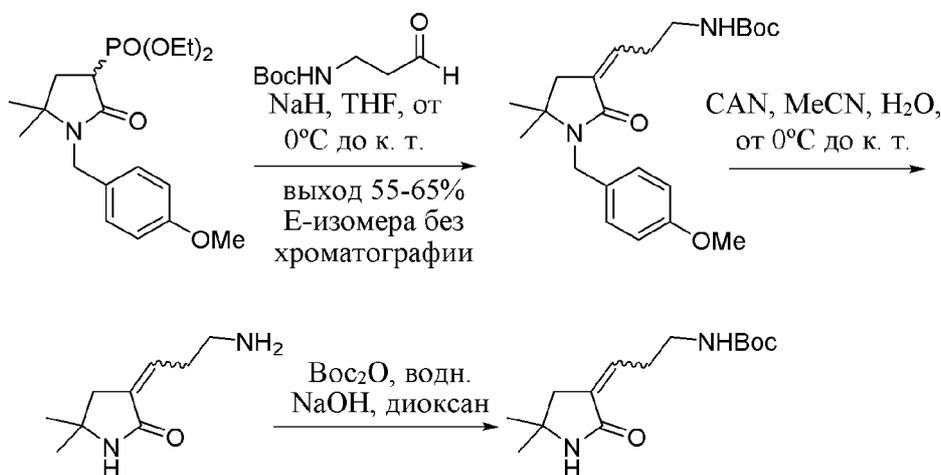
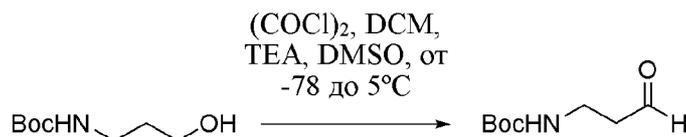
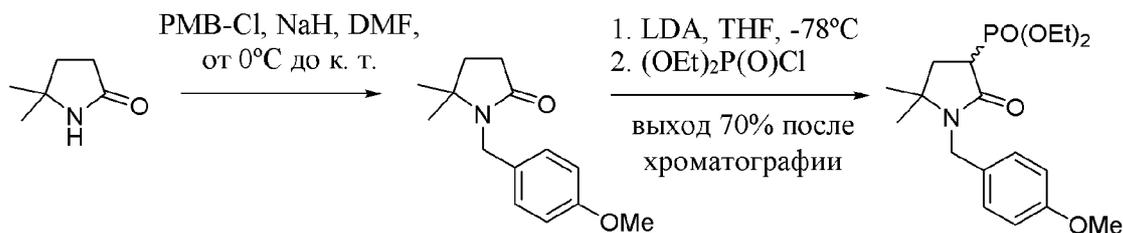
[00465] Способ хирального разделения диэтил-2-(2-метил-2-нитропропил)пентандиоата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 32. Синтез 2-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона



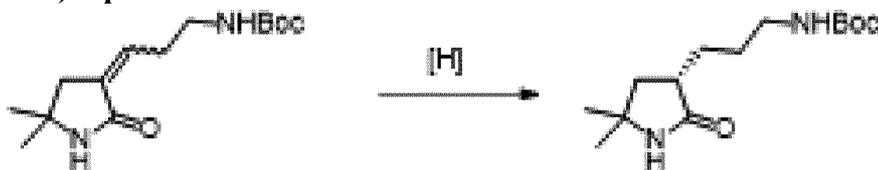
[00466] Способ хирального разделения 2-(2-метил-2-нитропропил)пентандинитрила показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 33. Синтез *трет*-бутил-(3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден)пропил)карбамата



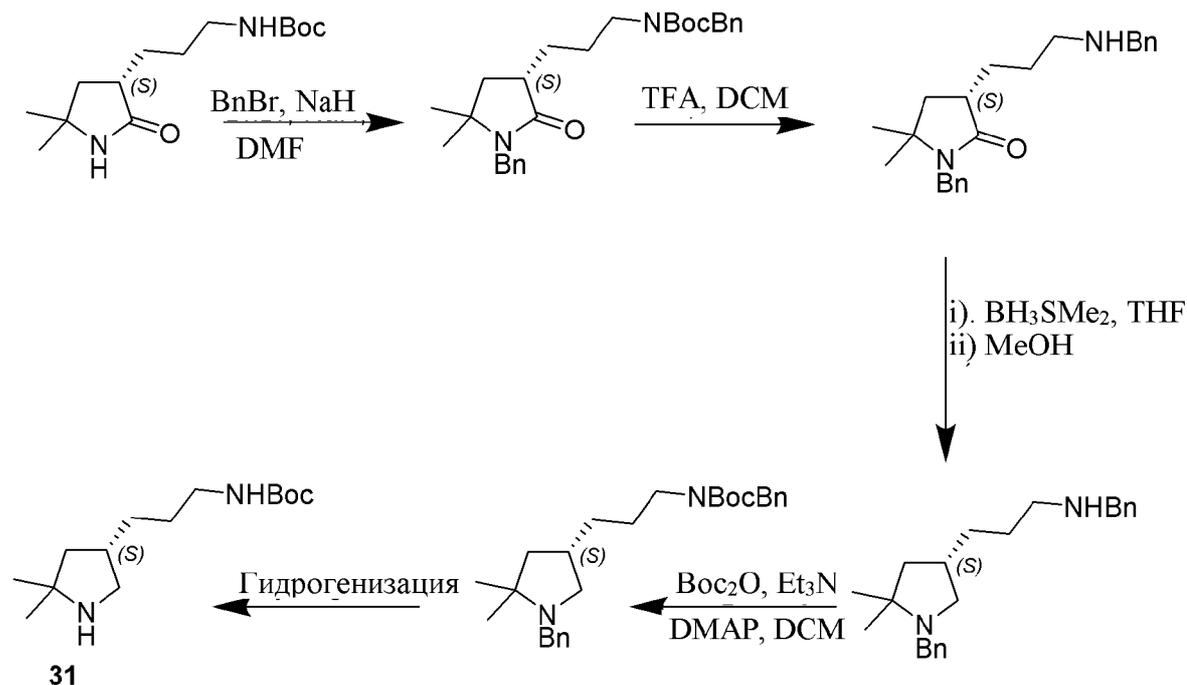
[00467] Способ получения *трет*-бутил-(3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден)пропил)карбамата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 34. Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропил)карбамата



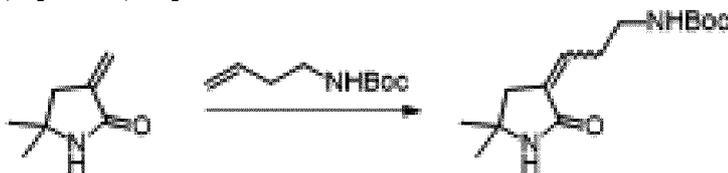
[00468] Способ получения *трет*-бутил-(*S*)-(3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропил)карбамата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 35. Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил)карбамата (31)



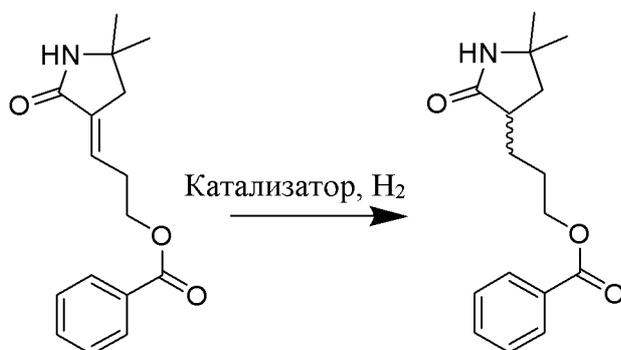
[00469] Способ получения соединения **31** показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 36. Синтез *трет*-бутил-(3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден)пропил)карбамата



[00470] Способ получения *трет*-бутил-(3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден)пропил)карбамата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

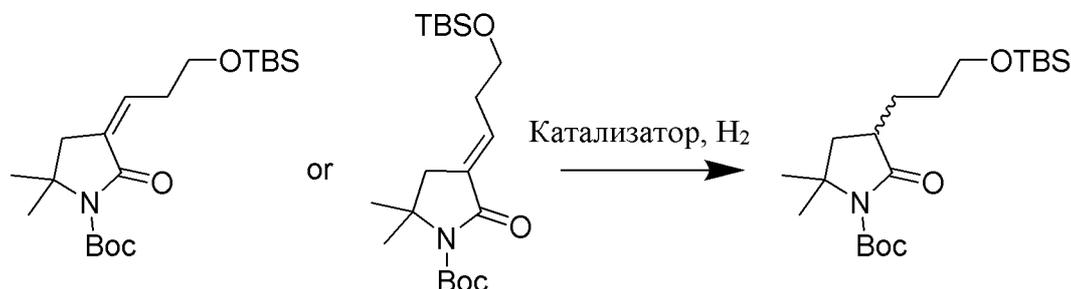
Пример 37. Синтез 3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропилбензоата



[00471] Способ получения 3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропилбензоата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или

