

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293203 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.27(22) Дата подачи заявки
2021.04.28

(51) Int. Cl. C07C 311/11 (2006.01)
C07D 513/08 (2006.01)
C07D 513/10 (2006.01)
C07C 29/36 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 303/04 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ СУЛЬФОАМИДНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 63/020,951

(32) 2020.05.06

(33) US

(86) PCT/US2021/029523

(87) WO 2021/225833 2021.11.11

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Ланжилль Нил Фред, Тедроу

Джейсон С., Труонг Джонатан Винх-

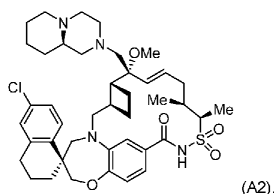
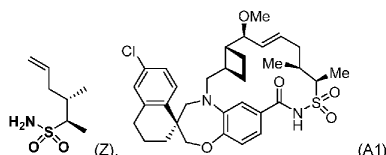
Пху, Милберн Роберт Рональд, Арена

Алессандро (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и промежуточных соединений, таких как соединение (Z), которые можно применять для их получения. В частности, в настоящем документе представлены способы синтеза соединения (A1) и его солей или сольватов и соединения (A2) и его солей или сольватов.



A1

202293203

202293203

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576244ЕА/022

СИНТЕЗ СУЛЬФОАМИДНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

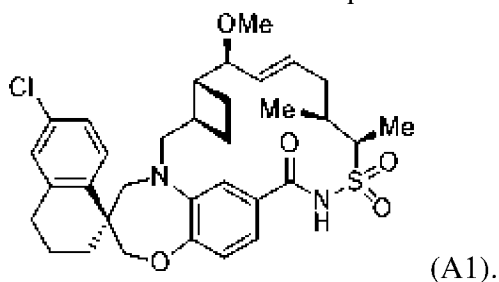
[1] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/020951, поданной 6 мая 2020 года, которая настоящим включена посредством ссылки в полном объеме и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в настоящем документе.

Область техники, к которой относится изобретение

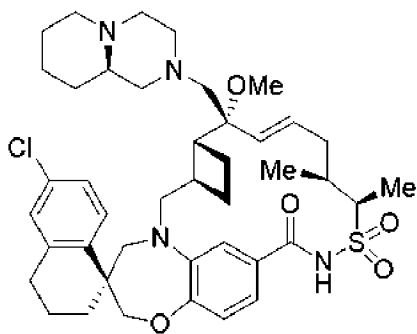
[2] Настоящее изобретение относится к способам синтеза промежуточных соединений, применимых для получения (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза [8,16,18,24]тетраен]-15'-она 13',13'-диоксида (соединение А1; AMG 176), его соли или сольвата и для получения (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пирозин-2-илметил)-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-она 13',13'-диоксида (соединение А2; AMG 397), его соли или сольвата. Такие соединения являются ингибиторами белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1).

Описание известного уровня техники

[3] Соединение (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-она 13',13'-диоксид (соединение А1) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1):



[4] Соединение (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пирозин-2-илметил)-3,4-дигидро-2Н,15'Н-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-она 13',13'-диоксид (соединение А2) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1):



(A2).

[5] Одной общей характеристикой рака человека является сверхэкспрессия Mcl-1. Сверхэкспрессия Mcl-1 предотвращает прохождение раковыми клетками запрограммированной гибели клеток (апоптоза), что обеспечивает выживание клеток, несмотря на обширные генетические повреждения.

[6] Mcl-1 является представителем семейства белков Bcl-2. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является стадией при запуске апоптоза. Антиапоптотические представители семейства Bcl-2 (такие как Bcl-2, Bcl-XL и Mcl-1) блокируют активность BAX и BAK. Другие белки (такие как BID, BIM, BIK и BAD) проявляют дополнительные регуляторные функции. При изучении было показано, что ингибиторы Mcl-1 могут быть пригодными для лечения видов рака. Mcl-1 сверхэкспрессируется при многочисленных видах рака.

[7] В патенте США № 9562061, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение A1 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные синтетические способы, которые приводят к большому выходу и чистоте соединения A1, особенно для коммерческого получения соединения A1.

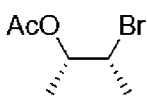
[8] В патенте США № 10300075, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение A2 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные синтетические способы, которые приводят к большому выходу и чистоте соединения A2, особенно для коммерческого получения соединения A2.

Сущность изобретения

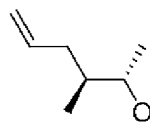
[9] В настоящем документе предусмотрены способы синтеза соединения Z или его

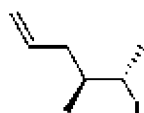


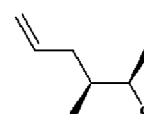
соли, (Z); включающие (a) смешивание (2S,3S)-бутан-2,3-диола, источника

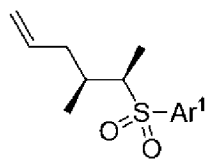
бромиды и уксусной кислоты с образованием соединения I,  (I); (b) смешивание

соединения I и ненуклеофильного основания с образованием соединения J,  (J);
 (с) смешивание соединения J и аллилового нуклеофила с образованием соединения K,



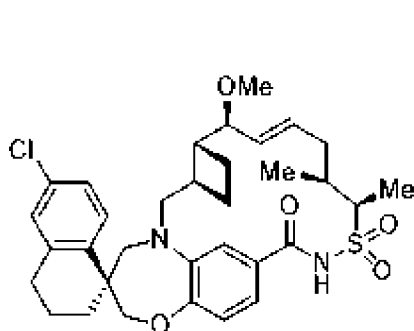
(K); (d) смешивание соединения K, реагента для введения уходящей группы и аминного основания с образованием соединения L,  (L), где LG представляет собой уходящую группу; (е) смешивание соединения L, ненуклеофильного

основания и $\text{Ar}^1\text{-SH}$ с образованием соединения M,  (M), где Ar^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S; (f) окисление соединения M с образованием соединения N,

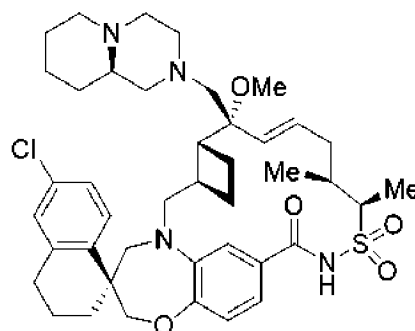


(N); и (g) смешивание соединения N, основания и гидроксил-амин-О-сульфоновой кислоты с образованием соединения Z.

[10] Также в настоящем документе представлены способы, включающие применение соединения Z для синтеза соединения A1 или его соли или сольвата или соединения A2 или его соли или сольвата:



(A1) или



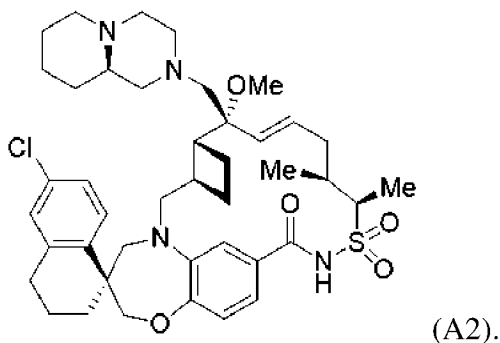
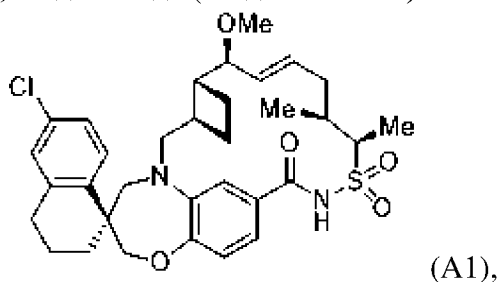
(A2).

[11] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны специалистам в данной области при ознакомлении со следующим подробным описанием. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе.

Подробное описание

[12] В настоящем документе предусмотрены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и соответствующих сульфонамидных промежуточных соединений ингибитора Mcl-1. В

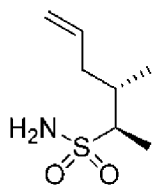
частности, сульфонамидные промежуточные соединения можно применять в способах синтеза (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза [8,16,18,24]тетраен]-15'-она 13',13'-диоксида (соединение A1) или его соли или сольвата и в способах синтеза (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-она 13',13'-диоксида (соединение A2) или его соли или сольвата:



[13] В патенте США №9562061, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение A1 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. В патенте США №9562061 также раскрыт способ синтеза сульфонамидных промежуточных соединений ингибитора Mcl-1, применяемых в синтезе соединения A1.

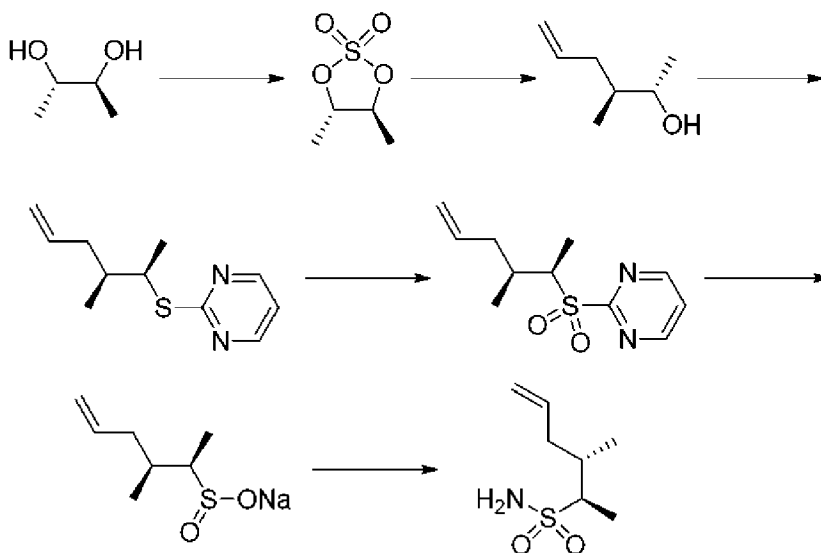
[14] В патенте США №10300075, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто соединение A2 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. В патенте США №10300075 также раскрыт способ синтеза сульфонамидных промежуточных соединений ингибитора Mcl-1, применяемых в синтезе соединения A2.

[15] В частности, в патенте '061 описан способ синтеза сульфонамидного



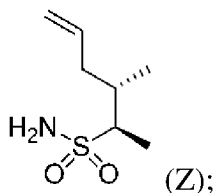
промежуточного соединения, соединения Z:

Схема 1. Синтез сульфонамидного промежуточного соединения ингибитора Mcl-1 из патента '061



[16] В патенте '061 описано выделение каждого из промежуточных соединений перед применением на следующей стадии синтеза. Кроме того, в патенте '061 раскрыто, что в результате стадии превращения (4S,5S)-4,5-диметил-1,3,2-диоксатиолана 2,2-диоксида в (2S,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ол получают результаты синтеза с различными уровнями химической и хиральной чистотой, что может приводить к трудоемким стадиям обработки, таким как хроматография, что приводит к значительно более низким значениям выхода. Преимущественно, применение другой стратегии синтеза из исходного бутандиола, описанного в настоящем документе, приводит к большему выходу, лучшей эффективности и дает продукты с высокой чистотой посредством выделения кристаллического промежуточного соединения (например, соединение N, Ar^1 =пиридил или пиримидинил) и кристаллического целевого соединения (Z). С помощью способов, описанных в настоящем документе, избегают образования димерных серосодержащих примесей, которые сложно удалять, получают улучшенную хиральную и химическую чистоту, улучшенную безопасность и получают гибкость для получения как в малом масштабе (например, < 1 грамма), так и в большом масштабе (например, несколько кг).

