

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293204 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.27(22) Дата подачи заявки
2021.04.27(51) Int. Cl. C07D 267/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ВИНИЛОВЫХ ЗАЩИЩЕННЫХ СПИРТОВЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 63/020,862

(32) 2020.05.06

(33) US

(86) PCT/US2021/029271

(87) WO 2021/225823 2021.11.11

(71) Заявитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

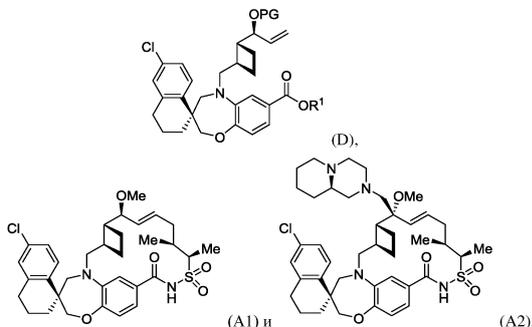
(72) Изобретатель:

Смит Остин Г., Хуан Лян (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены способы проведения синтеза промежуточных соединений, применимых в получении ингибиторов Mcl-1. В частности, в данном документе предусмотрены способы проведения синтеза соединения D, где OPG и R¹ являются такими, как описано в данном документе. Соединение (D) может быть применимо в синтезе соединения (A1) или его соли или сольвата и соединения (A2) или его соли или сольвата.



A1

202293204

202293204

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576263EA/032

СИНТЕЗ ВИНИЛОВЫХ ЗАЩИЩЕННЫХ СПИРТОВЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

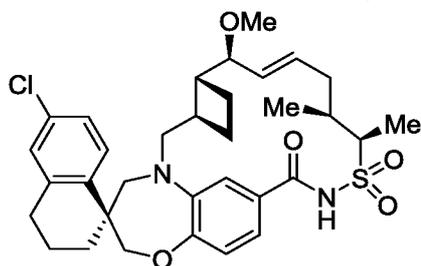
[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/020862, поданной 6 мая 2020 г., которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к способам синтеза промежуточного соединения, применяемого в синтезе (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]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение A1; AMG 176), его соли или сольвата и (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-а]пирозин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение A2; AMG 397), его соли или сольвата. Такие соединения являются ингибиторами белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1).

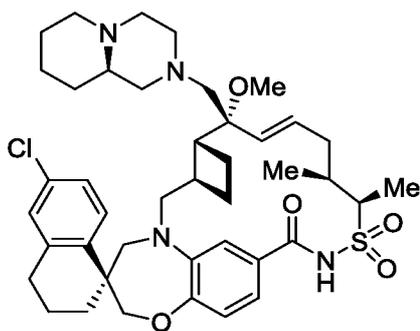
Описание известного уровня техники

[0003] Соединение (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]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A1) применимо в качестве ингибитора миелоидноклеточного лейкоза 1 (Mcl-1):



(A1).

[0004] Соединение (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-а]пирозин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A2) применимо в качестве ингибитора миелоидноклеточного лейкоза 1 (Mcl-1):



[0005] Одной общей характеристикой рака человека является сверхэкспрессия Mcl-1. Сверхэкспрессия Mcl-1 препятствует тому, чтобы раковые клетки подвергались запрограммированной гибели клеток (апоптозу), что обеспечивает выживание клеток, несмотря на обширное генетическое повреждение.

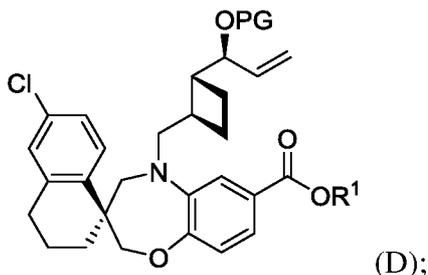
[0006] Mcl-1 является представителем семейства белков Bcl-2. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является 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. Исследования показали, что ингибиторы Mcl-1 могут быть пригодными для лечения видов рака. Mcl-1 сверхэкспрессируется при многочисленных видах рака.

[0007] В патенте США № 9 562 061, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A1 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные способы синтеза, которые приводят к большему выходу и чистоте соединения A1, особенно для коммерческого производства соединения A1.

[0008] В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A2 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные способы синтеза, которые приводят к большему выходу и чистоте соединения A2, особенно для коммерческого производства соединения A2.