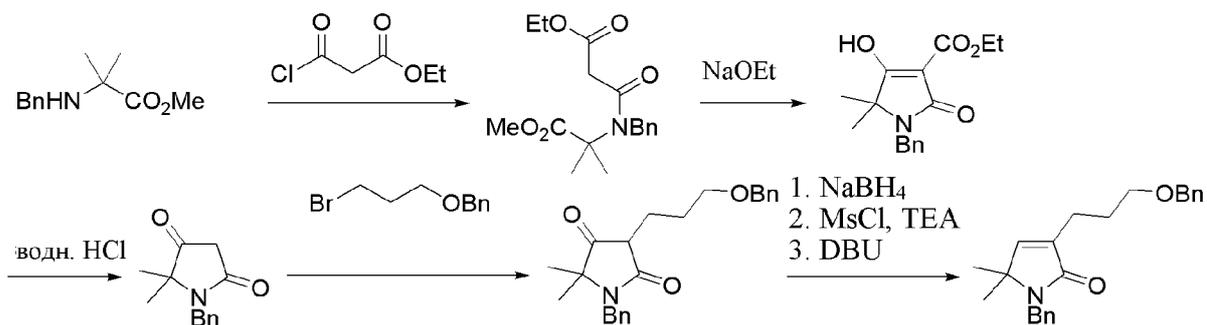
более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 38. Синтез *трет*-бутил-4-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата



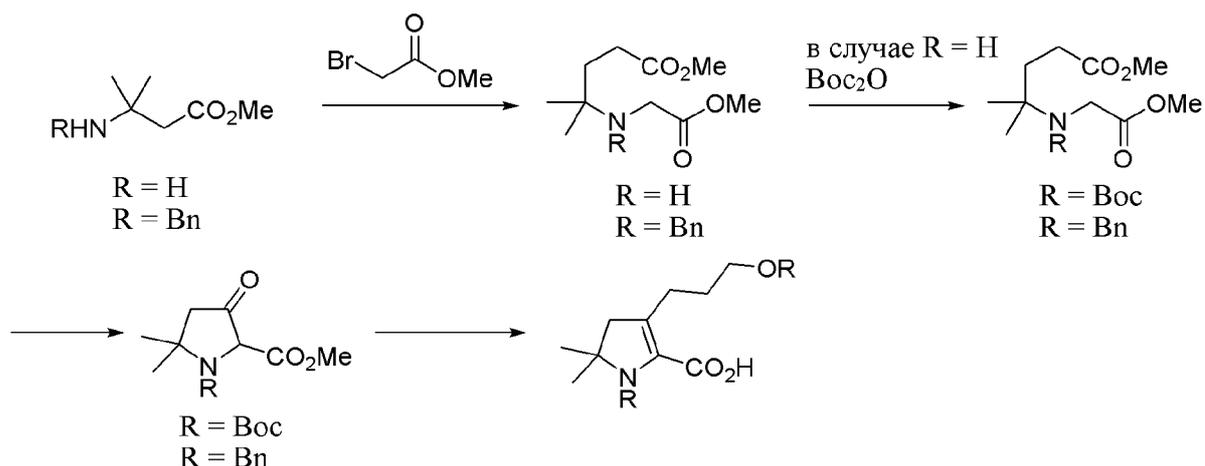
[00472] Способ получения *трет*-бутил-4-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 39. Синтез 1-бензил-3-(3-(бензилокси)пропил)-5,5-диметил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она



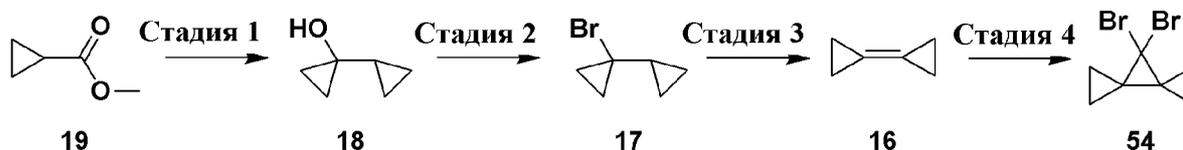
[00473] Способ получения 1-бензил-3-(3-(бензилокси)пропил)-5,5-диметил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 40. Синтез пирролина



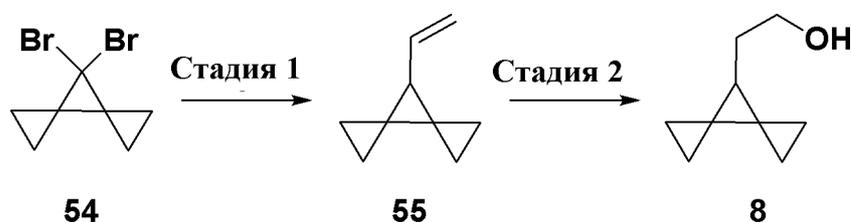
[00474] Способ получения пирролина показан на схеме выше. В некоторых вариантах осуществления N и O могут иметь одну или более защитных групп, выбранных из множества защитных групп, раскрытых в данном документе.

Пример 41. Синтез 7,7-дибромдиспиرو[2.0.2⁴.1³]гептана (54)



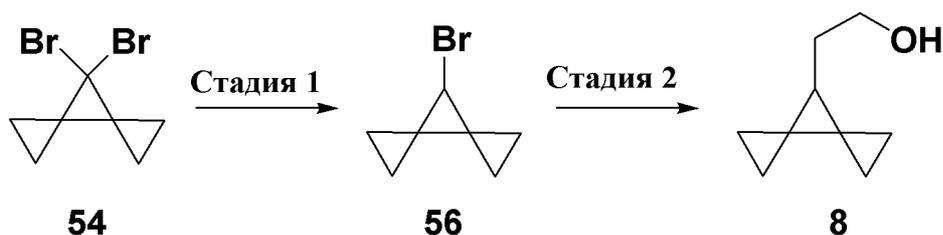
[00475] Соединение **18** получали путем осуществления реакции соединения **19** с $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ и EtMgBr в присутствии МТВЕ при температуре от 20°C до 25°C в течение 14 ч. Соединение **17** получали путем осуществления реакции соединения **18** с PPh_3 , Br_2 и пиридином в присутствии DCM при температуре от -30°C до 15°C в течение 14 ч, затем перегонки реакционной смеси. Соединение **16** получали путем осуществления реакции соединения **17** с $\text{KO}t\text{-Bu}$ в присутствии DMSO при температуре от 20°C до 25°C в течение 16 ч. Соединение **54** получали путем осуществления реакции соединения **16** с $\text{KO}t\text{-Bu}$ и CBr_4 в присутствии гептана при температуре от 0°C до к. т. в течение 17-72 ч.

Пример 42. Альтернативный синтез 2-(диспиرو[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этан-1-ола (8)



[00476] Соединение **55** получали путем осуществления реакции соединения **54** с бромидом винилмагния и йодидом меди(I) в присутствии THF при температуре от -40°C до -10°C в течение 4 ч. Затем осуществляли реакцию соединения **55** с боран-THF, пероксидом водорода и гидроксидом натрия при 0°C с получением соединения **8**.

Пример 43. Альтернативный синтез 2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этан-1-ола
(8)



[00477] Соединение **56** можно получать вначале путем осуществления реакции соединения **54** с хлоридом *трет*-бутилмагния и ацетилацетонатом железа(III) при -10°C . Затем соединение **56** можно обработать на первой стадии металлическим магнием и йодом в присутствии THF при 50°C , а на второй стадии этиленоксидом и Li_2CuCl в присутствии THF при -20°C с получением соединения **8**.

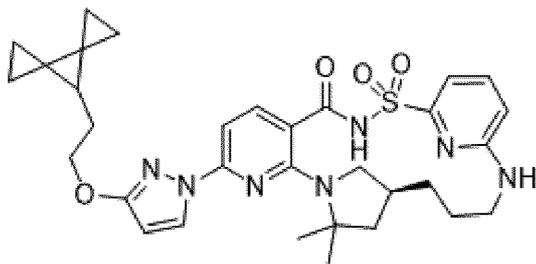
Другие варианты осуществления

[00478] Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем изобретении, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент были конкретно или по отдельности указаны как включенные посредством ссылки. Если значение терминов в любом из патентов или публикаций, включенных посредством ссылки, противоречит значению терминов, применяемых в настоящем изобретении, значение терминов, определенных в настоящем изобретении, считается определяющим.

В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалист в данной области техники без труда поймет из такого обсуждения и из прилагаемой формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, определенного в нижеследующей формуле изобретения.

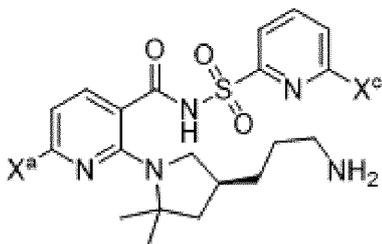
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения **I**:



Соединение **I**,

или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий превращение соединения формулы **(I)**:



(I),

или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль,
где

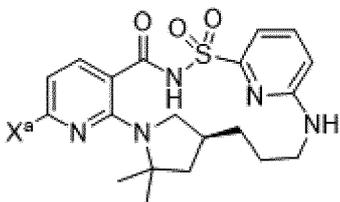
X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^c выбран из F, Cl, Br и I.