[17] В настоящем документе предусмотрены способы синтеза соединения Z или его соли,



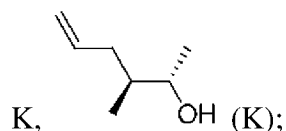
включающие (a) смешивание (2S,3S)-бутан-2,3-диола, источника бромидов и

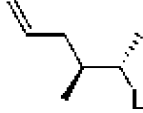
уксусной кислоты с образованием соединения I

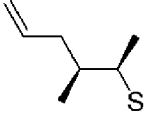
(b) смешивание соединения I и ненуклеофильного основания с образованием

соединения J,

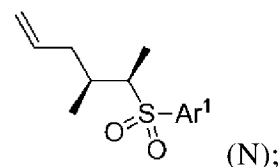
(с) смешивание соединения J и аллилового нуклеофила с образованием соединения



(d) смешивание соединения K, реагента для введения уходящей группы и аминного основания с образованием соединения L,  (L), где LG представляет собой уходящую группу;

(е) смешивание соединения L, ненуклеофильного основания и Ar^1-SH с образованием соединения M,  (M), где Ar^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S;

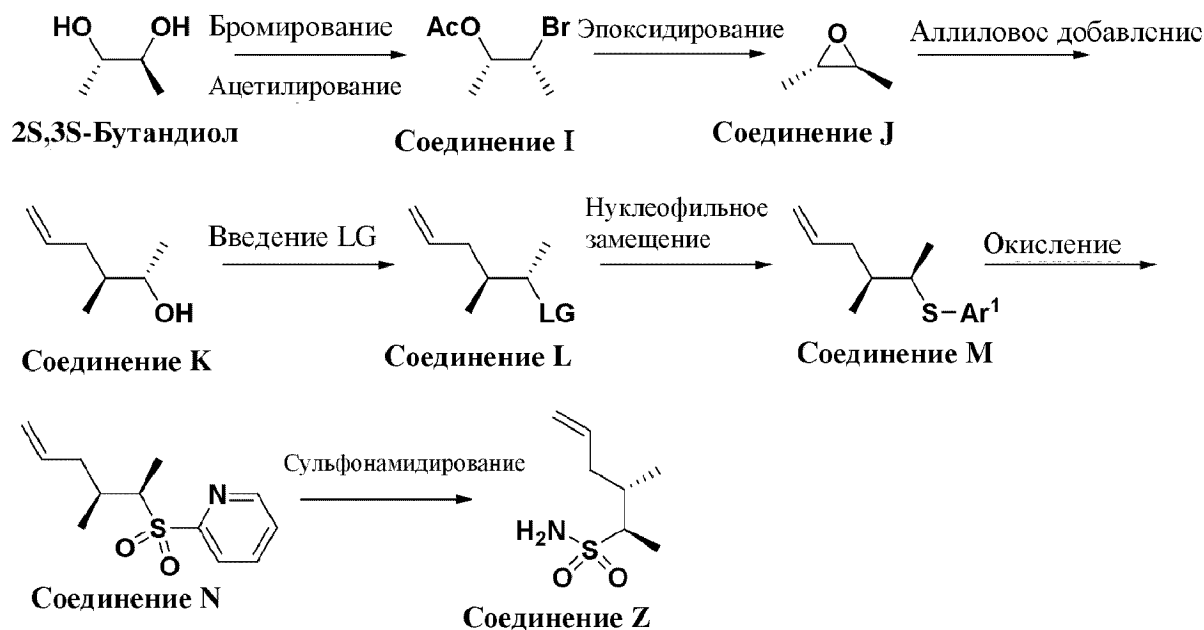
(f) окисление соединения M с образованием соединения N,



(g) смешивание соединения N, основания и гидроксиламин-О-сульфоновой кислоты с образованием соединения Z.

[18] Общая схема реакций для способов, описанных в настоящем документе, представлена на схеме 2 ниже.

Схема 2. Общий способ синтеза сульфонамидных промежуточных соединений ингибитора Mcl-1



[19] Бромирование и ацетилирование 2S,3S-бутандиола с образованием соединения

I (стадия (а))

[20] Способы по настоящему изобретению включают бромирование и ацетилирование 2S,3S-бутандиола с получением соединения I, что предусматривает смешивание 2S,3S-бутандиола, источника брома и уксусной кислоты.

[21] Термин "источник брома" при использовании в настоящем документе относится к источнику брома, используемому для замены гидроксильной группы в бутандиоле. В некоторых вариантах осуществления источник брома в настоящем документе предусматривает HBr, PBr₃ или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления источник брома в настоящем документе предусматривает HBr.

[22] В некоторых вариантах осуществления источник брома представлен в растворе уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления источник брома может присутствовать в уксусной кислоте в количестве от 20% вес/вес до 50% вес/вес. Например, источник брома может присутствовать в уксусной кислоте в количестве от 25% вес/вес до 40% вес/вес, от 25% вес/вес до 35% вес/вес или от 30% вес/вес до 35% вес/вес, как, например, 20% вес/вес, 25% вес/вес, 30% вес/вес, 32% вес/вес, 33% вес/вес, 34% вес/вес, 35% вес/вес, 40% вес/вес, 45% вес/вес или 50% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления HBr может присутствовать в уксусной кислоте. В некоторых вариантах осуществления HBr может присутствовать в виде раствора в уксусной кислоте с концентрацией 33% вес/вес.

[23] 2S,3S-Бутандиол и источник брома могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:6, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1, 1,05, 1:1,2, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:2,25, 1:2,5, 1:3, 1:4 и/или до 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2, или 1:1,5, например 1:1 до 1:3,5, 1:2 до 1:4, 1:2 до 1:5, или 1:1,5 до 1:3,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения I и нуклеофильного основания составляет 1:3,5.

[24] Бромирование бутандиола можно выполнять при температуре от -20°C до 10°C, например, по меньшей мере -20, -15, -10, -5, 0, 5 или 10 и/или до 10, 5, 0 или -10, например, от -15°C до 10°C, от -10°C до 10°C, от -5°C до 10°C или от 0°C до 10°C. В некоторых вариантах осуществления бромирование выполняют при температуре 10°C.

[25] В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (а) можно выполнять в течение периода, составляющего от 1 часа до 24 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (а) можно выполнять в течение периода, составляющего от 15 часов до 20 часов, или от 10 часов до 24 часов, или от 12 часов до 24 часов, или от 14 часов до 21 часа. Например, смешивание на стадии (а) можно выполнять в течение 1 часа, 5 часов, 10 часов, 12 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов или 24 часов.

[26] Бромирование/ацетилирование бутандиола дает соединение I, которое может быть обработано непосредственно на следующей стадии без необходимости в значительной очистке. При использовании в настоящем документе термин "значительная очистка" относится к любым способам очистки, отличным от промывания растворителем

и/или дистилляции, как, например, хроматографии (например, колоночная хроматография), кристаллизации, фильтрации или их комбинации. В вариантах осуществления нейтрализации любой оставшейся кислоты (например, уксусная кислота и/или HBr) при образовании соединения I можно достигать смешиванием с основанием, таким как карбонат калия в воде, и соединение I можно экстрагировать органическим растворителем, таким как *трет*-бутилметилвый простой эфир (MTBE). В вариантах осуществления экстрагированное соединение I можно применять на стадии (b), обсуждаемом ниже, или применять после удаления растворителя, применяемого для экстракции (например, "чистое").

[27] В некоторых вариантах осуществления, где соединение I обрабатывают непосредственно на следующей стадии, соединение I можно обеспечивать в растворе, содержащем органический растворитель. Органические растворители в общем известны в уровне техники. Неограничивающие примеры рассматриваемых органических растворителей включают ацетонитрил, толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, фторбензол, нафталин, бензотрифторид, тетрагидрофуран (THF), тетрагидропиран, диметилформамид (DMF), тетрагидрофурановый спирт, диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый простой эфир (MTBE), 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF), диметилсульфоксид (DMSO), 1,2-диметоксиэтан (1,2-DME), 1,2-дихлорэтан (1,2-DCE), 1,4-диоксан, циклопентилметилвый простой эфир (CPME), хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан (DCM), метанол, этанол, пропанол и 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает MTBE. Органический растворитель может присутствовать в количестве от 0,1 л/кг 2S,3S-бутандиола до 10 л/кг 2S,3S-бутандиола, например по меньшей мере 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 7,5 или 10 л/кг 2S,3S-бутандиола и/или до 10, 7,5, 5, 3,5, 1,5 или 0,5 л/кг 2S,3S-бутандиола, как, например, от 1 до 4 л/кг 2S,3S-бутандиола, от 1,5 до 10 л/кг 2S,3S-бутандиола или от 5 л/кг до 10 л/кг 2S,3S-бутандиола.

[28] Эпоксидирование соединения I с образованием соединения J (стадия (b))

[29] Способы по настоящему изобретению могут включать эпоксидирование соединения I с получением соединения J. Способы в настоящем документе могут включать синтез соединения J путем смешивания соединения I и ненуклеофильного основания с образованием соединения J. Как представлено в настоящем документе,

соединение J имеет структуру  (J).

[30] Ненуклеофильное основание при использовании в настоящем документе может быть любым подходящим ненуклеофильным основанием, известным специалисту в данной области. Рассматриваемые ненуклеофильные основания предусматривают, например, гексаметилдисилазид ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-

амилат натрия, *трет*-амилат калия, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание предусматривает *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой *трет*-бутоксид калия. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой *трет*-бутоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой трет-амилат натрия. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание представляет собой *трет*-амилат калия.

[31] Соединение I и ненуклеофильное основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:5, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1, 1,05, 1:1,2, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:2,25, 1:2,5, 1:3, 1:4 и/или до 1:5, 1:4, 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2, или 1:1,5, например 1:1 до 1:2,5, 1:1 до 1:3, 1:1 до 1:4, 1:1,25 до 1:3, или 1:1,1 до 1:2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения I и ненуклеофильного основания составляет 1:2,5.

[32] В некоторых вариантах осуществления на стадии (b) дополнительно предусматривают моноэтиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления на стадии (b) предусматривают моноэтиленгликоль и *трет*-бутоксид калия. В некоторых вариантах осуществления на стадии (b) предусматривают моноэтиленгликоль и *трет*-бутоксид натрия.

[33] Моноэтиленгликоль может присутствовать в количестве, составляющем от 2 л/кг соединения I до 5 л/кг соединения I, например по меньшей мере 2, 2,5, 3, 5 л/кг соединения I и/или до 5, 3,5 или 3 л/кг соединения I, например от 2 до 4 л/кг соединения I, от 2,5 до 5 л/кг соединения I или от 3 л/кг до 4 л/кг соединения I.

[34] В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (b) можно выполнять в органическом растворителе. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир, 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилловый простой эфир, диметоксиэтан или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир.