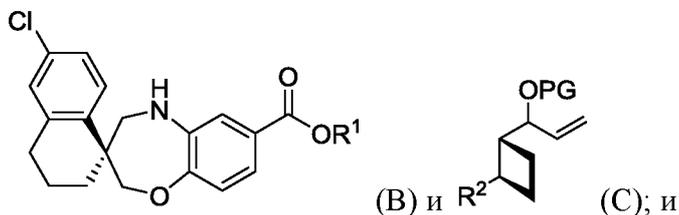
Сущность изобретения

[0009] В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения D:



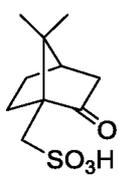
включающие (a) смешивание соединения В или его соли и соединения С в

органическом растворителе с образованием суспензии, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, спиртового растворителя, ацетонитрила, диметилформамида (DMF), диметилкарбоната, диметилацетамида (DMAc), N-метилпирролидинона (NMP) и их комбинации:



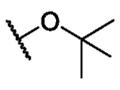
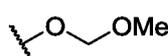
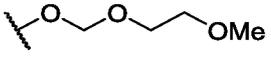
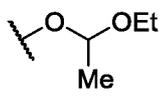
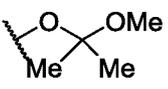
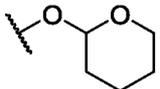
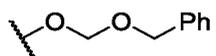
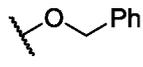
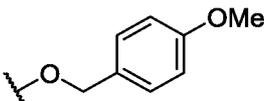
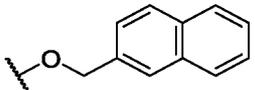
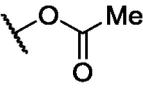
(b) смешивание суспензии со стадии (a) и восстанавливающего средства с образованием смеси, содержащей соединение D; где: OPG представляет собой защитную группу для спиртовой группы, выбранную из группы, состоящей из простого эфира, ацетала или кетала, ацила, сульфонила и силилового эфира; R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил; и R² представляет собой защищенную альдегидную группу.

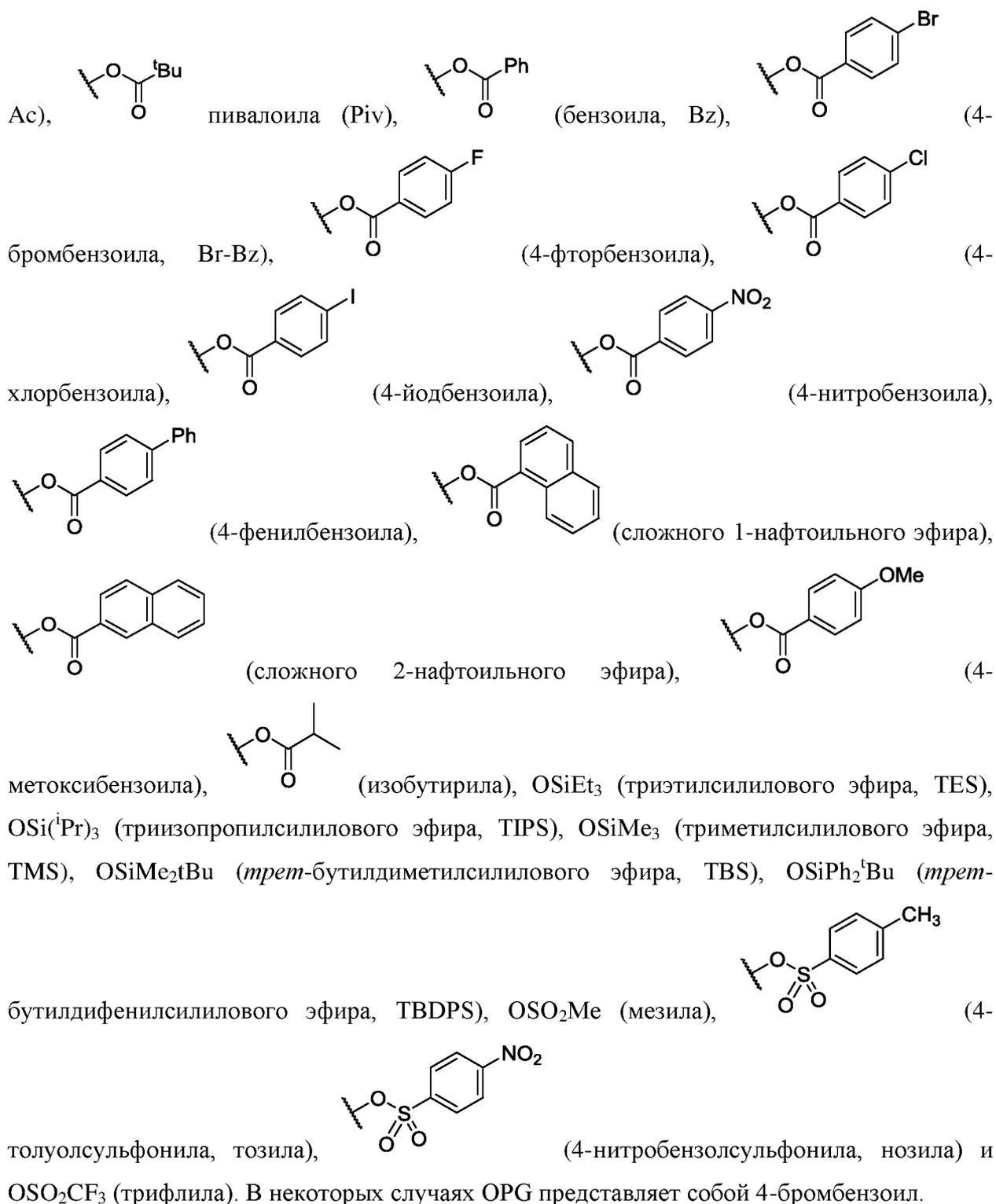
[0010] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают

смешивание  в органическом растворителе на стадии (a).