2. Способ по п. 1, где превращение соединения формулы **(I)** или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль предусматривает стадии:

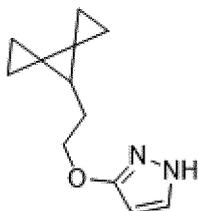
1) объединения соединения формулы **(I)** или его соли с по меньшей мере одним первым основанием с получением соединения формулы **(II)**:



(II),

или его соли и

2) объединения соединения формулы **(II)** или его соли с соединением **1**:



1,

или его солью

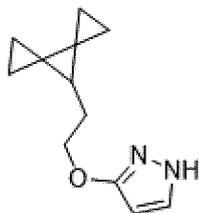
и по меньшей мере одним вторым основанием с получением соединения **I** или его фармацевтически приемлемой соли,

где в соединении формулы **(II)** или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R; и

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

3. Способ по п. 1, где превращение соединения формулы **(I)** или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль предусматривает объединение соединения формулы **(I)** или его соли с соединением **1**:



1,

или его солью и по меньшей мере одним третьим основанием с получением соединения **I** или его фармацевтически приемлемой соли,

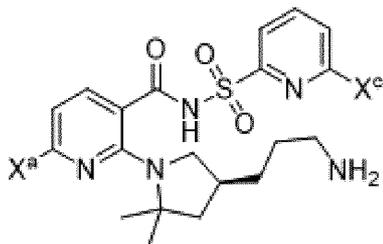
где в соединении формулы **(I)** или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

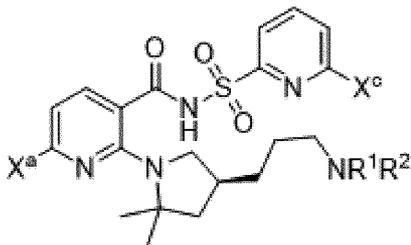
R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^c выбран из F, Cl, Br и I.

4. Способ по п. 1, где соединение формулы **(I)**:

**(I)**,

или его соль получают путем превращения соединения формулы **(III)**:

**(III)**,

или его соли в соединение формулы **(I)** или его соль,

где в соединении формулы (III) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R выбран из $-\text{C}_{1-10}$ алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-10}$ алкилом, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

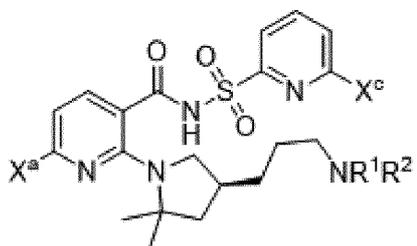
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

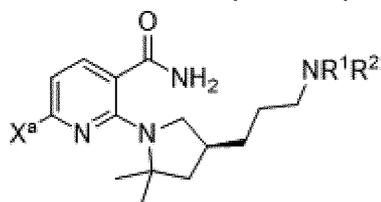
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

5. Способ по п. 4, где соединение формулы (III):



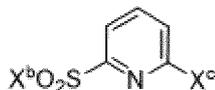
(III),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (IV):



(IV),

или его соли с соединением формулы (V):



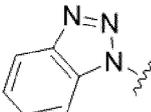
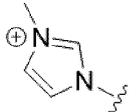
(V),

или его соль с получением соединения формулы (III) или его соли,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R выбран из $-\text{C}_{1-10}$ алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-10}$ алкилом, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой

X^b выбран из Cl, F, $-\text{OC}_6\text{F}_5$,  и  ;

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

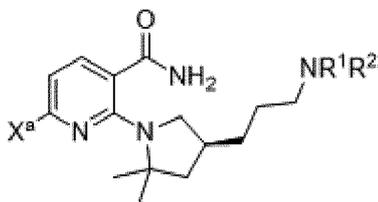
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

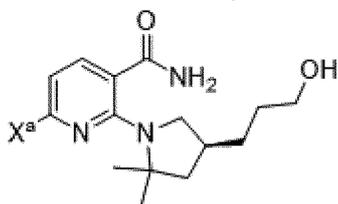
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

6. Способ по п. 5, где соединение формулы (IV):



(IV),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (VI):



(VI),

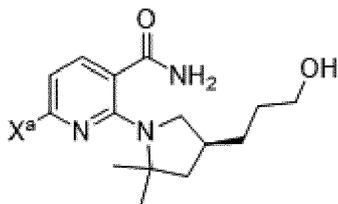
или его соли в соединение формулы (IV) или его соль,

где в соединении формулы (VI) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$; и

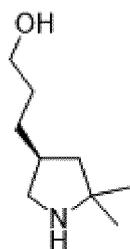
R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

7. Способ по п. 6, где соединение формулы (VI):



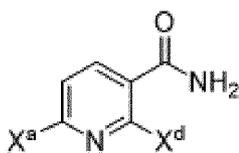
(VI),

или его соль получают путем объединения соединения 2:



2,

или его соли с соединением формулы (VII):



(VII),

или его соль с получением соединения формулы (VI) или его соли,

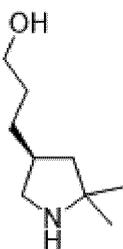
где в соединении формулы (VII) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

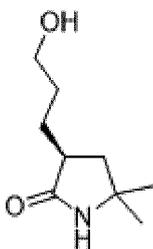
X^d выбран из F, Cl, Br и I.

8. Способ по п. 7, где соединение 2:



2,

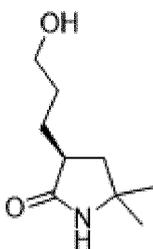
или его соль получают путем превращения соединения 3:



3,

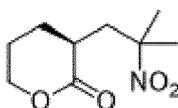
или его соли в соединение 2 или его соль.

9. Способ по п. 8, где соединение 3:



3,

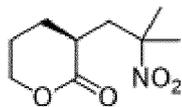
или его соль получают путем превращения соединения 4:



4,

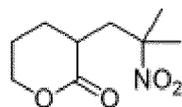
или его соли в соединение 3 или его соль.

10. Способ по п. 9, где соединение **4**:



4,

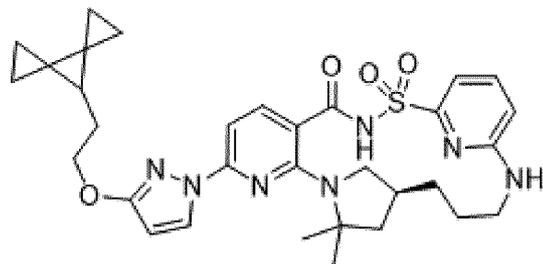
или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-**4**:



(\pm)-**4**,

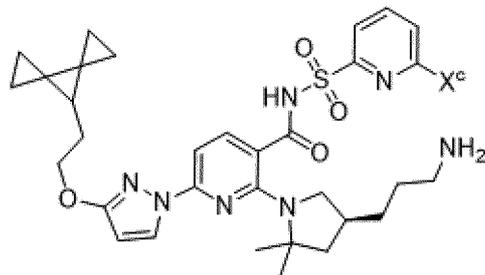
или его соли.

11. Способ получения соединения **I**:



Соединение **I**,

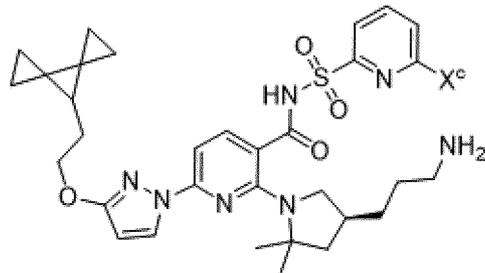
или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий превращение соединения формулы (**VIII**):



(**VIII**),

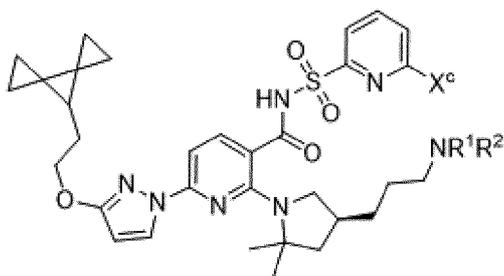
или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль, где в соединении формулы (**VIII**) или его соли X^c выбран из F, Cl, Br и I.

12. Способ по п. 11, где соединение формулы (**VIII**):



(**VIII**),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (**IX**):



(IX),

или его соли в соединение формулы **(VIII)** или его соль,

где в соединении формулы **(IX)** или его соли:

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

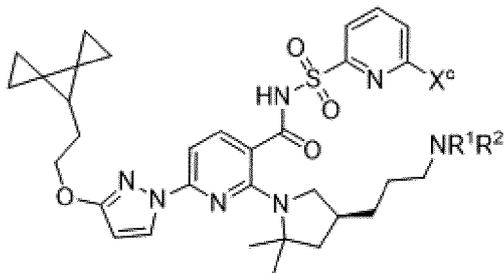
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

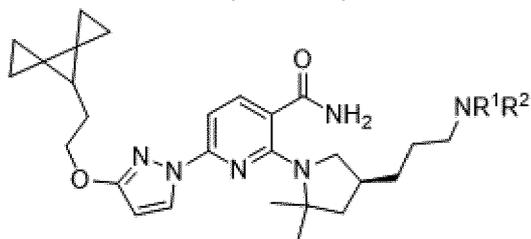
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

13. Способ по п. 12, где соединение формулы **(IX)**:



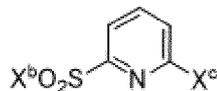
(IX),

или его соль получают путем объединения соединения формулы **(X)**:



(X),

или его соли с соединением формулы **(V)**:



(V),

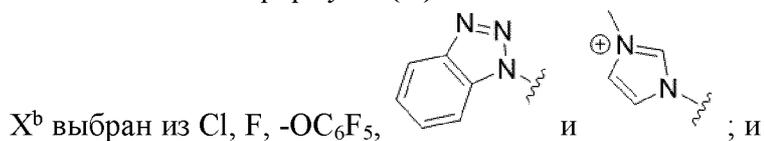
или его соль с получением соединения формулы **(IX)** или его соли,

где в соединении формулы **(X)** или его соли:

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

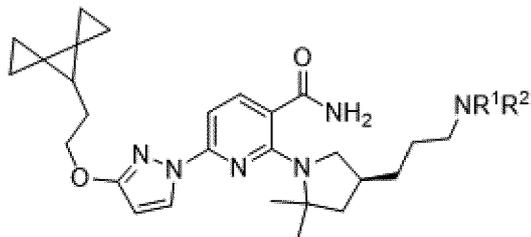
R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где в соединении формулы (V) или его соли:



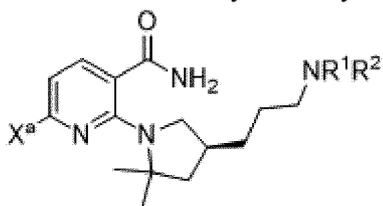
X^c выбран из F, Cl, Br и I.