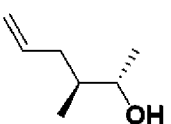
[35] В некоторых вариантах осуществления моноэтиленгликоль и ненуклеофильное основание смешивают вместе перед смешиванием с соединением I. Это смешивание моноэтиленгликоля и ненуклеофильного основания можно выполнять так, что ненуклеофильное основание добавляют в моноэтиленгликоль таким образом, чтобы поддерживать температуру полученной смеси от 20°C до 40°C. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание добавляют в моноэтиленгликоль в течение периода, составляющего от 3 до 7 часов, или в течение периода, составляющего от 4 до 6 часов. Затем все ненуклеофильное основание добавляют в моноэтиленгликоль, смесь

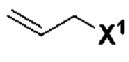
можно подвергать температуре от 70 до 120°C при пониженном давлением (например, давление 400 мм рт. ст.) с удалением полученного побочного продукта протонированного ненуклеофильного основания (например, если ненуклеофильное основание представляет собой трет-бутоксид, полученный трет-бутанол) и оставляя депротонированный моноэтиленгликоль. Соединение I можно затем добавлять в депротонированный моноэтиленгликоль при температуре от 20°C до 40°C (например, 30°C) и смешивать в течение периода, составляющего от 15 минут до 120 минут (например, от 15 минут до 60 минут или в течение 30 минут). В некоторых вариантах осуществления полученный эпоксид, соединение J, можно дистиллировать из реакционной смеси в изолят.

[36] Эпоксидирование соединения I обеспечивает соединение J, которое можно обрабатывать непосредственно на следующей стадии без необходимости в разделении.

[37] Аллиловое добавление в соединение J с образованием соединения K (стадия (C))

[38] Способы по настоящему изобретению включают аллиловое добавление к соединению J с получением соединения K. Способы по настоящему документу могут включать синтез соединения K путем смешивания соединения J и аллилового нуклеофила с образованием соединения K. Как представлено в настоящем документе, соединение K

имеет структуру  (K).

[39] Аллиловый нуклеофил имел структуру , где X¹ представляет собой MgCl, MgBr, MgI, Li, CuLi, ZnX³, In(I) или In(X²)₂; каждый X² независимо представляет собой Cl, Br или I, и X³ представляет собой Cl, Br, I, OTf, OTs, OAc или ACAC. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой MgCl, MgBr или MgI. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой MgCl. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой MgBr или MgI.

[40] В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой Li. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой CuLi.

[41] В вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnX³, где X³ представляет собой Cl, Br, I, OTf, OTs, OAc или ACAC. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnCl или ZnBr. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnCl. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnBr. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnOTf или ZnOTs. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой ZnOAc или Zn(ACAC). В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой In(I), или InCl, или InBr, или InI.

[42] Соединение J и аллиловый нуклеофил могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:3, например молярном соотношении,

составляющем по меньшей мере 1:1, 1,05, 1:1,2, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:2,25, 1:2,5, и/или до 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2, или 1:1,5,, например 1:1 до 1:2,5, 1:1 до 1:2, 1:1 до 1:3, 1:1,25 до 1:2, или 1:1,1 до 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения J и аллилового нуклеофила составляет 1:1,2.

[43] В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (с), аллиловое добавление, можно выполнять в органическом растворителе. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметилвый простой эфир (MTBE), циклопентилметилвый простой эфир, диметоксиэтан или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметилвый простой эфир. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF и MTBE.

[44] В некоторых вариантах осуществления соединение J может быть добавлено к аллиловому нуклеофилу по каплям. В некоторых вариантах осуществления соединение J добавляют к аллиловому нуклеофилу по каплям в течение периода, составляющего от 1 часа до приблизительно 5 часов, например в течение 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов или 5 часов. В некоторых вариантах осуществления соединения J добавляют к аллиловому нуклеофилу по каплям в течение 3 часов.

[45] В некоторых вариантах осуществления после объединения соединения J и аллилового нуклеофила их смешивают в течение периода, составляющего от 1 часа до 6 часов, например 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 3,5 часа, 4 часа, 5 часов или 6 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (с) выполняют в течение 3 часов.

[46] Смешивание на стадии (с) можно выполнять при температуре от -20°C до 10°C , например по меньшей мере -20 , -15 , -10 , -5 , 0 , 5 или 10 и/или до 10 , 7 , 5 , 0 или -10 , например от -15°C до 10°C , от -10°C до 10°C , от -5°C до 10°C , от 0°C до 10°C или от 7°C до 10°C . В некоторых вариантах осуществления смешивание выполняют при температуре от 7°C до 10°C .

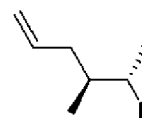
[47] В некоторых вариантах осуществления реакцию соединения J и аллилового нуклеофила можно гасить путем добавления раствора лимонной кислоты в воде.

[48] С помощью аллилового добавления получают соединение K, которое может быть обработано непосредственно на следующей стадии без необходимости в значительной очистке.

[49] Добавление уходящей группы к соединению K с образованием соединения L (стадия (d))

[50] Способы по настоящему изобретению включают добавление уходящей группы (LG) к соединению K с получением соединения L. Способы по настоящему документу могут включать синтез соединения L путем смешивания соединения K, реагента для введения уходящей группы и аминного основания с получением соединения L. Как

представлено в настоящем документе, соединение L имеет структуру

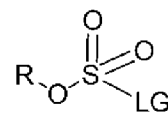


LG представляет собой уходящую группу.

[51] Соединение K приводят в реакцию с реагентом для введения уходящей группы и аминным основанием, которое превращает гидроксильную группу соединения K в уходящую группу с получением соединения L. Уходящая группа при использовании в настоящем документе относится к любым подходящим атому или функциональной группе, которую можно заменять нуклеофилом при нуклеофильном замещении. Реагенты для введения уходящей группы, которые могут превращать гидроксильную группу в уходящую группу, чтобы сделать нуклеофильное замещение подходящим, хорошо известны в уровне техники. Неограничивающие примеры подходящих уходящих групп включают галогениды, такие как F, Cl, Br или I, или сульфони́лы.

[52] В некоторых вариантах осуществления LG представляют собой сульфони́льную уходящую группу. При использовании в настоящем документе термин "сульфони́льная уходящая группа" относится к уходящей группе, в которой атом

кислорода из гидроксильной группы связывается с сульфони́льной группой -



, где R-O получается из гидроксильной группы, которая превращается в уходящую группу, и LG' получается из остатка сульфони́льной уходящей группы. В некоторых вариантах осуществления сульфони́льная уходящая группа выбрана из группы, состоящей из мезила, тозила, нозила и трифлила. В некоторых вариантах осуществления сульфони́льная уходящая группа предусматривает мезил.

[53] В целом, реагент для введения уходящей группы может быть любым подходящим реагентом для введения уходящей группой, известным специалисту в данной области, который применяют для превращения гидроксильной группы в уходящую группу. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группой может предусматривать мезилхлорид.

[54] Соединение K и реагент для введения уходящей группы могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,2 до 1:2, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,2, 1:1,5, 1:1,6 и/или до 1:2, 1:1,75, 1:1,5, например от 1:1,2 до 1:1,9, от 1:1,2 до 1:7 или от 1:1,2 до 1:1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения K и реагента для введения уходящей группы составляет 1:1,4.

[55] Смешивание на стадии (d) может предусматривать аминное основание (например, моно-, ди- или триалкиламины, замещенные или незамещенные пиперидины, замещенные или незамещенные пиридины). В некоторых вариантах осуществления аминное основание предусматривает пиридин, триметиламин, триэтиламин, анилин,

диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 2,6-лютидин или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления аминное основание представляет собой триэтиламин.

[56] Соединение К и аминное основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,8 до 1:3,3, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,8, 1:2, 1:2,5 и/или до 1:3,3, 1:3, 1:2,5, например от 1:1,8 до 1:3, от 1:2 до 1:3 или от 1:2 до 1:2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения К и реагента для введения уходящей группы составляет 1:2,3.

[57] В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (d), добавление уходящей группы, можно выполнять в органическом растворителе, предусматривающем дихлорметан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметиловый эфир или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает трет-бутилметиловый простой эфир. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель не предусматривает дихлорметан.

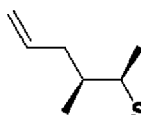
[58] В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы можно добавлять медленно в раствор соединения К и аминного основания. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение периода, составляющего от 2 часов до 3 часов, например в течение 2 часов, 2,5 часа или 3 часов. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение периода, составляющего от 2 часов до 3 часов, и затем перемешивают в течение периода, составляющего от 10 минут до часа. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение 2,5 часа. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор соединения К и аминного основания в течение 2,5 часа и затем перемешивают в течение 30 минут.

[59] Смешивание на стадии (d) можно выполнять при температуре от -10°C до 10°C , например по меньшей мере -10 , -5 , 0 или 5 и/или до 10 , 7 , 5 , 0 или -10 , например от -10°C до 5°C , от -10°C до 0°C , от -5°C до 10°C , от 0°C до 10°C . В некоторых вариантах осуществления смешивание выполняют при температуре 5°C .

[60] В результате добавления уходящей группы получают соединение L, которое может быть обработано на следующей стадии без необходимости в значительной очистке.

[61] Нуклеофильное замещение соединения L с получением соединения M (стадия (e))

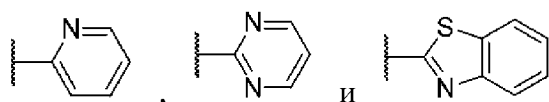
[62] Способы по настоящему изобретению включают нуклеофильное замещение соединения L с получением соединения M. Способы по настоящему документу включают синтез соединения M путем смешивания соединения L, ненуклеофильного основания и $\text{Ar}^1\text{-SH}$ с получением соединения M. Как представлено в настоящем документе,



соединение М имеет структуру S-Ar^1 (М), где Ar^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из О, N и S.

[63] При использовании в настоящем документе термин "гетероарил" относится к циклическому ароматическому кольцу, имеющему всего пять - двенадцать атомов кольца (например, моноциклическое ароматическое кольцо в целом с 5-6 атомами кольца) и содержащему один - три гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, в ароматическом кольце. Если не указано иное, то гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более и, в частности, одним - четырьмя, заместителями, выбранными, например, из галогена, алкила, алкенила, OCF_3 , NO_2 , CN , NC , OH , алкокси, амина, CO_2H , CO_2 алкила, арила и гетероарила. В некоторых случаях гетероарильная группа замещена одной или более алкильными группами и алкоксигруппами. Гетероарильные группы можно выделять (например, пиридил), или они могут быть слиты с другой гетероарильной группой (например, пуринил), циклоалкильной группой (например, тетрагидрохинолинил), гетероциклоалкильной группой (например, дигидронафтиридинил) и/или арильной группой (например, бензотиазолил и хинолил). Примеры гетероарильных групп включают без ограничения тиенил, фурил, пиридил, пирролил, оксазолил, хинолил, тиофенил, изохинолил, индолил, триазилил, триазолил, изотиазолил, изоксазолил, имидазолил, бензотиазолил, пиразинил, пиримидинил, тиазолил и тиадиазолил. В случае, когда гетероарильная группа слита с другой гетероарильной группой, тогда каждое кольцо может содержать в целом пять или шесть атомов кольца и один - три гетероатома в своем ароматическом кольце.

[64] В определенном варианте осуществления Ar^1 выбран из группы, состоящей из



и . В некоторых вариантах осуществления Ar^1 представляет собой .

[65] Соединение L и $\text{Ar}^1\text{-SH}$ могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:2,5, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,05, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,6 и/или до 1:2,5, 1:2, 1:1,75, 1:1,5, например от 1:1,05 до 1:2,25, от 1:1,1 до 1:2 или от 1:1,05 до 1:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения L и $\text{Ar}^1\text{-SH}$ составляет 1:1,08.