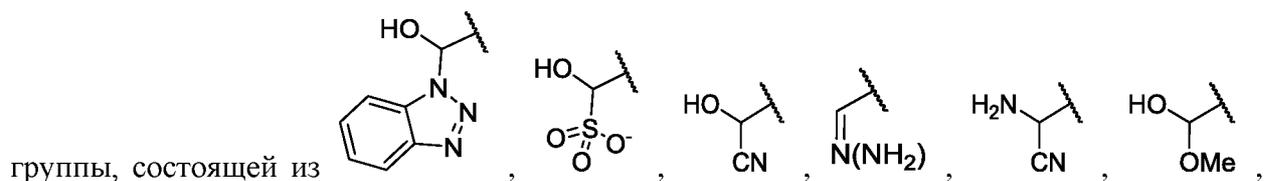
[0011] В различных вариантах осуществления соединение В представляет собой соль. В различных вариантах осуществления R¹ представляет собой H. В различных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, n-пропил или *трет*-бутил.

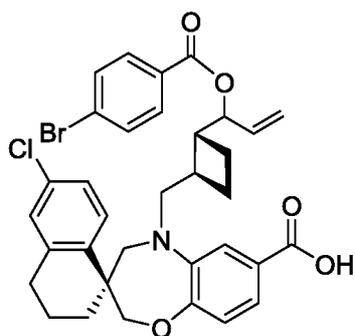
[0012] В различных вариантах осуществления OPG выбрана из группы, состоящей

из  (метокси),  (трет-бутилового эфира),  (метоксиметилацетала, MOM),  (2-метоксиэтоксиметилового эфира, MEM),  (этоксипропилацетала, EE),  (метоксипропилацетала, MOP),  (тетрагидропиранилацетала, THP),  (бензилоксиметилацетала, BOM),  (бензилового эфира, Bn),  (4-метоксибензилового эфира, PMB),  (2-нафтилметилового эфира, Nap),  (ацетила,



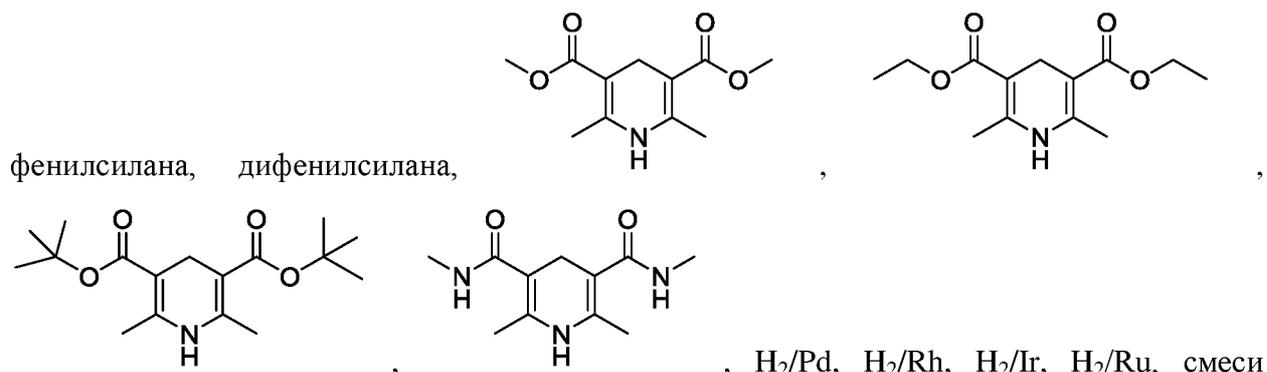
[0013] В различных вариантах осуществления R² представляет собой защищенную альдегидную группу. В некоторых случаях защищенная альдегидная группа выбрана из





структурой:

[0016] В различных вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из группы, состоящей из борогидрида, борана, силана, сложного эфира Ганча, смеси муравьиная кислота/аминное основание/металлический катализатор и смеси водород/металлический катализатор. В некоторых случаях восстанавливающее средство выбрано из группы, состоящей из $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_4 , пиколинборана (pic-BH_3), борантетрагидрофурана ($\text{BH}_3\text{-THF}$), декаборана ($\text{B}_{10}\text{H}_{14}$), борандиметилсульфида ($\text{BH}_3\text{-S}(\text{Me})_2$), N-гетероциклического карбенборана (NHC-борана), триэтилсилана,



фенилсилана, дифенилсилана,

, H_2/Pd , H_2/Rh , H_2/Ir , H_2/Ru , смеси

муравьиная кислота/триэтиламин/Rh, смеси муравьиная кислота/триэтиламин/Ir и смеси муравьиная кислота/триэтиламин/Ru. В некоторых случаях восстанавливающее средство представляет собой $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

[0017] В различных вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, тетрагидрофурурилового спирта, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорида углерода, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, THF, DCM и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель представляет собой толуол.