14. Способ по п. 13, где соединение формулы (X):



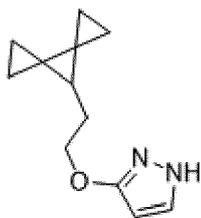
(X),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (IV):



(IV),

или его соли с соединением 1:



1,

или его соль с получением соединения формулы (X) или его соли,

где в соединении формулы (IV) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

где

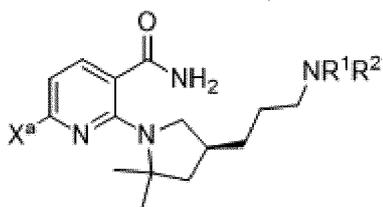
R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу

для азота.

15. Способ по п. 14, где соединение формулы (IV):



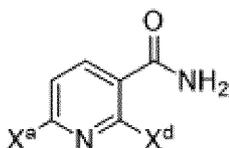
(IV),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (XI):



(XI),

или его соли с соединением формулы (VII):



(VII),

или его соль с получением соединения формулы (IV) или его соли,

где в соединении формулы (XI) или его соли:

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

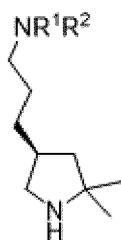
где в соединении формулы (VII) или его соли:

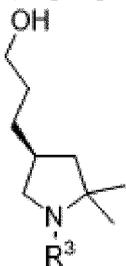
X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R выбран из $-\text{C}_{1-10}$ алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-10}$ алкилом, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^d выбран из F, Cl, Br и I.

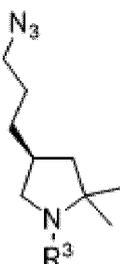
16. Способ по п. 15, где соединение формулы (XI):



(XI),или его соль получают путем превращения соединения формулы **(XII)**:**(XII),**или его соли в соединение формулы **(XI)** или его соль,где в соединении формулы **(XII)** или его соли R³ представляет собой одновалентную защитную группу для азота.17. Способ по п. 16, где соединение формулы **(XII)**:**(XII),**или его соль получают путем превращения соединения формулы **(XV)**:**(XV),**или его соли в соединение формулы **(XII)** или его соль,где в соединении формулы **(XV)** или его соли R³ представляет собой одновалентную защитную группу для азота.18. Способ по п. 17, где превращение соединения формулы **(XV)** или его соли в соединение формулы **(XII)** или его соль предусматривает стадии:1) превращения соединения формулы **(XV)**:

(XV),или его соли в соединение формулы **(XIV)**:**(XIV),**

или его соль;

2) превращения соединения формулы **(XIV)** или его соли в соединение формулы**(XIII)**:**(XIII),**

или его соль и

3) превращения соединения формулы **(XIII)** или его соли в соединение формулы**(XII)** или его соль,

где в соединениях формул **(XIII)** - **(XV)** или их соли R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота; и где в соединении формулы **(XIV)** или его соли:

 R^4 представляет собой $-SO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

19. Способ по п. 18, где соединение формулы **(XV)**:**(XV),**или его соль получают путем превращения соединения **2**:



2,

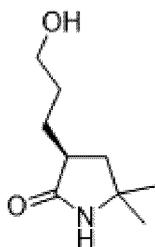
или его соли в соединение формулы (XV) или его соль.

20. Способ по п. 19, где соединение **2**:



2,

или его соль получают путем превращения соединения **3**:



3,

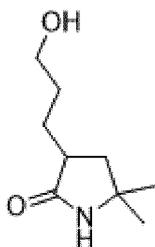
или его соли в соединение **2** или его соль.

21. Способ по п. 20, где соединение **3**:



3,

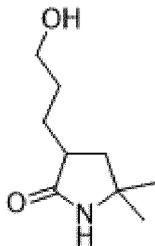
или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-**3**:



(\pm)-**3,**

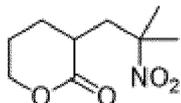
или его соли.

22. Способ по п. 21, где соединение (±)-3:



(±)-3,

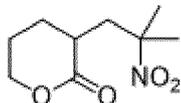
или его соль получают путем превращения соединения (±)-4:



(±)-4,

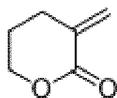
или его соли в соединение (±)-3 или его соль.

23. Способ по п. 22, где соединение (±)-4:



(±)-4,

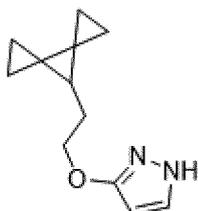
или его соли получают путем объединения соединения 5:



5,

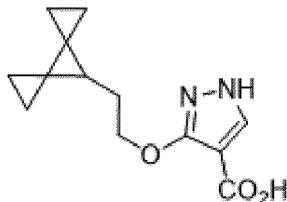
или его соли с 2-нитропропаном с получением соединения (±)-4 или его соли.

24. Способ по п. 2, где соединение 1:



1,

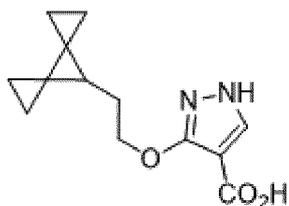
или его соли получают путем превращения соединения 6:



6,

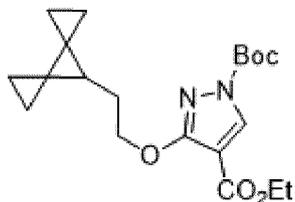
или его соли в соединение 1 или его соль.

25. Способ по п. 24, где соединение 6:



6,

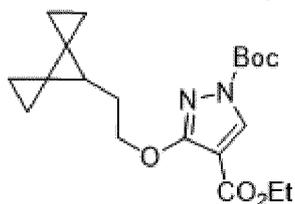
или его соль получают путем превращения соединения 7:



7,

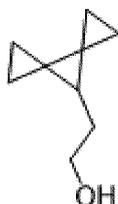
или его соли в соединение 6 или его соль.

26. Способ по п. 25, где соединение 7:



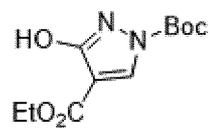
7,

или его соль получают путем объединения соединения 8:



8,

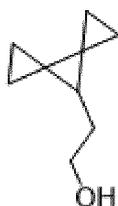
или его соли с соединением 9:



9,

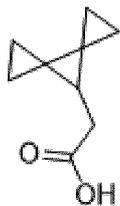
или его соль с получением соединения 7 или его соли.

27. Способ по п. 26, где соединение 8:



8,

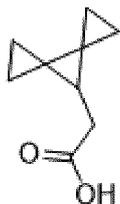
или его соль получают путем превращения соединения **10**:



10,

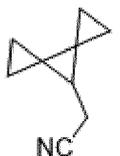
или его соли в соединение **8** или его соль.

28. Способ по п. 27, где соединение **10**:



10,

или его соль получают путем превращения соединения **11**:



11,

или его соли в соединение **10** или его соль.

29. Способ по п. 28, где соединение **11**:



11,

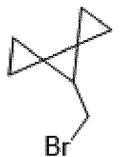
или его соль получают путем превращения соединения **12**:



12,

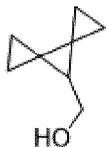
или его соли в соединение **11** или его соль.

30. Способ по п. 29, где соединение **12**:



12,

или его соль получают путем превращения соединения **13**:



13,

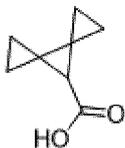
или его соли в соединение **12** или его соль.

31. Способ по п. 30, где соединение **13**:



13,

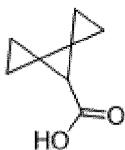
или его соль получают путем превращения соединения **14**:



14,

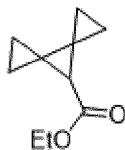
или его соли в соединение **13** или его соль.

32. Способ по п. 31, где соединение **14**:



14,

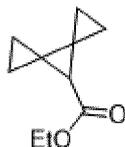
или его соль получают путем превращения соединения **15**:



15,

или его соли в соединение **14** или его соль.

33. Способ по п. 32, где соединение **15**:



15,

или его соль получают путем превращения соединения **16**:



16,

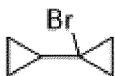
или его соли в соединение **15** или его соль.

34. Способ по п. 33, где соединение **16**:



16,

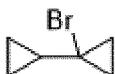
или его соль получают путем превращения соединения **17**:



17,

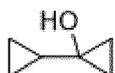
или его соли в соединение **16** или его соль.

35. Способ по п. 34, где соединение **17**:



17,

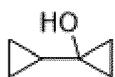
или его соль получают путем превращения соединения **18**:



18,

или его соли в соединение **17** или его соль.