[66] Ненуклеофильное основание при использовании в настоящем документе может быть любым подходящим ненуклеофильным основанием, известным специалисту в данной области. Подходящие ненуклеофильные основания могут предусматривать, например, гексаметилдисилазид ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-

амилат натрия, *трет*-амилат калия, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-5-ен и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание предусматривает гексаметилдисилазид ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-амилат натрия, *трет*-амилат калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ненуклеофильное основание предусматривает *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия или *трет*-амилат натрия.

[67] Соединение L и ненуклеофильное основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,1 до 1:4, например молярном соотношении, составляющем по меньшей мере 1:1,1, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:2,5 и/или до 1:4, 1:3,5, 1:3, 1:2,5, например от 1:1,1 до 1:3, от 1:1,1 до 1:2 или от 1:1,1 до 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения L и ненуклеофильного основания составляет 1:1,2.

[68] В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (е) можно выполнять в органическом растворителе, предусматривающем тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметилловый эфир, толуол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает THF.

[69] Органический растворитель может присутствовать в количестве, составляющем от 10 л/кг соединения L до 25 л/кг соединения L, например по меньшей мере 10, 15, 20 л/кг соединения L и/или до 25, 20 или 15 л/кг соединения L, например от 10 до 20 л/кг соединения L, от 10 до 15 л/кг соединения L или от 15 л/кг до 22 л/кг соединения L.

[70] В некоторых вариантах осуществления соединение L можно добавлять медленно в смесь, содержащую Ar^1-SH и ненуклеофильное основание. В некоторых вариантах осуществления соединение L добавляют по каплям в смесь, содержащую Ar^1-SH и ненуклеофильное основание, в течение периода, составляющего от 3 часов до 6 часов, как, например, в течение 3 часов, 3,5 часа, 4 часов, 5 часов, 5,5 часа или 6 часов. В некоторых вариантах осуществления соединение L добавляют по каплям в смесь, содержащую Ar^1-SH и ненуклеофильное основание, в течение 5 часов.

[71] В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (е) выполняют в течение периода, составляющего от 3 часов до 5 часов, как, например, 3 часа, 3,5 часа, 4 часа, 4,5 часа или 5 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (е) выполняют в течение 4 часов.

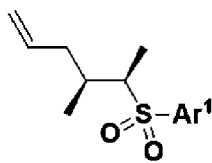
[72] Смешивание на стадии (е) можно выполнять при температуре от 60°C до 80°C, например по меньшей мере 60 или 65°C и/или до 80, 75, 70 или 68, как, например, от 60°C до 75°C, от 65°C до 75°C или от 65°C до 80°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание выполняют при температуре 68°C.

[73] Материал, полученный в результате образования соединения M на стадии (е)

можно обрабатывать непосредственно на следующей стадии без необходимости в значительной очистке. В некоторых вариантах осуществления соединение М промывали три - пять раз с помощью водного гидроксида натрия перед окислением на стадии (f). Преимущественно, с помощью промывания соединения М три - пять раз (например, пять раз) удаляют остаточный $\text{Ar}^1\text{-SH}$, в результате чего получают улучшенные профиль чистоты и выход, а также избегают дополнительной очистки (например, хроматографической очистки).

[74] Окисление соединения М с получением соединения N (стадия (f))

[75] Способы по настоящему изобретению включают окисление соединения М с получением соединения N. Окисление включает смешивание соединения М и окисляющего средства с образованием соединения N. Как представлено в настоящем



документе, соединение N имеет структуру (N), где Ar^1 является таким, как определено выше.

[76] Подходящие окисляющие средства в целом известны из уровня техники. Неограничивающие примеры окисляющих средств включают перкислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и т. п.; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и т. п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т. п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т. п.; гипохлориты, такие как хлорная известь и т. п.; периодаты, такие как периодат натрия и т. п.; реагенты, содержащие высоковалентный йод, такие как йодозилбензол, йодбензолдиацетат и т. п.; реагент, содержащий марганец, такой как диоксид марганца, перманганат калия и т. п.; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца и т. п.; реагент, содержащий хром, такой как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC), реактивы Джонса и т. п.; галогенсодержащие соединения, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и т. п.; кислород; озон; комплекс триоксида серы и пиридина; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ). В некоторых вариантах осуществления окисляющее средство представляет собой пероксид водорода.

[77] Соединение М и окисляющее средство могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,3 до 1:5, например по меньшей мере 1:1,3, 1:1,5, 1:2 или 1:3 и/или до 1:3, 1:2, 1:1,8 или 1:1,5, например от 1:1,3 до 1:4, от 1:1,3 до 1:3, от 1:1,3 до 1:2 или от 1:1,3 до 1:1,8. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения М и окисляющего средства составляет 1:1,5.

[78] Окисление соединения М может дополнительно включать смешивание соединения М и окисляющего реагента с катализатором окисления. Неограничивающие примеры катализаторов окисления включают 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксидант (TEMPO), перрутенат тетрапропиламмония (TPAP), 9-

азабицикло[3.3.1]нонан-N-оксил (ABNO), металлические катализаторы (например, на основе меди, железа и т. д.), 2-азаадамантан-N-оксил, 1-метил-2-азаадамантан-N-оксил, 1,3-диметил-2-азаадамантан-N-оксил, тетрафторборат 4-ацетамидо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксоаммония, дегидрат вольфрамата натрия и 3-хлорпербензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата натрия, 3-хлорпербензойную кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата натрия. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (f) может включать пероксид водорода и дегидрат вольфрамата натрия.

[79] Если присутствует катализатор окисления, то соединение M и катализатор окисления могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:0,05 до 1:0,5, например по меньшей мере 1:0,05, 0,04, 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3 или 1:0,5 и/или до 1:0,5, 1:0,4, 1:0,3, 1:0,2 или 1:0,1, например от 1:0,05 до 1:0,4, от 1:0,05 до 1:0,3 или от 1:0,05 до 1:0,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения M и катализатора окисления составляет 1:0,1.

[80] В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) дополнительно предусматривает уксусную кислоту. Преимущественно, в случаях, когда уксусную кислоту примешивают на стадии окисления, тогда уксусная кислота может способствовать повышению безопасности путем обеспечения более низких используемых количеств пероксида водорода, улучшению профиля чистоты соединения N и повышению степени превращения в продукт, поскольку уксусная кислота стабилизирует реагент, представляющий собой пероксид водорода.

[81] В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f), реакцию окисления, можно выполнять в растворителе, как, например, спиртовом растворителе (например, метаноле, этаноле, изопропанол). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

[82] В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) выполняют в течение периода, составляющего от 12 часов до 48 часов, например 12 часов, 15 часов, 20 часов, 24 часа, 30 часов, 35 часов, 40 часов или 48 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (f) выполняют в течение 24 часов.

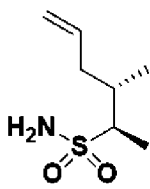
[83] В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) можно выполнять при температуре, которую поддерживают на уровне $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления окисление на стадии (f) выполняют при температуре от 20°C до 25°C .

[84] В некоторых вариантах осуществления соединение N может кристаллизоваться в результате окисления на стадии (f). В некоторых вариантах осуществления кристаллизацию соединения N можно выполнять путем добавления воды в реакцию окисления на стадии (f). Преимущественно, кристаллизацию соединения N выполняют путем добавления воды в реакцию окисления на стадии (f), где прямая

кристаллизация перед экстрагированием соединения N улучшает коэффициент использования и выход, а также улучшает профиль чистоты реакционной смеси.

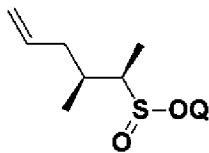
[85] Сульфонамидирование соединения N с образованием соединения Z

[86] Способы по настоящему изобретению включают сульфонамидирование соединения N с получением соединения Z, стадия (g). Сульфонамидирование включает смешивание соединения N, основания и гидроксил-амино-О-сульфоновой кислоты с образованием соединения Z. Как представлено в настоящем документе, соединение Z



имеет структуру (Z).

[87] В некоторых вариантах осуществления соединения N и основание смешивают вместе в растворителе с образованием промежуточного соединения O перед смешиванием с гидроксил-амино-О-сульфоновой кислотой. Как представлено в настоящем документе,



соединение O имеет структуру (O), где Q представляет собой катион щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой литий, натрий, калий или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой натрий. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания происходит в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир, метанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир и метанол.

[88] В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает тиометоксид натрия, метоксид натрия, карбонат калия и метанол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает тиометоксид натрия.

[89] В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания выполняют в течение периода, составляющего от 6 часов до 18 часов, например 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 15 часов или 18 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания выполняют в течение 12 часов.

[90] В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания можно выполнять при температуре от 25°C до 50°C, например по меньшей мере 25, 30, 35, 40°C и/или до 50, 45, 40 или 35°C, как, например, от 25°C до 45°C, от 30°C до 45°C или от 30°C до 40°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения N и основания выполняют при температуре 35°C.

[91] В некоторых вариантах осуществления в результате смешивания соединения N и основания получают промежуточное соединение O, которое можно обрабатывать непосредственно при добавлении гидроксилмин-О-сульфоновой кислоты без необходимости в значительной очистке. В некоторых вариантах осуществления гидроксилмин-О-сульфоновую кислоту добавляют с ацетатом натрия, ацетатом калия, формиатом натрия, формиатом калия или их комбинацией к промежуточному соединению O. В некоторых вариантах осуществления гидроксилмин-О-сульфоновую кислоту добавляют с ацетатом натрия к промежуточному соединению O. В некоторых вариантах осуществления гидроксилмин-О-сульфоновую кислоту добавляют с тригидратом ацетата натрия к промежуточному соединению O.

[92] В некоторых вариантах осуществления смешивание промежуточного соединения O, гидроксилмин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир, метанол, 2-метилтетрагидрофуран или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир и метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель может быть двухфазной смесью. В некоторых вариантах осуществления двухфазная смесь содержит воду и органический растворитель, такой как трет-бутилметилловый простой эфир.

[93] В некоторых вариантах осуществления смешивание промежуточного соединения O, гидроксилмин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют в течение периода, составляющего от 30 минут до 4 часов, как, например, 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 3,5 часа или 4 часа. В некоторых вариантах осуществления смешивание промежуточного соединения O, гидроксилмин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют в течение 2 часов.