[0018] В различных вариантах осуществления соединения В и соединения С присутствуют в молярном соотношении В:С от 1:1 до 1:2. В некоторых случаях молярное соотношение В:С составляет 1:1,1.

[0019] В различных вариантах осуществления соединения В и восстанавливающее

средство присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2,25. В некоторых случаях молярное соотношение соединения В и восстанавливающего средства составляет 1:1,25.

[0020] В различных вариантах осуществления каждую из стадии (а) и стадии (b) проводят при температуре от 10°C до 40°C. В некоторых случаях каждую из стадии (а) и стадии (b) проводят при температуре 20°C.

[0021] В различных вариантах осуществления смешивание на стадии (а) проводят в течение от 1 минуты до 1 часа. В некоторых случаях смешивание на стадии (а) проводят в течение 30 минут.

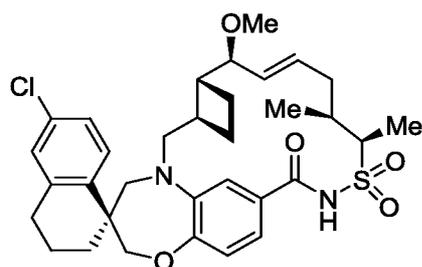
[0022] В различных вариантах осуществления восстанавливающее средство добавляют в суспензию в течение 60 секунд. В различных вариантах осуществления восстанавливающее средство добавляют в суспензию в течение от 10 минут до 1 часа. В различных вариантах осуществления восстанавливающее средство добавляют в суспензию в виде двух или более равных порций. В некоторых случаях восстанавливающее средство добавляют в суспензию в виде четырех равных порций. В некоторых случаях равные порции добавляют с интервалом в 15 минут.

[0023] В различных вариантах осуществления смешивание на стадии (b) проводят в течение от 5 часов до 20 часов. В некоторых случаях смешивание на стадии (b) проводят в течение 16 часов.

[0024] В различных вариантах осуществления стадии (а) и (b) проводят последовательно в одном реакционном сосуде.

[0025] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают: (с) проведение экстракции соединения D из смеси со стадии (b). В некоторых случаях экстракция происходит посредством кристаллизации соединения D. В некоторых случаях кристаллизацию проводят с использованием органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, тетрагидрофурфурилового спирта, гептана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, диметоксиэтана (DME), 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорида углерода, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТНФ), метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ) и их комбинации. В некоторых случаях кристаллизацию проводят с использованием толуола и гептана.

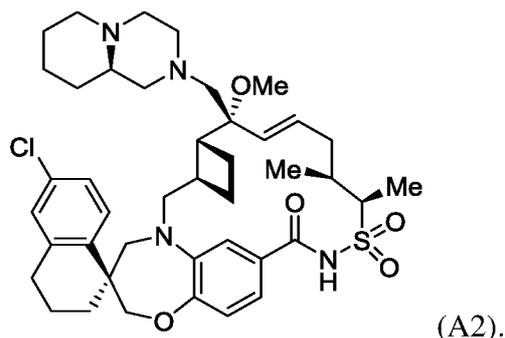
[0026] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают синтез соединения A1 или его соли или сольвата с использованием соединения D:



(A1).

[0027] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают

синтез соединения A2 или его соли или сольвата с использованием соединения D:

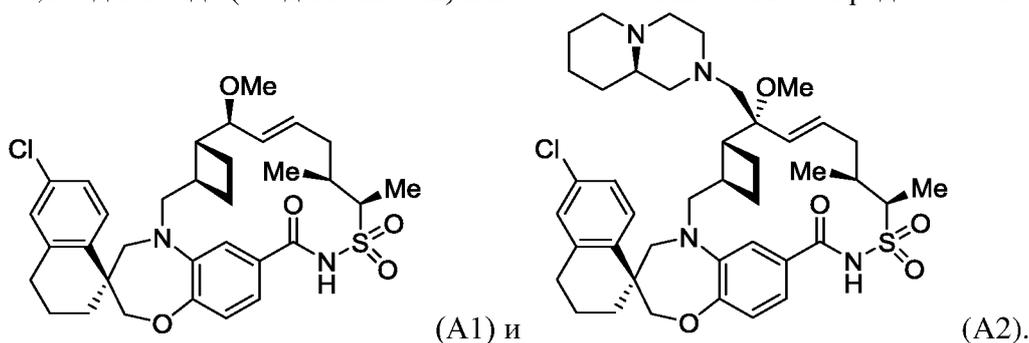


[0028] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны специалистам в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе.