36. Способ по п. 35, где соединение **18**:



18,

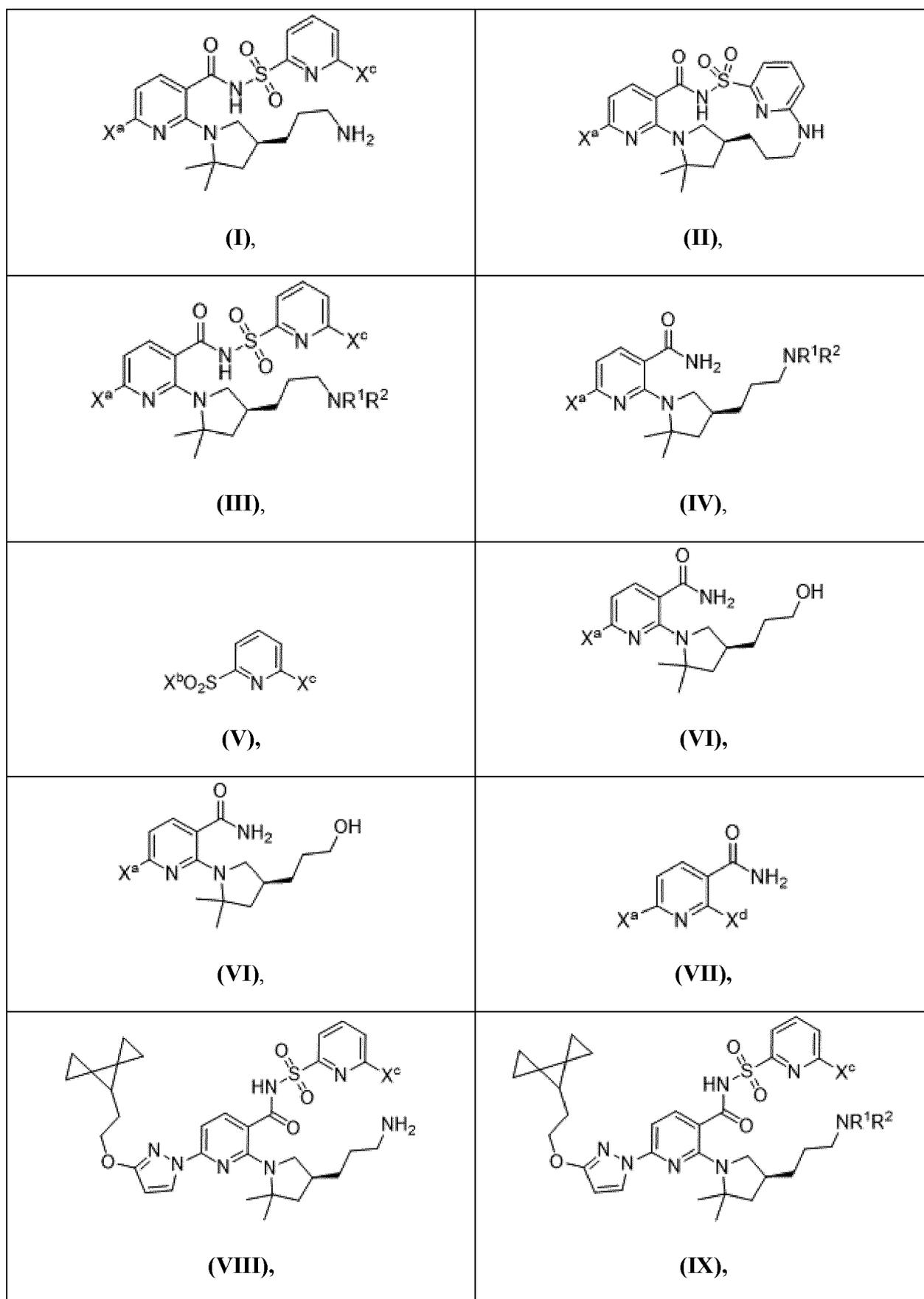
или его соль получают путем превращения соединения **19**:

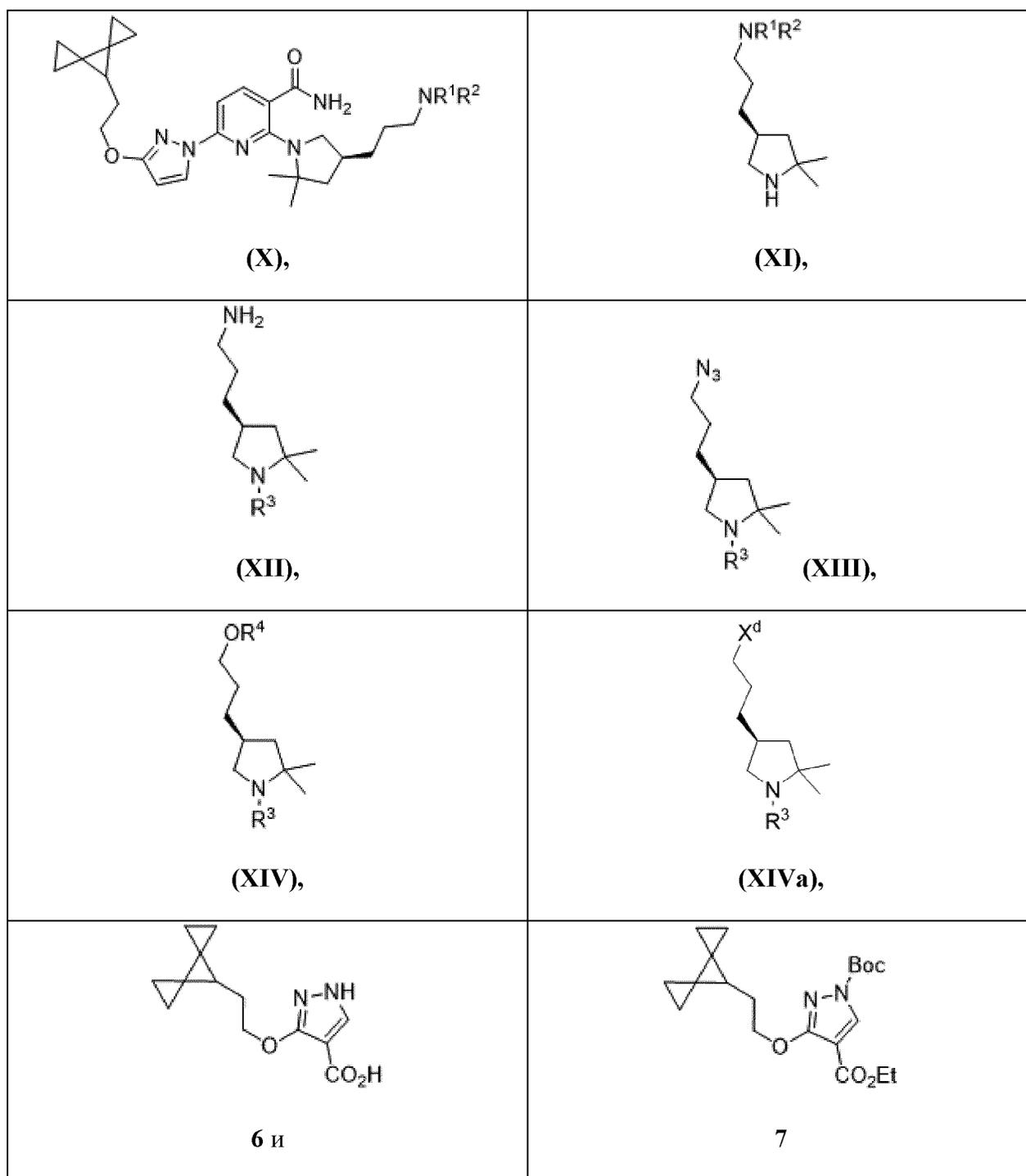


19,

или его соли в соединение **18** или его соль.

37. Соединение, выбранное из:



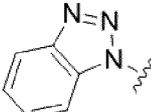
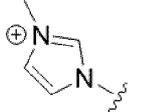


или их солей,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;

X^b выбран из Cl, F, -OC₆F₅,  и  ;

X^c выбран из F, Cl, Br и I;

X^d выбран из F, Cl, Br и I;

R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^4 представляет собой $-SO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

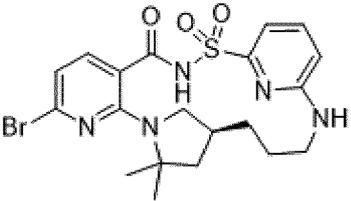
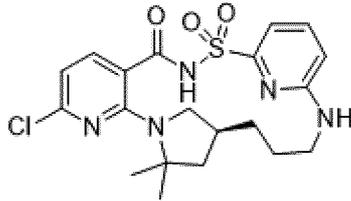
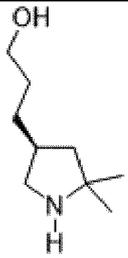
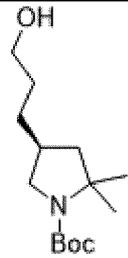
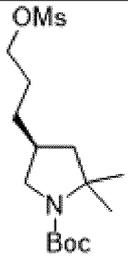
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

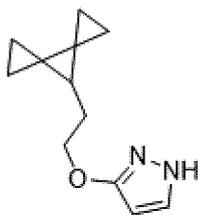
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где соединение не представляет собой:

 <p style="text-align: center;">40,</p>	 <p style="text-align: center;">41,</p>
 <p style="text-align: center;">2,</p>	 <p style="text-align: center;">42,</p>
 <p style="text-align: center;">43 или</p>	 <p style="text-align: center;">44</p>

или их соль.