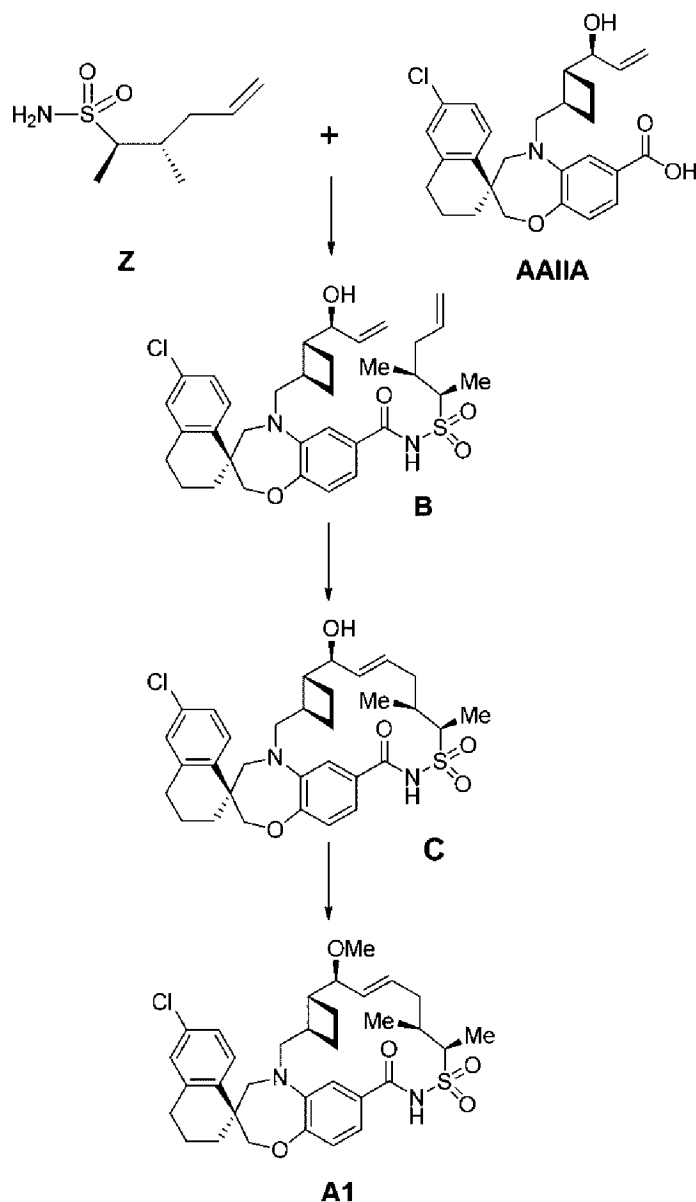
[94] В некоторых вариантах осуществления смешивание промежуточного соединения O, гидроксилмин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия можно выполнять при температуре от 25°C до 50°C, например по меньшей мере 25, 30, 35, 40°C и/или до 50, 45, 40 или 35°C, как, например, от 25°C до 45°C, от 30°C до 45°C или от 30°C до 40°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание промежуточного соединения O, гидроксилмин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют при температуре 35°C.

[95] В некоторых вариантах осуществления соединение Z может кристаллизоваться при сульфонамидировании на стадии (g). В некоторых вариантах осуществления кристаллизация соединения Z включает нагревание раствора соединения Z, затем охлаждение раствора и добавление растворителя для кристаллизации в охлажденный раствор с получением кристаллов соединения Z. В некоторых вариантах осуществления кристаллизация включает нагревание раствора соединения Z до температуры от 40°C до 45°C, затем охлаждение раствора до температуры от 10°C до 15°C и добавление растворителя для кристаллизации в охлажденный раствор с получением кристаллов соединения Z. В некоторых вариантах осуществления раствор соединения Z

предусматривает трет-бутилметиловый простой эфир, а растворитель для кристаллизации предусматривает гептан. В некоторых вариантах осуществления раствор соединения Z содержит метанол, а растворитель для кристаллизации содержит воду. Преимущественно, кристаллизация соединения Z включает нагревание раствора соединения Z до температуры от 40°C до 45°C, что предотвращает плавление соединения Z, обеспечивает контролируемую кристаллизацию, повышает выход и улучшает профиль примесей. Кроме того, кристаллизация соединения Z включает нагревание раствора соединения Z до температуры, составляющей от 40°C до 45°C, что позволяет повысить чистоту продукта, удалить хиральные примеси и устранить кристаллизацию альтернативных хиральных примесей. С помощью кристаллизации соединения Z, преимущественно очищают продукт без хроматографии и связанной с ней потерей выхода.

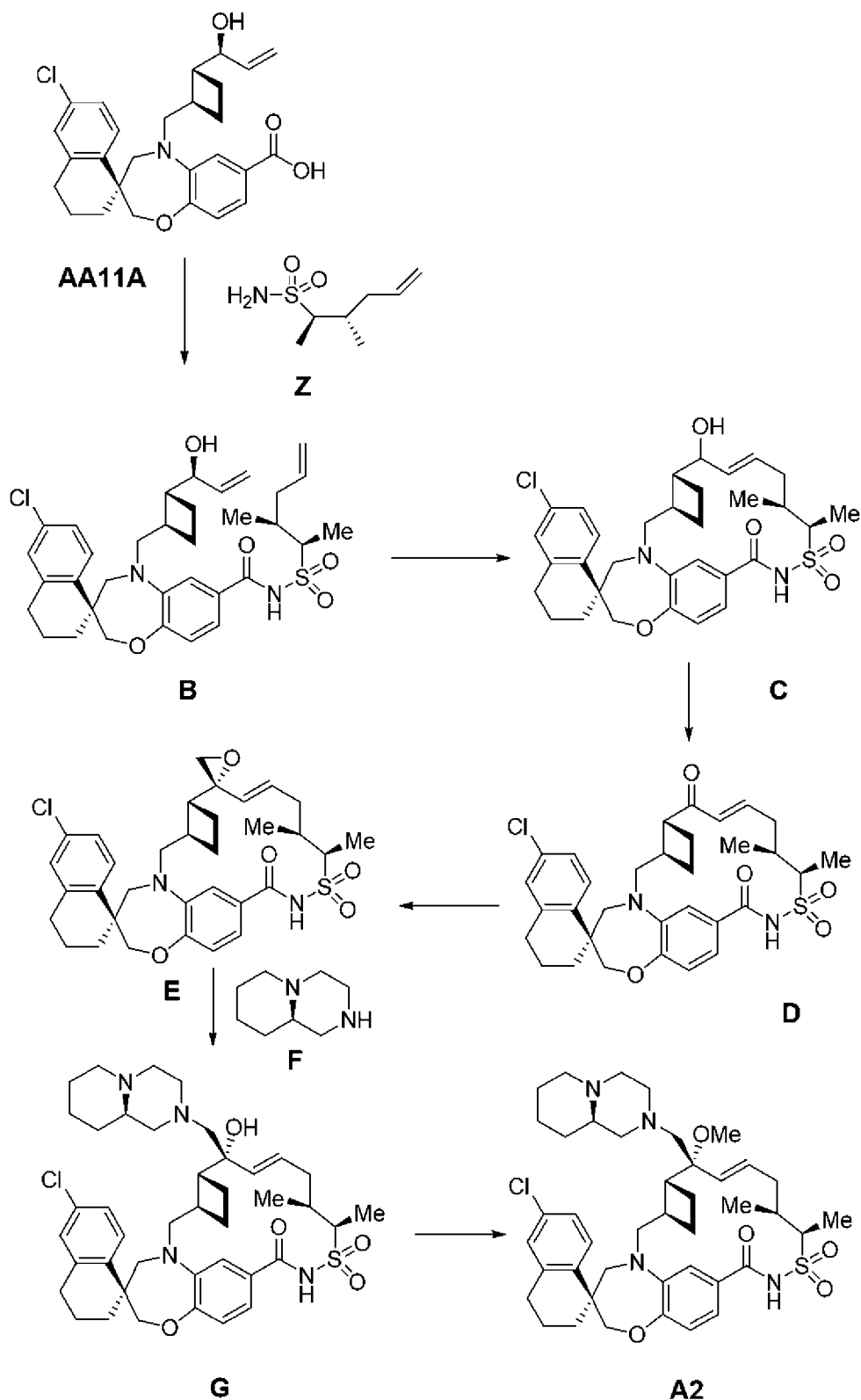
[96] Соединение Z, полученное способами, раскрытыми в настоящем документе, можно применять для синтеза соединений A1 и A2. Как показано на схеме 3, соединение Z можно применять для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов, и, как показано на схеме 4, соединение Z также можно применять для синтеза соединения A2 и его солей и сольватов.

Схема 3. Превращение соединения Z в соединение A1



[97] Как показано на схеме 3 и описано в патенте США №9562061, соединение Z можно применять для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов. Синтез AA11A раскрыт в патенте США №9562061. Как изложено в патенте США №9562061, соединения Z и AA11A могут вступать в реакцию с образованием соединения B. Циклизация соединения B обеспечивает гидрокси-соединение C, которое можно затем подвергать метилированию с получением соединения A1, которое описано в патенте США №9562061.

Схема 4. Превращение соединения Z в соединение A2



[98] Как показано на схеме 4 и описано в патенте США №10300075, соединение Z можно применять для синтеза соединения A2 и его солей и сольватов. Как описано выше касательно схемы 3, синтез AA11A раскрыт в патенте США №9562061. Как описано выше и изложено в патенте США №9562061, сульфонамид Z и AA11A могут вступать в реакцию с получением соединения B, которое можно подвергать циклизации в продукт-гидрокси-соединение C. Соединение C можно затем окислять с получением циклического

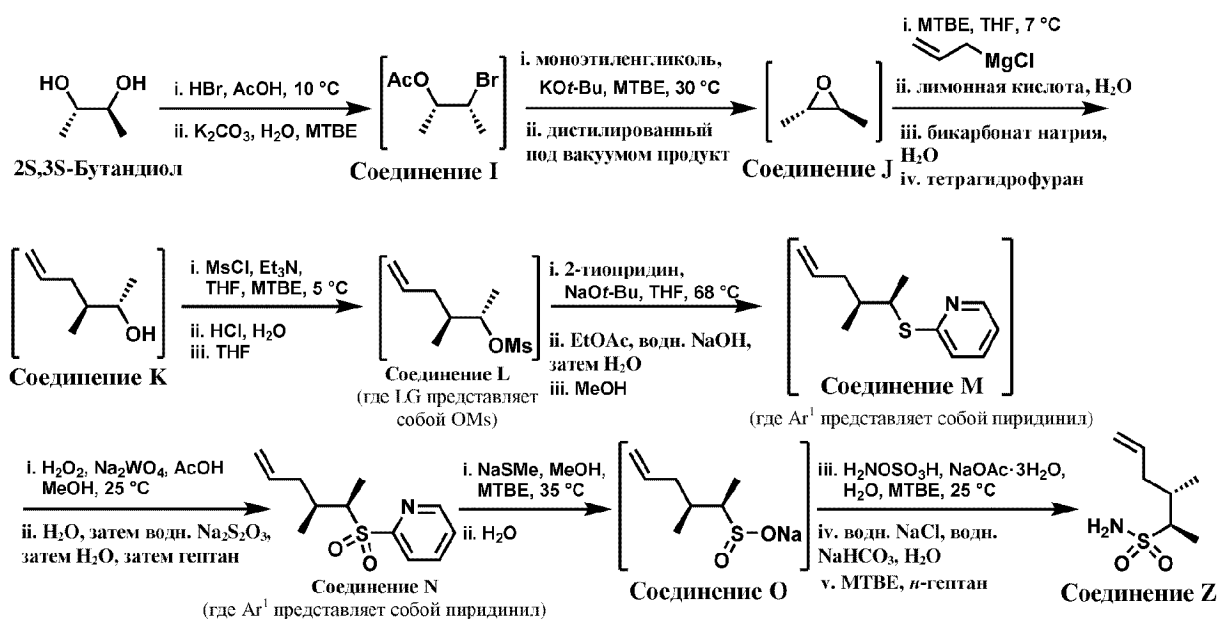
енона D, который раскрыт в патенте США №10300075. В качестве альтернативы, соединение В можно подвергать окислению с получением версии нециклизованного енона соединения С и затем подвергать циклизации с получением циклического енона D. Енон D можно затем превращать в эпоксид Е, используя процедуры, раскрытые в патенте США №10300075. Эпоксид Е можно затем приводить в реакцию с бициклическим соединением F с получением гидрокси-соединения G. Наконец, в результате метилирования соединения G получают соединение A2, которое раскрыто в патенте США №10300075.

[99] Следует понимать, что хотя настоящее изобретение интерпретируется в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание и нижеприведенные примеры предназначены для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема нижеприведенной формулы изобретения.