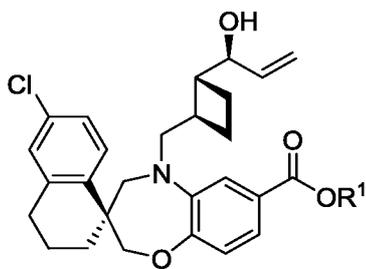
Подробное описание

[0029] В данном документе предусмотрены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и соответствующих промежуточных соединений на основе виниловых защищенных спиртов. В частности, способы 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]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]

тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение A1) или его соли или сольвата и 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]пипразин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тиа[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединение A2) или его соли или сольвата представлены:



[0030] В патенте США № 9562061, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A1 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Раскрытие солей и сольватов соединения A1 из патента США № 9562061 включено посредством ссылки во всей своей полноте. В данном патенте также раскрыт способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта, показанного ниже, применимого в синтезе соединения A1.

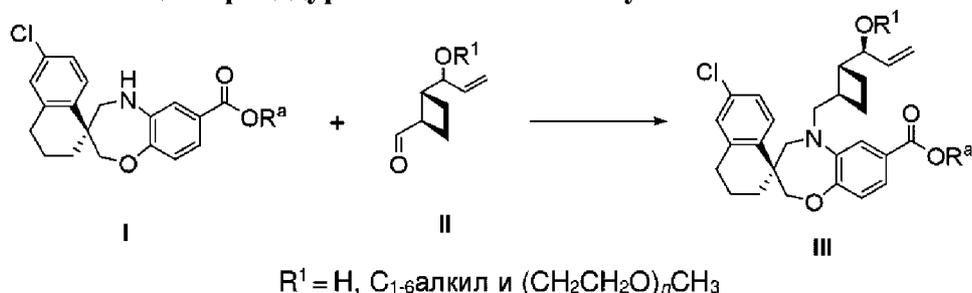


промежуточное соединение на основе винилового спирта согласно патенту '061.

[0031] В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A2 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Раскрытие солей и сольватов соединения A2 из патента США № 10300075 включено посредством ссылки во всей своей полноте. В данном патенте также раскрыт способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта, показанного выше, применимого в синтезе соединения A2.

[0032] В патенте '061 в целом описывается процедура получения промежуточного соединения на основе винилового спирта, как показано на схеме 1 ниже, по материалам раскрытия в графе 49 патента '061. В патенте '061 описывается, что циклобутанкарбальдегид (промежуточное соединение II) объединяют с оксазепином (промежуточным соединением I) в растворителе при температуре ниже комнатной температуры, предпочтительно 0°C. Добавляют цианоборогидрид натрия и смесь добавляют к раствору гидроксида натрия, тем самым обеспечивая получение промежуточного соединения III. Преимущественно способы, описанные в данном документе, обеспечивают улучшенный путь синтеза по сравнению с общей процедурой 1 согласно патенту '061. Способы, описанные в данном документе, могут быть осуществлены в условиях окружающей среды (например, при комнатной температуре) и с использованием более слабых реагентов. Более того, в данных способах может использоваться кристаллическое винилциклобутильное промежуточное соединение, которое обеспечивает улучшенное выделение, хранение и чистоту во всех процессах по сравнению с винилциклобутильным промежуточным соединением согласно патенту '061.

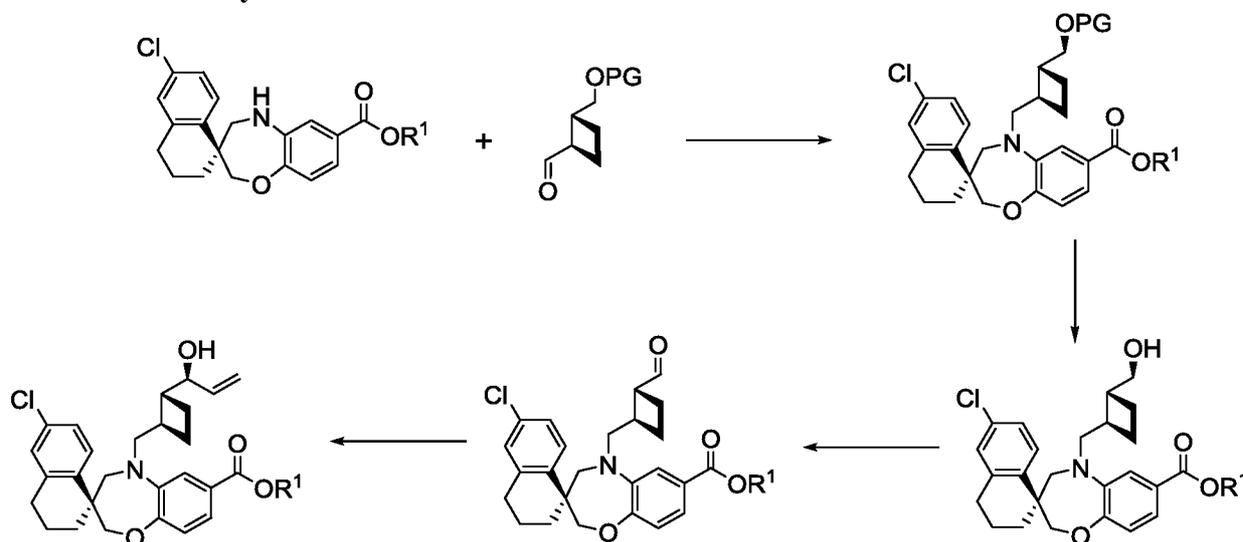
Схема 1. Общая процедура 1 согласно патенту '061