По доверенности



1,

или его солью

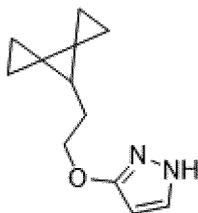
и по меньшей мере одним вторым основанием с получением соединения **I** или его фармацевтически приемлемой соли,

где в соединении формулы **(II)** или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

3. Способ по п. 1, где превращение соединения формулы **(I)** или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль предусматривает объединение соединения формулы **(I)** или его соли с соединением **1**:



1,

или его солью и по меньшей мере одним третьим основанием с получением соединения **I** или его фармацевтически приемлемой соли,

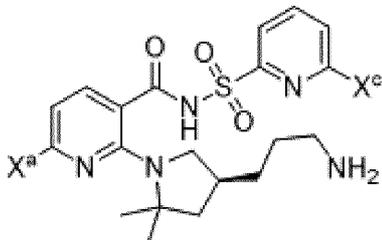
где в соединении формулы **(I)** или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

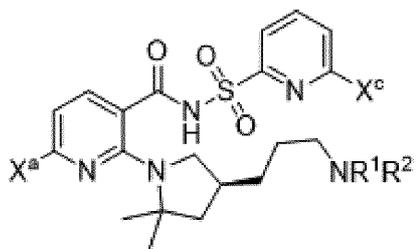
X^c выбран из F, Cl, Br и I.

4. Способ по п. 1, где соединение формулы **(I)**:



(I),

или его соль получают путем превращения соединения формулы **(III)**:



(III),

или его соли в соединение формулы **(I)** или его соль,

где в соединении формулы **(III)** или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

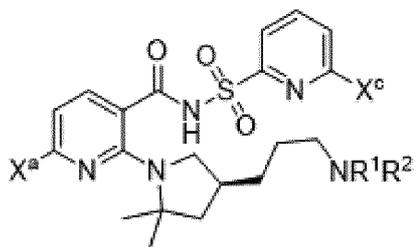
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

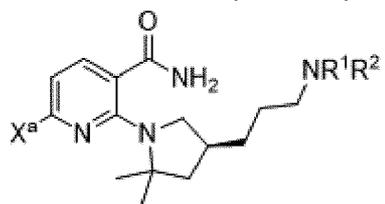
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

5. Способ по п. 4, где соединение формулы **(III)**:



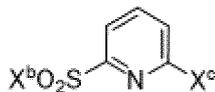
(III),

или его соль получают путем объединения соединения формулы **(IV)**:



(IV),

или его соли с соединением формулы **(V)**:



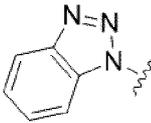
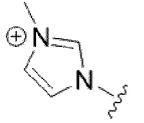
(V),

или его соль с получением соединения формулы **(III)** или его соли,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-\text{OSO}_2\text{R}$;

R выбран из $-\text{C}_{1-10}$ алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-10}$ алкилом, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой

X^b выбран из Cl, F, $-\text{OC}_6\text{F}_5$,  и  ;

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

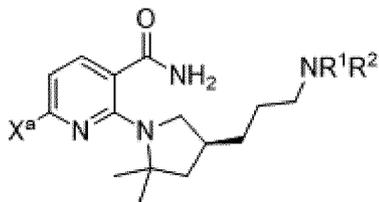
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

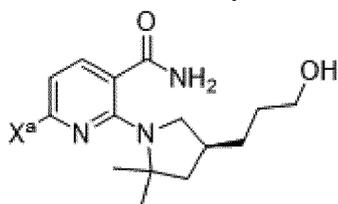
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

6. Способ по п. 5, где соединение формулы (IV):



(IV),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (VI):



(VI),

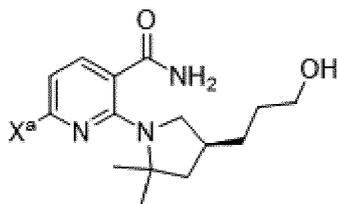
или его соли в соединение формулы (IV) или его соль,

где в соединении формулы (VI) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-\text{OSO}_2\text{R}$; и

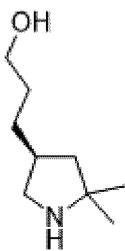
R выбран из $-\text{C}_{1-10}$ алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-10}$ алкилом, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

7. Способ по п. 6, где соединение формулы (VI):



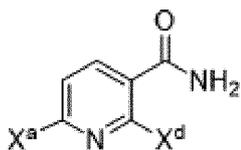
(VI),

или его соль получают путем объединения соединения 2:



2,

или его соли с соединением формулы (VII):



(VII),

или его соль с получением соединения формулы (VI) или его соли,

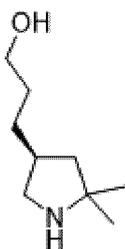
где в соединении формулы (VII) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

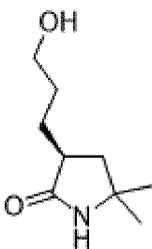
X^d выбран из F, Cl, Br и I.

8. Способ по п. 7, где соединение 2:



2,

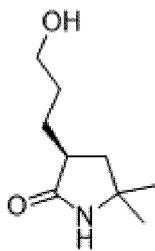
или его соль получают путем превращения соединения 3:



3,

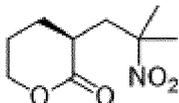
или его соли в соединение 2 или его соль.

9. Способ по п. 8, где соединение 3:



3,

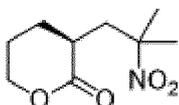
или его соль получают путем превращения соединения 4:



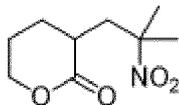
4,

или его соли в соединение 3 или его соль.

10. Способ по п. 9, где соединение 4:

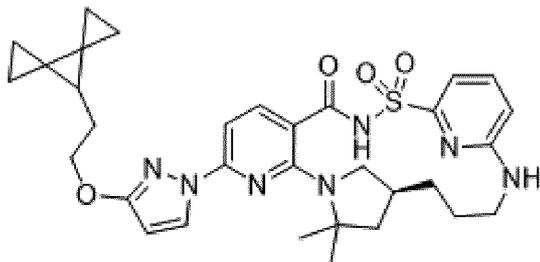


4,

или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-4:(\pm)-4,

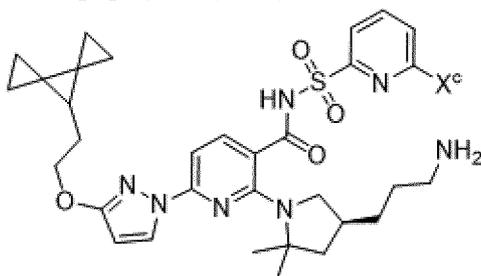
или его соли.

11. Способ получения соединения I:



Соединение I,

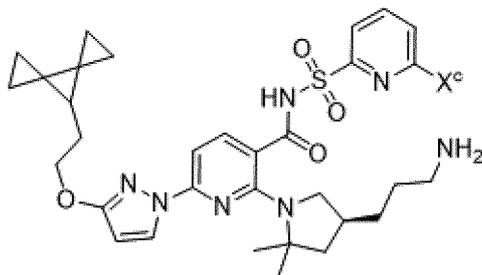
или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий превращение соединения формулы (VIII):



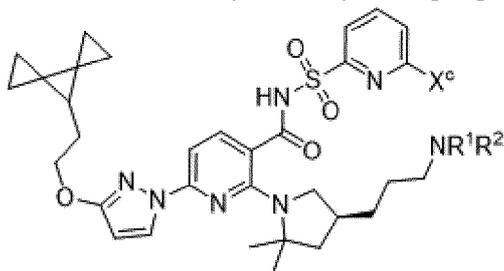
(VIII),

или его соли в соединение **I** или его фармацевтически приемлемую соль, где в соединении формулы **(VIII)** или его соли X^c выбран из F, Cl, Br и I.

12. Способ по п. 11, где соединение формулы **(VIII)**:

**(VIII),**

или его соль получают путем превращения соединения формулы **(IX)**:

**(IX),**

или его соли в соединении формулы **(VIII)** или его соль, где в соединении формулы **(IX)** или его соли:

X^c выбран из F, Cl, Br и I; и

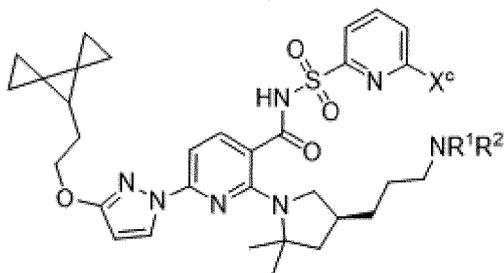
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

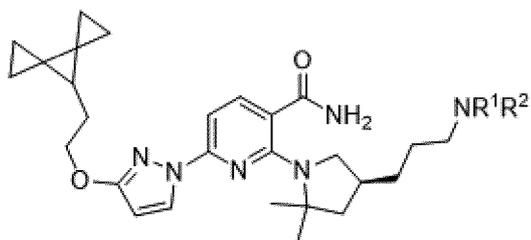
R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

13. Способ по п. 12, где соединение формулы **(IX)**:

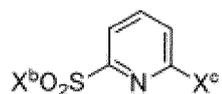
**(IX),**

или его соль получают путем объединения соединения формулы **(X)**:



(X),

или его соли с соединением формулы (V):



(V),

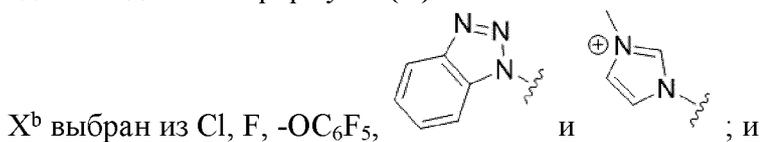
или его соль с получением соединения формулы (IX) или его соли,
где в соединении формулы (X) или его соли:

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

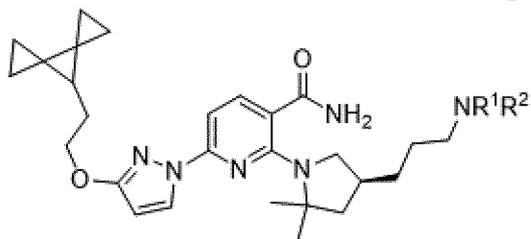
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где в соединении формулы (V) или его соли:



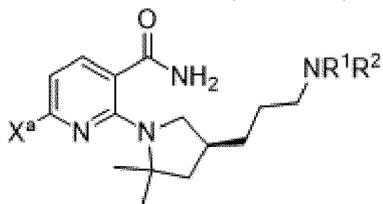
X^c выбран из F, Cl, Br и I.