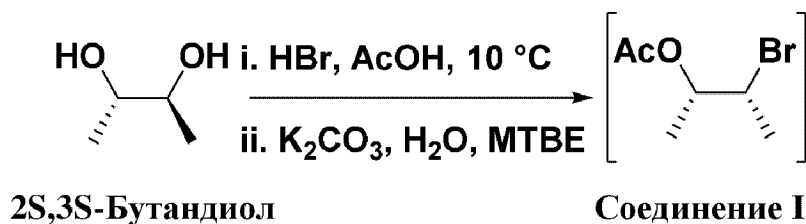
Примеры

[100] Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1. Образование соединения Z



[101] Синтез соединения I

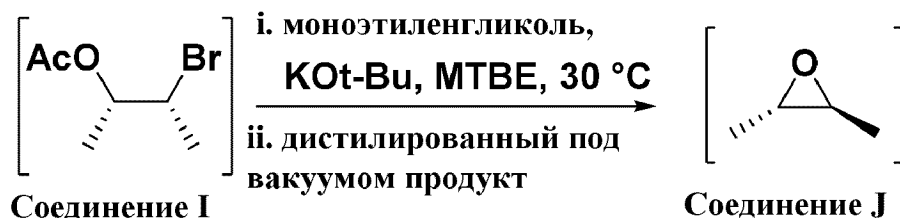


[102] (2S,3R)-3-Бромбутан-2-илацетат (соединение I). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали бромоводород (33% вес/вес раствор в

уксусной кислоте; 3,5 кг, 14,3 моль, 3,5 экв.). Раствор охлаждали до +10°C и (2S,3S)-бутан-2,3-диол (368 г, 4,08 моль, 1,0 экв.) медленно добавляли при поддержании температуры не более чем +10°C (NMT +10°C). Смесь перемешивали при +10°C в течение 15-20 ч. Реакционную смесь затем медленно добавляли в предварительно охлажденный перемешанный раствор карбоната калия (1,84 кг, 3,26 экв.) в воде (3,68 л, 10,0 л/кг) в течение 8 часов, поддерживая температуру менее +10°C. Смесь разбавляли *трет*-бутилметиловым простым эфиром (1,84 л, 5,00 л/кг), нагревали до температуры от +20 до +25°C и перемешивали по меньшей мере 30 минут. Фазы разделяли и полученный водный слой промывали *трет*-бутилметиловым простым эфиром (1,10 л, 3,00 л/кг). Объединенные органические слои промывали раствором карбоната калия (644 г, 1,14 экв.) в воде (2,4 л, 6,5 л/кг). Органический слой промывали водой (740 мл, 2,0 л/кг) и дистиллировали при пониженном давлении при +45°C. В конце дистилляции отбирали образец раствора для подтверждения низкого содержания воды и разбавляли *трет*-бутилметиловым простым эфиром до общего объема ~1,10 л (3 л/кг). Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 95-97%, обычно чистота согласно GC составляла > 95,0% площади. Полученный раствор соединения I в *трет*-метилметиловом простом эфире был подходящим для непосредственного использования на следующей стадии способа.

[103] Образец соединения I концентрировали под вакуумом для определения характеристик с помощью ЯМР. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,84-4,78 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,9 Гц, 3H); LRMS (ESI): Рассч. для C₆H₁₁Br₁O₂+Na: 217,0, найденное значение: 217,0.

[104] Синтез соединения J

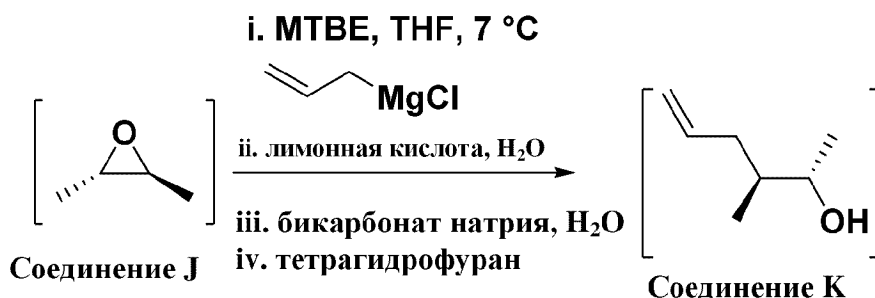


[105] (2S,3S)-2,3-Диметилоксиран (соединение J). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали моноэтиленгликоль (1,22 л, 2,88 л/кг). Твердый *трет*-бутоксид калия (612 г, 5,45 моль, 2,50 экв.) добавляли порционно в течение ~5 ч, поддерживая температуру ниже +40°C. Полученную смесь дистиллировали при пониженном давлении при +90-120°C с удалением приблизительно 500 мл *трет*-бутанола. Добавляли растворитель, представляющий собой *трет*-бутилметиловый простой эфир (2,13 л, 5,0 л/кг), и смесь дистиллировали при пониженном давлении до получения измерения содержания *трет*-бутанола менее 0,4% вес/вес с помощью GC. После охлаждения до +30°C раствор соединения I (425 г, 2,18 моль, 1,0 экв.) в *трет*-бутилметиловом простом эфире (425 мл, 1,00 л/кг) добавляли в течение 30 минут, с последующим промыванием линии с помощью *трет*-бутилметилового простого эфира (425 мл, 1,00 л/кг). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при +30°C.

Реакционную смесь дистиллировали непосредственно при пониженном давлении (установка конденсатора -15°C). Продукт-соединение J получали с выходом, полученным с поправкой в отношении эффективности, 75-80% с обычной чистотой согласно GC > 98,0% площади. Полученный раствор SS-DMO, содержащий остаточный *трет*-бутилметилвый простой эфир, был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

[106] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,64-2,58 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 6H).

[107] Синтез соединения K

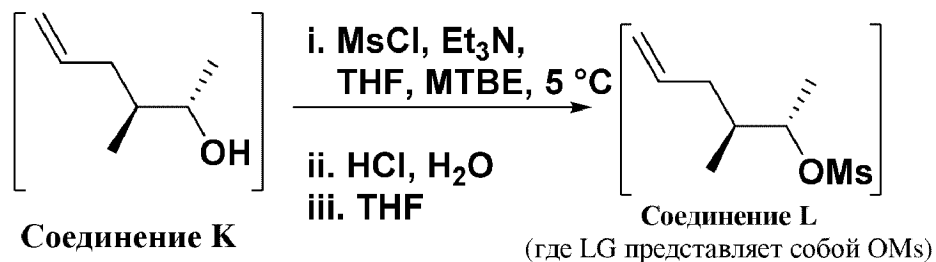


[108] **(2S,3S)-3-Метилгекс-5-ен-2-ол** (соединение K). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали раствор хлорида аллилмагния в тетрагидрофуране (18% вес/вес раствор, 7,28 моль, 1,20 экв.) и охлаждали до температуры от +7 до +10°C. Раствор соединения J (438 г, 6,07 моль, 1,00 экв.) в *трет*-бутилметилвом простом эфире (657 мл, 1,5 л/кг) добавляли по каплям в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже +7°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от +7 до +10°C в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь добавляли по каплям в течение периода, составляющего от 2 до 3 часов, в предварительно охлажденный перемешанный раствор моногидрата лимонной кислоты (1,68 кг, 7,89 моль, 1,3 экв.) в воде (3,50 л, 8,00 л/кг) с поддержанием температуры на уровне от +5 до +10°C. Полученную смесь нагревали до +25°C и перемешивали в течение 30 минут. Фазы разделяли, и водный слой промывали дважды *трет*-бутилметилвым простым эфиром (2×876 мл, 2×2,00 л/кг). Органические слои объединяли, промывали дважды водным раствором бикарбоната натрия (раствор с концентрацией 0,8 моль/л; 2×2,63 л, 2×6,0 л/кг) и затем дважды промывали водным раствором хлорида натрия (раствор с концентрацией 5,3 моль/л; 2×876 мл, 2×2,0 л/кг). Органический слой дистиллировали при пониженном давлении при +30°C до общего объема, составляющего 1,3 л (3,0 л/кг). Трижды добавляли растворитель, представляющий собой тетрагидрофуран (3×1,3 л, 3×3,0 л/кг), и смесь дистиллировали при пониженном давлении при +30°C до конечного объема 1,3 л (3,0 л/кг). Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 90-95%, обычно чистота согласно GC составляла > 88,0% площади. Полученный раствор соединения K в тетрагидрофуране был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

[109] Образец соединения K концентрировали под вакуумом для определения характеристик с помощью ЯМР. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,81-5,67 (m, 1H), 5,02-4,89

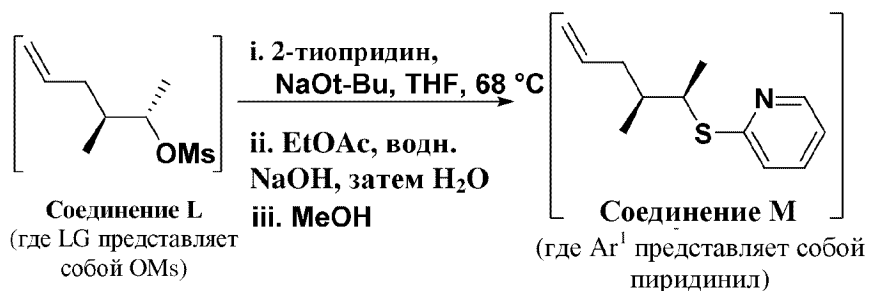
(m, 2H), 3,70-3,63 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,15 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,82 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). LRMS (ESI): Рассч. для $C_7H_{14}O_1+Na$: 137,1, найденное значение: 137,1.

[110] Синтез соединения L (где LG представляет собой OMs)



[111] **(2S,3S)-3-Метилгекс-5-ен-2-илметансульфонат** (соединение L, где LG представлял собой OMs). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали раствор соединения K (717 г, 4,97 моль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (700 мл, 1,0 л/кг) и растворителе, представляющем собой *трет*-бутилметилловый простой эфир (5,7 л, 8,0 л/кг). Смесь охлаждали до 0°C и загружали триэтиламин (2,01 л, 11,4 моль, 2,30 экв.) с последующим *трет*-бутилметилловым простым эфиром (700 мл, 1 л/кг). При температуре от 0 до +5°C метансульфонилхлорид (680 мл, 6,96 моль, 1,40 экв.) медленно добавляли в течение 2,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при +5°C в течение 30 минут. Водную хлористоводородную кислоту (раствор с концентрацией 1 моль/л; 5,0 л, 7,0 л/кг, 1,0 экв.) затем добавляли в течение 30 минут, при < 15°C. Двухфазную смесь нагревали при +25°C и перемешивали в течение 6 ч и затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали *трет*-бутилметилловым эфиром (2,9 л, 4,0 л/кг). Объединенные органические фазы промывали водной хлористоводородной кислотой (раствор с концентрацией 1 моль/л; 2,9 л, 4,0 л/кг, 0,6 экв.), дважды промывали водным хлоридом натрия (раствор с концентрацией 5,7 моль/л; 2×1,4 л, 2×3,0 л/кг) и промывали водой (1,4 л, 2,0 л/кг). Органическую фазу дистиллировали при пониженном давлении до общего объема 2,9 л (4,0 л/кг). Добавляли тетрагидрофуран (2,9 л, 4,0 л/кг) и смесь снова дистиллировали при пониженном давлении до общего объема 2,9 л (4,0 л/кг). Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 93-97%, обычно чистота согласно GC составляла > 98,0% площади. Полученный раствор соединения L (где LG представляет собой OMs) в тетрагидрофуране был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