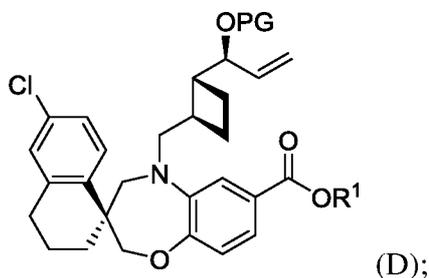
[0033] В патенте '061 дополнительно описан способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта, в котором винильную группу присоединяют к соединению после того, как фрагмент, содержащий циклобутильный фрагмент, уже

присоединен к бензоксазепиновому фрагменту. Например, на схеме 2, показанной ниже и адаптированной по материалам раскрытия из граф 66-71 патента '061, представлен общий способ синтеза винилового спирта, как описано в патенте '061. В патенте '061 описано выделение каждого из промежуточных соединений перед применением на следующей стадии синтеза. Предпочтительно способы, описанные в данном документе, требуют меньшего количества стадий, чем способ согласно патенту '061, и не требуют выделения каких-либо промежуточных соединений. Кроме того, способы, описанные в данном документе, обеспечивают конвергентную сборку фрагментов соединений A1 и A2, обеспечивают превосходный профиль чистоты, обеспечивают получение высококристаллических промежуточных соединений, тем самым улучшая стабильность, и характеризуются более высоким общим выходом по сравнению с таковым согласно патенту '061.

Схема 2. Синтез промежуточного соединения на основе винилового спирта согласно патенту '061



[0034] В данном документе описаны способы синтеза соединения D или его соли или сольвата:



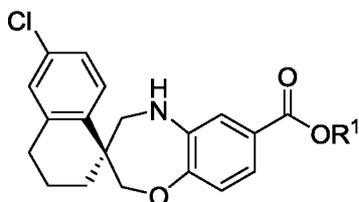
включающие (a) смешивание соединения В или его соли и соединения С в органическом растворителе с образованием суспензии и (b) смешивание суспензии со стадии (a) и восстанавливающего средства с образованием смеси, содержащей соединение D, как подробно обсуждается ниже. Следует иметь в виду, что раскрытые способы включают образование промежуточного соединения, образованного реакцией амина соединения В и альдегида или защищенной альдегидной группы соединения С, затем

восстановление этого промежуточного соединения с образованием связи азот-углерод в соединении D. Способы, раскрытые в данном документе для образования соединения D, можно осуществлять последовательно в одном реакционном сосуде, без необходимости выделять промежуточное соединение, образованное на стадии (а) из соединений В и С. Не обязательно соединение D может быть выделено посредством экстракции (например, кристаллизации) с образованием кристаллического соединения D, которое можно использовать в следующих реакциях при получении соединения А.

[0035] Стадия А

[0036] Способы по настоящему изобретению включают смешивание соединения В или его соли и соединения С в органическом растворителе с образованием суспензии. Следует иметь в виду, что смешивание соединений В и С на стадии (а) обеспечивает образование промежуточного соединения, которое не выделяют, в результате реакции сочетания азота соединения В и альдегида или защищенной альдегидной группы соединения С.

[0037] Как предусмотрено в данном документе, соединение В характеризуется



структурой

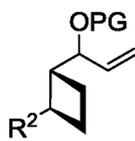
(В) или представляет собой его соль, где R¹

представляет собой H или C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁₋₆алкил. При использовании в данном документе термин "алкил" относится к прямоцепочечным и разветвленным насыщенным углеводородным группам. Термин "C_n" означает, что группа содержит "n" атомов углерода. Например, C₃алкил относится к алкильной группе, которая содержит 3 атома углерода. C₁₋₆алкил относится к алкильной группе, содержащей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (т. е. 1-6 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 2-6, 1-5, 1-4, 3-6, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил (2-метилпропил), трет-бутил (1,1-диметилэтил), н-пентил и н-гексил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, н-пропил или *трет*-бутил.