14. Способ по п. 13, где соединение формулы (X):



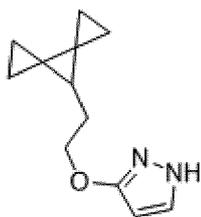
(X),

или его соль получают путем объединения соединения формулы (IV):



(IV),

или его соли с соединением 1:



1,

или его солью с получением соединения формулы **(X)** или его соли,
где в соединении формулы **(IV)** или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

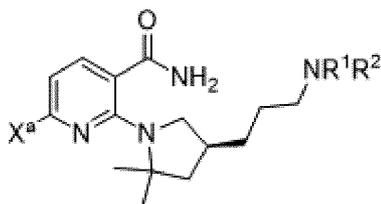
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

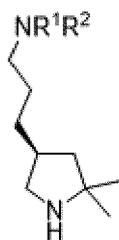
R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота.

15. Способ по п. 14, где соединение формулы **(IV)**:



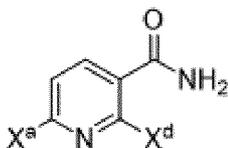
(IV),

или его соль получают путем объединения соединения формулы **(XI)**:



(XI),

или его соли с соединением формулы **(VII)**:



(VII),

или его солью с получением соединения формулы **(IV)** или его соли,
где в соединении формулы **(XI)** или его соли:

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную

группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

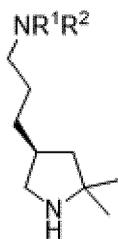
где в соединении формулы (VII) или его соли:

X^a выбран из F, Cl, Br, I и $-OSO_2R$;

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

X^d выбран из F, Cl, Br и I.

16. Способ по п. 15, где соединение формулы (XI):



(XI),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (XII):



(XII),

или его соли в соединение формулы (XI) или его соль,

где в соединении формулы (XII) или его соли R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота.

17. Способ по п. 16, где соединение формулы (XII):



(XII),

или его соль получают путем превращения соединения формулы (XV):



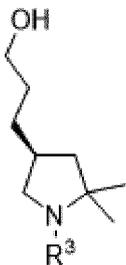
(XV),

или его соли в соединение формулы **(XII)** или его соль,

где в соединении формулы **(XV)** или его соли R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота.

18. Способ по п. 17, где превращение соединения формулы **(XV)** или его соли в соединение формулы **(XII)** или его соль предусматривает стадии:

1) превращения соединения формулы **(XV)**:



(XV),

или его соли в соединение формулы **(XIV)**:



(XIV),

или его соль;

2) превращения соединения формулы **(XIV)** или его соли в соединение формулы **(XIII)**:



(XIII),

или его соль и

3) превращения соединения формулы **(XIII)** или его соли в соединение формулы **(XII)** или его соль,

где в соединениях формул **(XIII)** - **(XV)** или их соли R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота; и где в соединении формулы **(XIV)** или его соли:

R^4 представляет собой $-SO_2R$; и

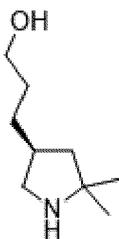
R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой.

19. Способ по п. 18, где соединение формулы **(XV)**:



(XV),

или его соль получают путем превращения соединения **2**:



2,

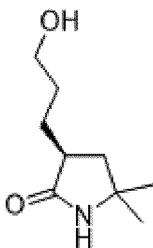
или его соли в соединение формулы **(XV)** или его соль.

20. Способ по п. 19, где соединение **2**:



2,

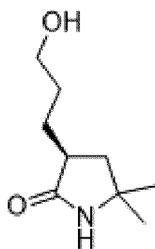
или его соль получают путем превращения соединения **3**:



3,

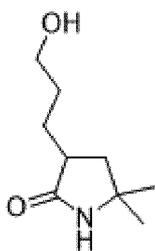
или его соли в соединение **2** или его соль.

21. Способ по п. 20, где соединение **3**:



3,

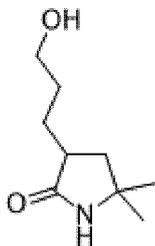
или его соль получают путем хирального разделения соединения (\pm)-**3**:



(\pm)-**3**,

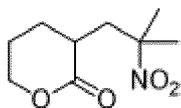
или его соли.

22. Способ по п. 21, где соединение (\pm)-**3**:



(\pm)-**3**,

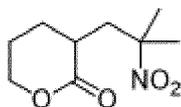
или его соль получают путем превращения соединения (\pm)-**4**:



(\pm)-**4**,

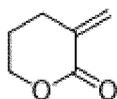
или его соли в соединение (\pm)-**3** или его соль.

23. Способ по п. 22, где соединение (\pm)-**4**:



(\pm)-**4**,

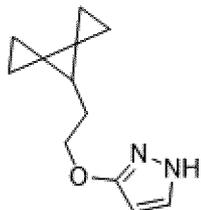
или его соль получают путем объединения соединения **5**:



5,

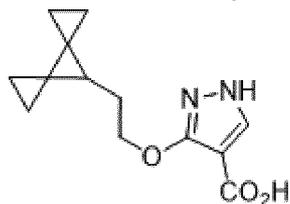
или его соли с 2-нитропропаном с получением соединения (\pm)-4 или его соли.

24. Способ по п. 2, где соединение 1:



1,

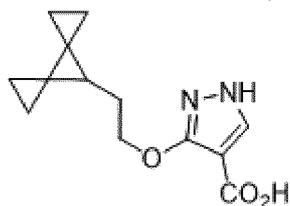
или его соль получают путем превращения соединения 6:



6,

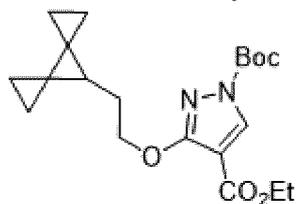
или его соли в соединении 1 или его соль.

25. Способ по п. 24, где соединение 6:



6,

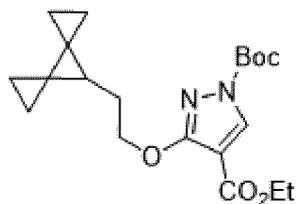
или его соль получают путем превращения соединения 7:



7,

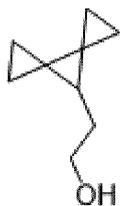
или его соли в соединении 6 или его соль.

26. Способ по п. 25, где соединение 7:



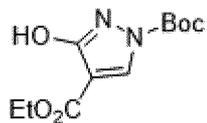
7,

или его соль получают путем объединения соединения 8:



8,

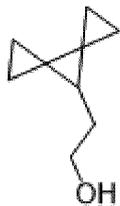
или его соли с соединением **9**:



9,

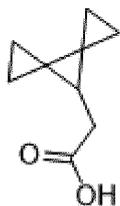
или его соль с получением соединения **7** или его соли.

27. Способ по п. 26, где соединение **8**:



8,

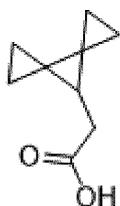
или его соль получают путем превращения соединения **10**:



10,

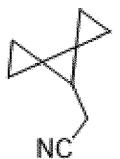
или его соли в соединение **8** или его соль.

28. Способ по п. 27, где соединение **10**:



10,

или его соль получают путем превращения соединения **11**:



11,

или его соли в соединение **10** или его соль.

29. Способ по п. 28, где соединение **11**:



11,

или его соль получают путем превращения соединения **12**:



12,

или его соли в соединение **11** или его соль.

30. Способ по п. 29, где соединение **12**:



12,

или его соль получают путем превращения соединения **13**:



13,

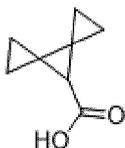
или его соли в соединение **12** или его соль.

31. Способ по п. 30, где соединение **13**:



13,

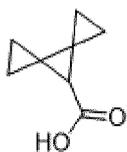
или его соль получают путем превращения соединения **14**:



14,

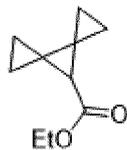
или его соли в соединение **13** или его соль.

32. Способ по п. 31, где соединение **14**:



14,

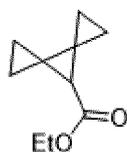
или его соль получают путем превращения соединения **15**:



15,

или его соли в соединение **14** или его соль.

33. Способ по п. 32, где соединение **15**:



15,

или его соль получают путем превращения соединения **16**:



16,

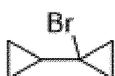
или его соли в соединение **15** или его соль.

34. Способ по п. 33, где соединение **16**:



16,

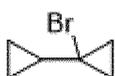
или его соль получают путем превращения соединения **17**:



17,

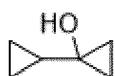
или его соли в соединение **16** или его соль.