[112] Синтез соединения M (где Ar^1 представляет собой пиридирил)

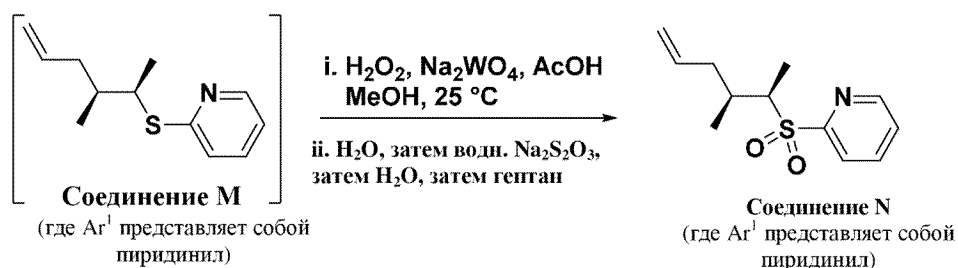


[113] **2-(((2R,3S)-3-Метилгекс-5-ен-2-ил)тио)пиридин** (соединение M, где Ar^1

представляет собой пиридинил). В 20 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали 2-тиопиридин (637 г, 5,73 моль, 1,08 экв.) и тетрагидрофуран (10,0 л, 9,0 л/кг) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при 15°C. *трет*-Бутоксид натрия (612 г, 6,37 моль, 1,20 экв.) добавляли порциями в течение 1 ч с поддержанием температуры NMT +30°C. После добавления реакцию смесь нагревали с обратным холодильником до умеренного кипения при +68°C в течение 1 ч. При этой температуре раствор соединения L (где LG представляет собой OMs) (1020 г, 5,31 моль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуран (1,0 л, 1,0 л/кг) добавляли по каплям в течение 5 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь дистиллировали при атмосферном давлении при температуре от +65 до +75°C с удалением приблизительно 6 л растворителя. Смесь охлаждали до +20°C и добавляли воду (3,0 л, 3,0 л/кг) и этилацетат (5,0 л, 5,0 л/кг). Смесь перемешивали в течение 30 мин при +25°C до растворения всех твердых веществ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3,0 л, 3,0 л/кг). Объединенные органические фазы промывали пять раз водным гидроксидом натрия (раствор с концентрацией 1 моль/л; 5×2,2 л, 5×2,2 л/кг), затем один раз водой (4,0 л, 4,0 л/кг). Органический слой дистиллировали под вакуумом до общего объема 3 л. Дважды добавляли метанол (2×5,0 л, 2×5,0 л/кг) и смесь дистиллировали до общего объема 3 л. Выход согласно анализу с поправкой в отношении эффективности составлял 68-75%, обычно чистота согласно LC составляла > 95,0% площади. Полученный раствор соединения M (где Ar¹ представляет собой пиридинил) в метаноле был подходящим для использования непосредственно на следующей стадии способа.

[114] Образец соединения M (где Ar¹ представляет собой пиридинил) концентрировали под вакуумом для определения характеристик с помощью ЯМР. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (dd, J=1,2, 5,1 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J=1,2, 7,9, 8,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=5,1, 8,2 Гц, 1H). LRMS (ESI): Рассч. для C₁₂H₁₇N₁S₁+Na: 230,1, найденное значение: 230,1.

[115] Синтез соединения N (где Ar¹ представляет собой пиридинил)

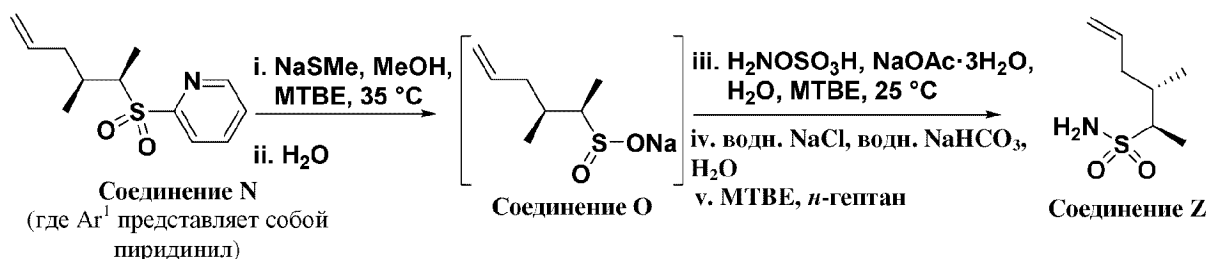


[116] 2-(((2R,3S)-3-Метилгекс-5-ен-2-ил)сульфонил)пиридин (соединение N, где Ar¹ представляет собой пиридинил). В 10 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали соединение M (где Ar¹ представляет собой пиридинил) (468 г, 2,26 моль, 1,00 экв.) и смесь разбавляли метанолом (1,4 л, 3,0 л/кг). Добавляли уксусную кислоту (136 г, 2,26 моль, 1,00 экв.) и затем добавляли дегидрат вольфрамата натрия (75 г, 0,23 моль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при +25°C и пероксид водорода (276 г, 2,94

моль, 1,3 экв.) добавляли в течение 4,5 ч с поддержанием температуры NMT +25°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Воду (2,34 л, 5,0 л/кг) добавляли в течение 1 ч для активации кристаллизации. Смесь для кристаллизации охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Продукт затем фильтровали при 0°C и затем влажный остаток промывали при перемешивании с водным тиосульфатом натрия (раствор с концентрацией 1,2 моль/л; 1,87 л, 4,0 л/кг, 2,26 моль, 1,00 экв.) при +25°C. Влажный остаток промывали при перемешивании водой (1,87 л, 4,0 л/кг) и затем промывали гептаном (1,87 л, 4,0 л/кг). Продукт сушили под вакуумом при +30°C с выходом 530 г соединения N (где Ar¹ представляет собой пиридинил) в виде белого кристаллического твердого вещества (выход: 98%, чистота: 98,6% площади LC, анализ 99,8% вес/вес).

[117] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (dd, J=1,2, 5,1 Гц, 1H), 8,18 (ddd, J=1,2, 7,9, 8,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=5,1, 8,2 Гц, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,09 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,98 (d, J=7,2 Гц, 3H). LRMS (ESI): Рассч. для C₁₂H₁₇N₁S₁+H: 208,3, найденное значение: 208,3. IR (чистый) ν_{макс}. 3086, 2980, 2966, 2934, 1450, 1428, 1304, 1108, 794, 593, 541.

[118] Синтез соединения Z



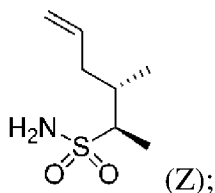
[119] **(2R,3S)-3-Метилгекс-5-ен-2-сульфонамид** (соединение Z). В 10 л стеклянный футерованный реактор с рубашкой загружали соединение N (где Ar¹ представляет собой пиридинил) (300 г, 1,25 моль, 1,00 экв.) и тиометоксид натрия (105 г, 1,50 моль, 1,20 экв.). Добавляли дегазированные растворители, представляющие собой *трет*-бутилметилловый простой эфир (3,30 л, 11,0 л/кг) и метанол (3,00 л, 1,00 л/кг), и полученную смесь перемешивали при +35°C в течение 12 ч до полного образования соединения O, что измерено с помощью HPLC. Реакционную смесь охлаждали до +25°C и добавляли воду (3,0 л, 10 л/кг). Фазы разделяли и водную фазу дважды промывали *трет*-бутилметилловым простым эфиром (2×1,5 л, 2×5,0 л/кг). Органическую фазу отбрасывали. Воздух барботировали в обогащенный продуктом водный слой в течение 4 ч при +25°C для потребления остаточного тиометоксида натрия. Водный слой разбавляли *трет*-бутилметилловым простым эфиром (1,5 л, 5,0 л/кг). В двухфазную смесь добавляли тригидрат ацетата натрия (200 г, 1,5 моль, 1,2 экв.) и гидроксилмин-О-сульфоновую кислоту (170 г, 1,5 моль, 1,2 экв.). Двухфазную смесь перемешивали при +25°C в течение 2 ч до полного превращения сульфината в продукт, представляющий собой соединение Z, что измерено с помощью LC. Добавляли водный хлорид натрия (раствор с концентрацией 5,5 моль/л, 1,35 л, 4,5 л/кг) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Фазы разделяли и

водный слой дважды экстрагировали с помощью *трет*-бутилметилового простого эфира (2×1,35 л, 2×4,50 л/кг). Объединенные органические фазы промывали последовательно водным бикарбонатом натрия (раствор с концентрацией 1 моль/л; 900 мл, 3,0 л/кг), водным хлоридом натрия (раствор с концентрацией 5,5 моль/л, 600 мл, 2,0 л/кг) и водой (600 мл, 2,0 л/кг). Органическую фазу дистиллировали под пониженным вакуумом при температуре от +40 до +45°C до общего объема 600 мл. Добавляли растворитель *трет*-бутилметилвый простой эфир (1,35 л, 4,50 л/кг) и смесь дистиллировали под пониженным вакуумом при температуре от +40 до +45°C до общего объема 600 мл. Раствор охлаждали до +15°C и *n*-гептан (1,5 л, 5,0 л/кг) медленно добавляли в течение 2 ч для активации кристаллизации. Суспензию охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. Продукт фильтровали и влажный осадок промывали *n*-гептаном (600 мл, 2,0 л/кг). Продукт сушили под вакуумом при +30°C с выходом 168 г соединения Z в виде белого кристаллического твердого вещества (выход: 76%, чистота: 99,8% площади по LC, чистота по GC 99,5%, анализ 100,0% вес/вес, 99,8% согласно хиральной GC).

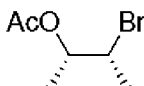
[0120] ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 6,69 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,17 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,92 (d, J=7,2 Гц, 3H). LRMS (ESI): Рассч. для $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_2\text{S}_1+\text{Na}$: 200,1, найденное значение: 200,1. IR (чистый) $\nu_{\text{макс}}$. 3323, 3255, 2980, 2962, 1556, 1452, 1312, 1165, 11137, 900, 593, 548, 511.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

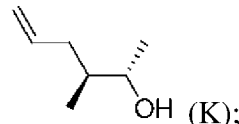
1. Способ синтеза соединения Z или его соли:

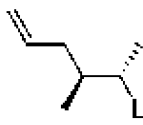


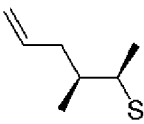
включающий (а) смешивание (2S,3S)-бутан-2,3-диола, источника бромидов и

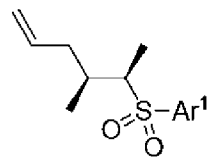
уксусной кислоты с образованием соединения I,  (I);

(b) смешивание соединения I и ненуклеофильного основания с образованием соединения J,  (J);

(c) смешивание соединения J и аллилового нуклеофила с образованием соединения K,  (K);

(d) смешивание соединения K, реагента для введения уходящей группы и аминного основания с образованием соединения L,  (L), где LG представляет собой уходящую группу;

(e) смешивание соединения L, ненуклеофильного основания и Ar^1-SH с образованием соединения M,  (M), где Ar^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов кольца, выбранных из O, N и S;

(f) окисление соединения M с образованием соединения N,  (N); и

(g) смешивание соединения N, основания и гидросульфата с образованием соединения Z.

2. Способ по п. 1, где источник бромидов предусматривает HBr, PBr₃ или их комбинацию.

3. Способ по п. 2, где HBr присутствует в уксусной кислоте в количестве от 20% вес/вес до 50% вес/вес.