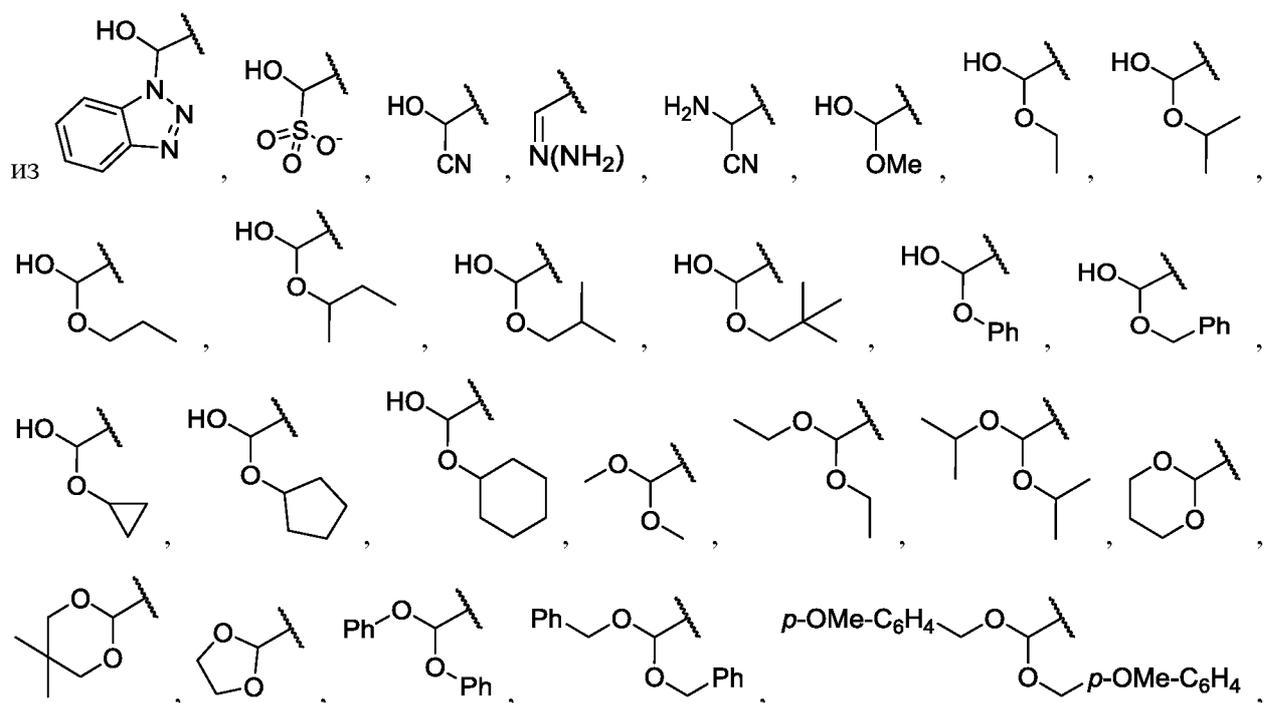
[0038] В некоторых вариантах осуществления соединение В представляет собой соль. Соль соединения В можно получать, например, путем реакции соединения В в форме его свободного основания (т. е. когда R¹ представляет собой H) с подходящей органической или неорганической кислотой и необязательно выделения соли, образованной таким образом. Неограничивающие примеры подходящих солей включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, сульфонат, камфорсульфонат, фосфат,

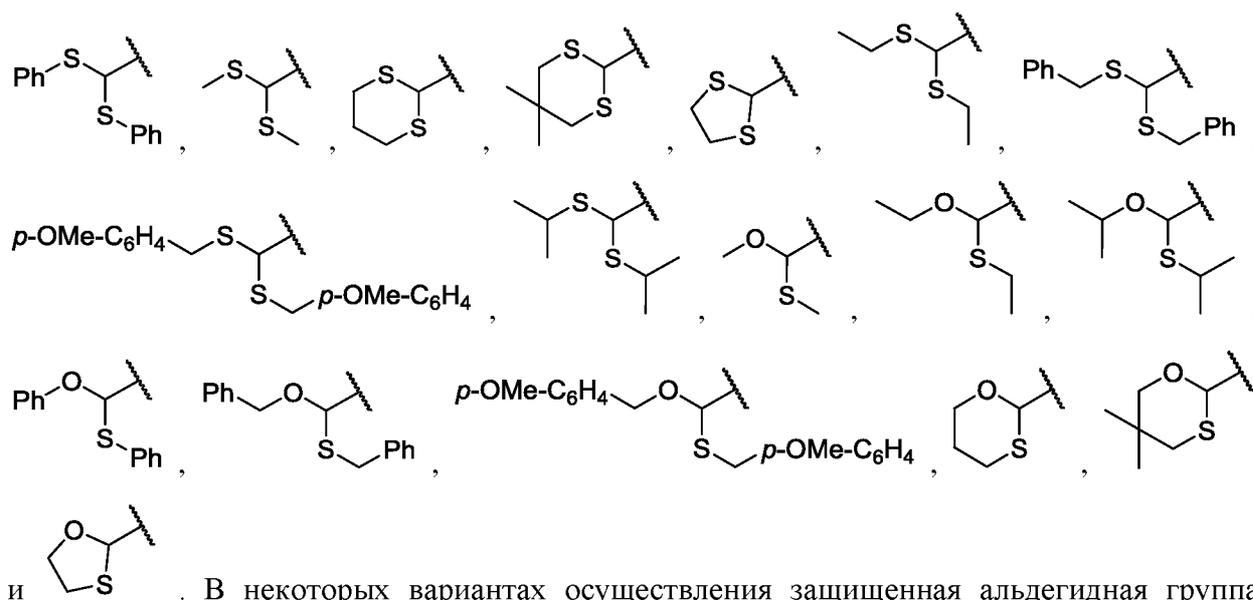
нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, fumarат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонатные соли, соли аминокислот и т. п. В некоторых вариантах осуществления соединение В представляет собой камфорсульфонатную соль (т. е. соединение В в форме его свободной кислоты реагирует с камфорсульфоновой кислотой).