35. Способ по п. 34, где соединение **17**:



17,

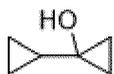
или его соль получают путем превращения соединения **18**:



18,

или его соли в соединение **17** или его соль.

36. Способ по п. 35, где соединение **18**:



18,

или его соль получают путем превращения соединения **19**:

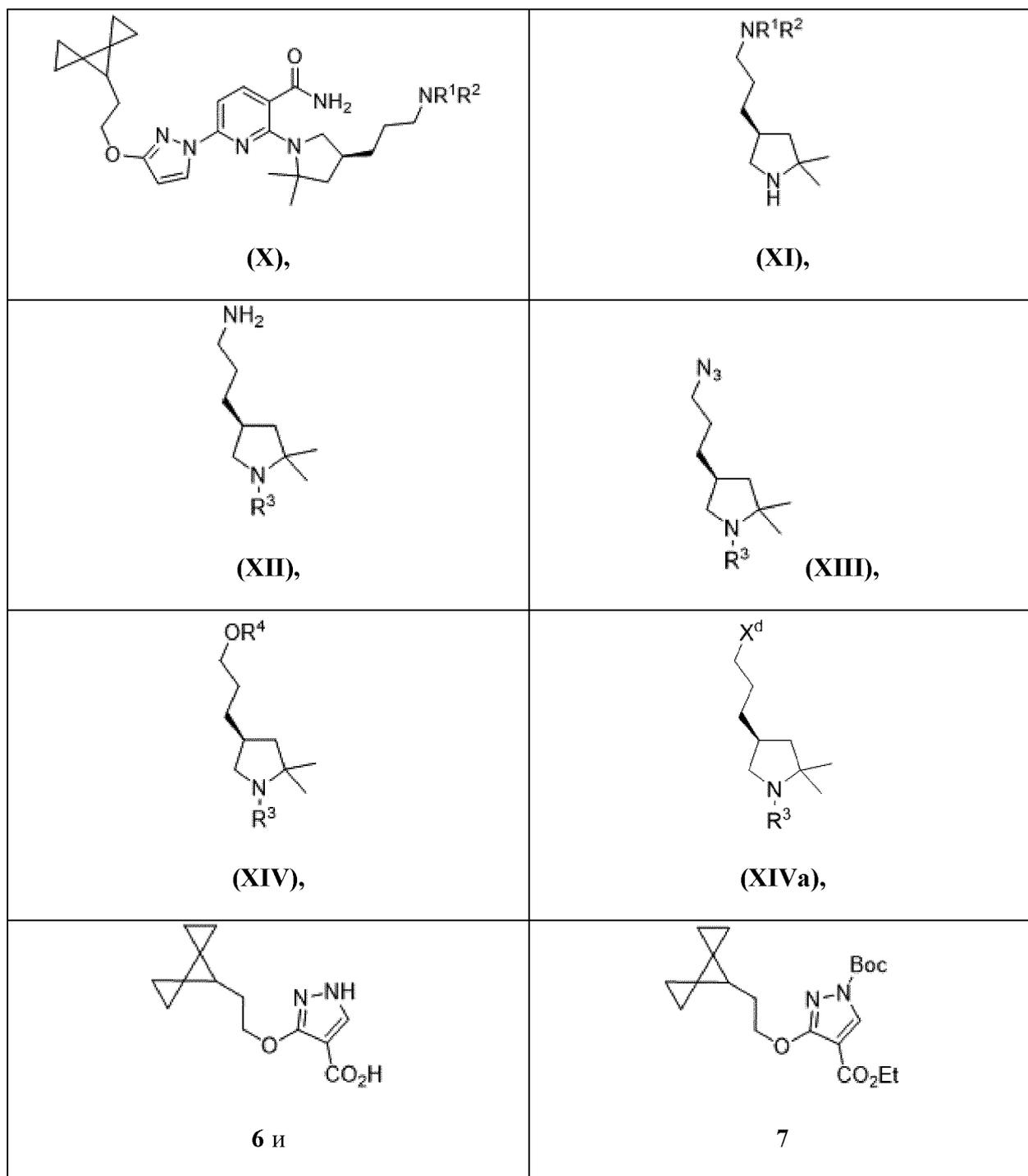


19,

или его соли в соединение **18** или его соль.

37. Соединение, выбранное из:

<p style="text-align: center;">(I),</p>	<p style="text-align: center;">(II),</p>
<p style="text-align: center;">(III),</p>	<p style="text-align: center;">(IV),</p>
<p style="text-align: center;">(VI),</p>	<p style="text-align: center;">(VI),</p>
<p style="text-align: center;">(VIII),</p>	<p style="text-align: center;">(IX),</p>

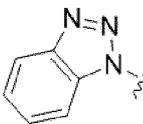
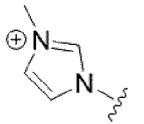


или их солей,

где

X^a выбран из F, Cl, Br, I и -OSO₂R;

R выбран из -C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила и арила, необязательно замещенного -C₁₋₁₀алкилом, -C₁₋₁₀галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой;

X^b выбран из Cl, F, -OC₆F₅,  и  ;

X^c выбран из F, Cl, Br и I;

X^d выбран из F, Cl, Br и I;

R^3 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^4 представляет собой $-SO_2R$; и

R выбран из $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила и арила, необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкилом, $-C_{1-10}$ галогеналкилом, галогеном или нитрогруппой; и

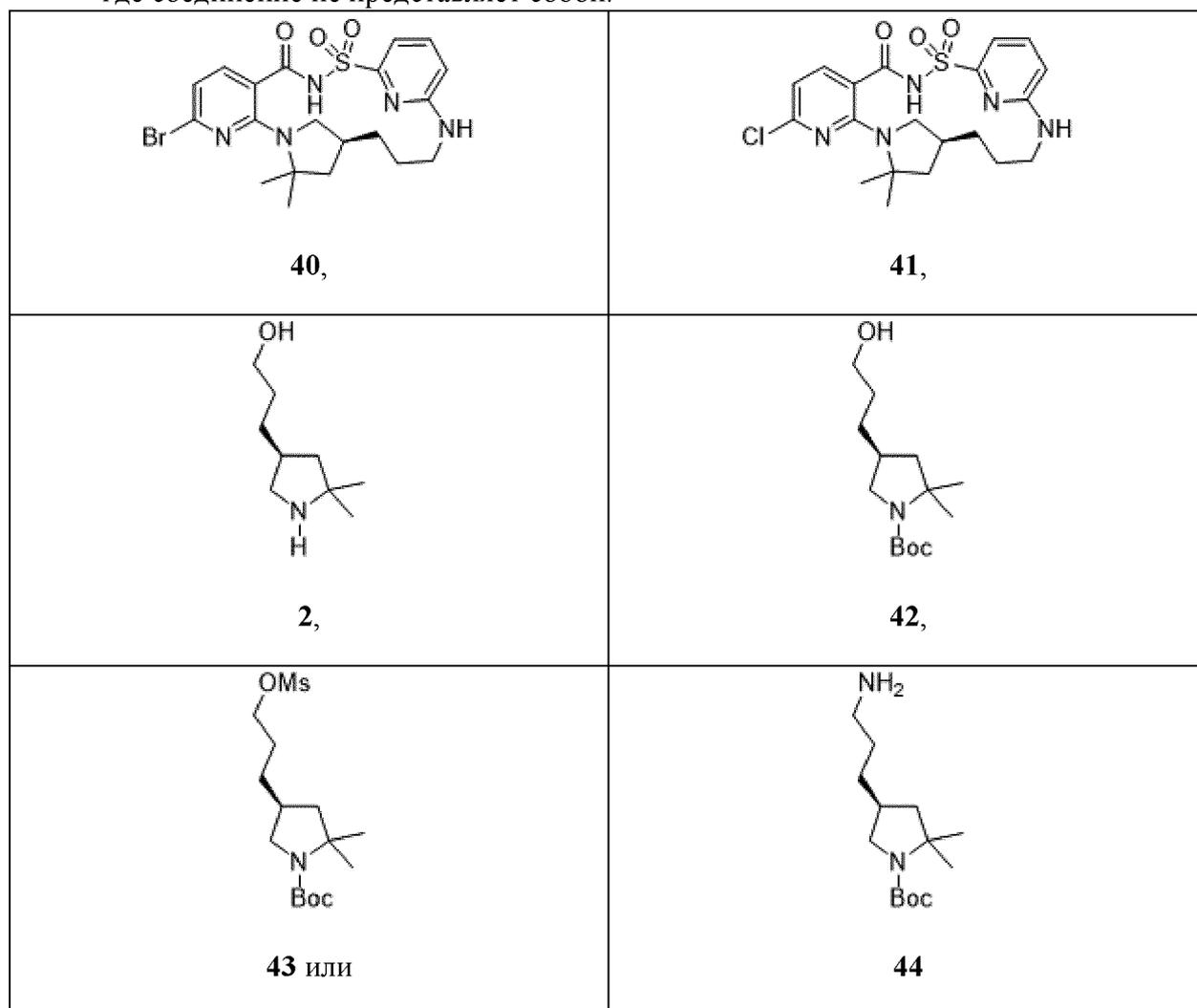
где

R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой одновалентную защитную группу для азота;

R^1 и R^2 независимо выбраны из одновалентных защитных групп для азота; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют защитную группу для азота; и

где соединение не представляет собой:



или их соль.

По доверенности