4. Способ по п. 3, где HBr присутствует в виде раствора в уксусной кислоте с концентрацией 33% вес/вес.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где смешивание на стадии (а) выполняют при температуре от -20°C до 10°C .

6. Способ по любому из пп. 1-5, где смешивание на стадии (а) выполняют в течение периода, составляющего от 1 часа до 24 часов.

7. Способ по п. 6, где смешивание на стадии (а) выполняют в течение периода, составляющего от 15 часов до 20 часов.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где на стадии (b) дополнительно предусмотрен моноэтиленгликоль.

9. Способ по п. 8, где для стадии (b) ненуклеофильное основание и моноэтиленгликоль перемешивают вместе перед смешиванием с соединением I.

10. Способ по п. 9, где ненуклеофильное основание и моноэтиленгликоль перемешивают вместе при температуре от 25°C до 40°C .

11. Способ по любому из пп. 1-10, где ненуклеофильное основание предусматривает *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, трет-амилат натрия, амилат калия или их комбинацию.

12. Способ по п. 11, где ненуклеофильное основание предусматривает *трет*-бутоксид калия.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где смешивание на стадии (b) выполняют в органическом растворителе, предусматривающем трет-бутилметилловый простой эфир, 2-метилтетрагидрофуран, цикlopентилметилловый простой эфир, диметоксиэтан или их комбинацию.

14. Способ по п. 13, где органический растворитель предусматривает трет-бутилметилловый простой эфир.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где смешивание на стадии (b) выполняют в течение периода, составляющего от 10 минут до 2 часов.

16. Способ по п. 15, где смешивание на стадии (b) выполняют в течение 30 минут.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где смешивание на стадии (b) выполняют при температуре от 70°C до 120°C .

18. Способ по любому из пп. 1-17, где аллиловый нуклеофил представляет собой  MgX , и X представляет собой галогенид.

19. Способ по п. 18, где X представляет собой Cl.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где смешивание на стадии (c) выполняют в органическом растворителе, предусматривающем тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметилловый простой эфир (MTBE), цикlopентилметилловый простой эфир, диметоксиэтан или их комбинацию.

21. Способ по п. 20, где органический растворитель предусматривает тетрагидрофуран и MTBE.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где соединение J добавляют к аллиловому нуклеофилу по каплям в течение периода, составляющего от 1 часа до 5 часов.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где смешивание на стадии (с) выполняют в течение периода, составляющего от 1 часа до 6 часов.

24. Способ по п. 23, где смешивание на стадии (с) выполняют в течение 3 часов.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где смешивание на стадии (с) выполняют при температуре от -20°C до 10°C .

26. Способ по любому из пп. 1-25, где соединение J и аллиловый нуклеофил присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:3.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где уходящая группа предусматривает F, Cl, Br, I, мезил, тозил, нозил или трифлил.

28. Способ по п. 27, где уходящая группа представляет собой мезил.

29. Способ по п. 27 или п. 28, где реагент для введения уходящей группы предусматривает мезилхлорид, тозилхлорид, нозилхлорид, метансульфоновый ангидрид, *пара*-толуолсульфоновый ангидрид или их комбинацию.

30. Способ по п. 29, где реагент для введения уходящей группы представляет собой мезилхлорид.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где смешивание на стадии (d) выполняют в органическом растворителе, предусматривающем дихлорметан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметиловый простой эфир или их комбинацию.

32. Способ по п. 31, где органический растворитель предусматривает тетрагидрофуран.

33. Способ по п. 31 или п. 32, где органический растворитель не предусматривает дихлорметан.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор, содержащий соединение K и аминное основание.

35. Способ по п. 34, где реагент для введения уходящей группы добавляют в раствор в течение периода, составляющего от 2 часов до 3 часов, затем перемешивают в течение периода, составляющего от 10 минут до 1 часа.

36. Способ по любому из пп. 1-35, где аминное основание со стадии (d) предусматривает триметиламин, пиридин, триэтиламин, анилин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 2,6-лютидин или их комбинацию.

37. Способ по п. 36, где аминное основание предусматривает триэтиламин.

38. Способ по любому из пп. 1-37, где смешивание на стадии (d) выполняют при температуре от -10°C до 10°C .

39. Способ по любому из пп. 1-38, где уходящая группа присутствует в количестве, составляющем от 1,2 до 2 молярных эквивалентов в пересчете на соединение K.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где аминное основание присутствует в количестве, составляющем от 1,8 до 3,3 молярных эквивалентов в пересчете на соединение K.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где на стадии (e) соединение L добавляют в

смесь, содержащую $\text{Ag}^1\text{-SH}$ и ненуклеофильное основание.

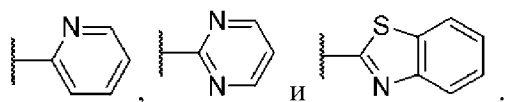
42. Способ по п. 41, где соединение L добавляют по каплям в течение периода, составляющего от 3 до 6 часов.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где ненуклеофильное основание со стадии (е) предусматривает гексаметилдисилазид ("HMDS") лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-амилат натрия, *трет*-амилат калия или их комбинацию.

44. Способ по п. 43, где ненуклеофильное основание предусматривает *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия или *трет*-амилат натрия.

45. Способ по любому из пп. 1-44, где соединение L и ненуклеофильное основание со стадии (е) присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,1 до 1:4.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где Ag^1 выбран из группы, состоящей из



47. Способ по п. 46, где Ag^1 представляет собой .

48. Способ по любому из пп. 1-47, где соединение L и $\text{Ag}^1\text{-SH}$ присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,05 до 1:2,5.

49. Способ по любому из пп. 1-48, где смешивание на стадии (е) соединения L, $\text{Ag}^1\text{-SH}$ и ненуклеофильного основания выполняют в течение периода, составляющего от 3 часов до 5 часов.

50. Способ по любому из пп. 1-49, где смешивание на стадии (е) выполняют при температуре от 60°C до 80°C.

51. Способ по любому из пп. 1-50, где соединение M промывают три - пять раз водным гидроксидом натрия перед окислением на стадии (f).

52. Способ по любому из пп. 1-51, где окисление на стадии (f) предусматривает смешивание соединения M с катализатором окисления и пероксидом водорода.

53. Способ по п. 52, где катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата натрия, 3-хлорпербензойную кислоту или их комбинацию.

54. Способ по п. 53, где катализатор окисления представляет собой дегидрат вольфрамата натрия.

55. Способ по любому из пп. 52-54, где соединение M и катализатор окисления присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:0,05 до 1:0,5.

56. Способ по любому из пп. 52-55, где окисление дополнительно предусматривает примешивание уксусной кислоты.

57. Способ по любому из пп. 52-56, где соединение M и пероксид водорода присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,3 до 1:5.

58. Способ по любому из пп. 1-57, где окисление на стадии (f) выполняют в

растворителе.

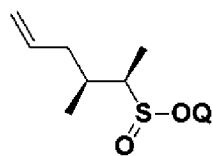
59. Способ по п. 58, где растворитель предусматривает метанол или этанол.

60. Способ по любому из пп. 52-59, где соединение М, катализатор окисления и уксусную кислоту смешивают перед добавлением пероксида водорода.

61. Способ по п. 60, где пероксид водорода добавляют в течение периода, составляющего от 3 часов до 5 часов.

62. Способ по любому из пп. 1-61, где окисление на стадии (f) выполняют при температуре от 20°C до 25°C.

63. Способ по любому из пп. 1-62, где на стадии (g) соединение N и основание смешивают вместе в растворителе с получением промежуточного соединения O,



(O), перед смешиванием с гидросиламино-О-сульфоновой кислотой, где Q представляет собой катион щелочного металла.

64. Способ по п. 63, где смешивание соединения N и основания выполняют в растворителе, предусматривающем трет-бутилметилвый простой эфир, метанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или их комбинацию.

65. Способ по п. 64, где растворитель включает трет-бутилметилвый простой эфир и метанол.

66. Способ по любому из пп. 63-65, где смешивание соединения N и основания выполняют при температуре от 25°C до 50°C.

67. Способ по любому из пп. 63-66, где основание предусматривает тиометоксид натрия, метоксид натрия, метанол и карбонат калия или их комбинацию.

68. Способ по п. 67, где основание представляет собой тиометоксид натрия.

69. Способ по любому из пп. 63-68, где гидросиламин-О-сульфовую кислоту добавляют с ацетатом натрия, ацетатом калия, формиатом натрия, формиатом калия или их комбинацией к промежуточному соединению O.

70. Способ по п. 69, где гидросиламин-О-сульфовую кислоту добавляют с тригидратом ацетата натрия к промежуточному соединению O.

71. Способ по п. 670, где смешивание промежуточного соединения O, гидросиламин-О-сульфовую кислоту и ацетата натрия выполняют в растворителе, предусматривающем трет-бутилметилвый простой эфир, метанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или их комбинацию.

72. Способ по любому из пп. 63-71, где смешивание промежуточного соединения O, гидросиламин-О-сульфовую кислоту и ацетата натрия выполняют в течение периода, составляющего от 30 минут до 4 часов.

73. Способ по п. 72, где смешивание промежуточного соединения O, гидросиламин-О-сульфовую кислоту и ацетата натрия выполняют в течение 2 часов.

74. Способ по любому из пп. 1-73, где смешивание промежуточного соединения O,

гидроксиламин-О-сульфоновой кислоты и ацетата натрия выполняют при температуре от 25°C до 50°C.

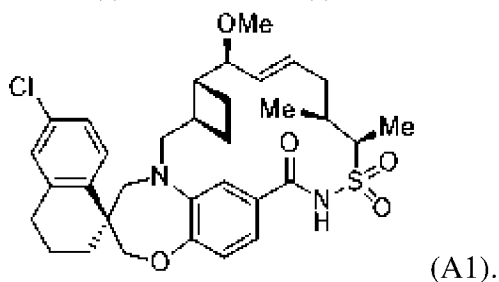
75. Способ по любому из пп. 1-74, дополнительно включающий обеспечение кристаллизации соединения Z.

76. Способ по п. 75, где обеспечение кристаллизации предусматривает нагревание раствора соединения Z до температуры от 40°C до 45°C, затем охлаждение раствора до температуры от 10°C до 15°C и добавление растворителя, обеспечивающего кристаллизацию, в охлажденный раствор с получением кристаллов соединения Z.

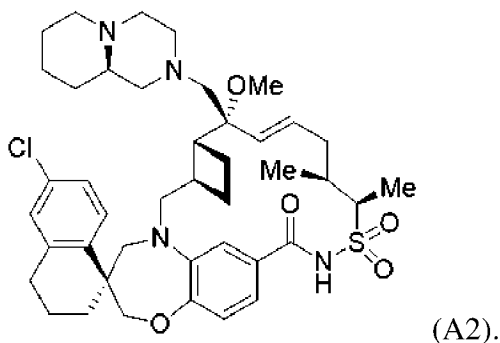
77. Способ по п. 76, где раствор соединения Z предусматривает трет-бутилметилвый простой эфир, и растворитель, обеспечивающий кристаллизацию, предусматривает гептан.

78. Способ по п. 76, где раствор соединения Z предусматривает метанол, и растворитель, обеспечивающий кристаллизацию, предусматривает воду.

79. Способ по любому из пп. 1-78, где способ дополнительно включает применение соединения Z для синтеза соединения A1 или его соли или сольвата,



80. Способ по любому из пп. 1-79, где способ дополнительно включает применение соединения Z для синтеза соединения A2 или его соли или сольвата,



По доверенности