[0039] Как предусмотрено в данном документе, соединение С характеризуется

структурой  (С), где R² представляет собой CHO (т. е. альдегид) или защищенную альдегидную группу, и OPG представляет собой защитную группу для спиртовой группы. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой CHO. В других вариантах осуществления R² представляет собой защищенную альдегидную группу.

[0040] Термин "защищенная альдегидная группа" или "защитная группа для альдегидной группы" относится к любой защитной группе, используемой для маскировки альдегидной функциональной группы. Защитные группы для альдегидной группы включают ацетали и полуацетали. Ацетали и полуацетали можно получать из C₁₋₈спиртов или C₂₋₈диолюв. В некоторых случаях защищенная альдегидная группа представляет собой пяти- или шестичленный циклический ацеталь, образованный после конденсации альдегида с этилен- или пропиленгликолем. В некоторых случаях защищенная альдегидная группа представляет собой имин или гидросиимин. В некоторых случаях защищенная альдегидная группа содержит бисульфит или бензотриазол. В некоторых вариантах осуществления защищенная альдегидная группа выбрана из группы, состоящей





представляет собой . В некоторых вариантах осуществления защищенная

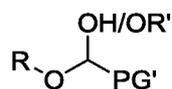
альдегидная группа представляет собой , где противоион, например, представляет собой ион натрия.

[0041] Защитные группы для спиртовой группы представляют собой группы, которые маскируют гидроксильную функциональную группу и хорошо известны в данной области. Получение соединений может предусматривать введение защитной группы и удаление защитной группы в отношении разных гидроксильных групп. Необходимость введения защитной группы и удаления защитной группы, а также выбор соответствующих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химическую структуру защитных групп можно найти, например, в документе Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Корректировки в отношении защитных групп для спиртовой группы и способов их образования и отщепления, описанных в данном документе, могут быть скорректированы при необходимости с учетом разных заместителей. В некоторых случаях защитная группа для спиртовой группы, OPG, выбрана из группы, состоящей из простого эфира, ацеталя или кетала, ацила, сульфоната и силилового эфира.

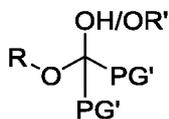
[0042] В некоторых вариантах осуществления OPG представляет собой эфир. Эфирные защитные группы предусматривают алкильный фрагмент, либо замещенный, либо незамещенный, присоединенный к атому кислорода гидроксильной группы, подлежащей защите (например, маскированный под эфир). Примеры подходящих эфиров

включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), сложный 2-метилоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), этоксиэтилацеталь (EE) и метоксипропиловый эфир (MOP). Другие примеры предусмотренных эфиров включают без ограничения бензилоксиметилацеталь (BOM), бензиловый эфир (Bn), 4-метоксибензиловый эфир (PMB) и 2-нафтилметиловый эфир (Nap).

[0043] В некоторых вариантах осуществления OPG представляет собой ацеталь или кеталь. Ацетали в качестве защитной группы характеризуются общей структурой

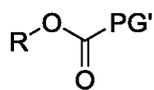


и могут быть представлены ацеталами (как в варианте OR', где R', например, представляет собой алкильную группу), или полуацеталами (как в варианте OH), где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а PG' представляет собой остальную часть (полу)ацетальной защитной группы. Кетали в качестве защитной группы



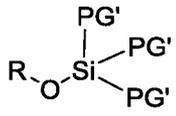
характеризуются общей структурой , где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, и могут быть представлены кеталами (как в варианте OR', где R', например, представляет собой алкильную группу) или полукеталами (как в варианте OH), а каждый PG' происходит от остальной части (полу)кетальной защитной группы, которая маскирует гидроксильную группу (т. е. R-OH), и может быть замещенным или незамещенным. Пример подходящего ацетала включает без ограничения тетрагидропиранилацеталь (THP).

[0044] В некоторых вариантах осуществления OPG представляет собой ацил. Применяемый в данном документе термин “ацил” относится к защитной группе для спиртовой группы, в случае которой атом кислорода спиртовой группы связывается с



ацильной группой - , где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а PG' происходит от остальной части ацильной защитной группы. Примеры подходящих ацилов включают без ограничения ацетил (Ac), пивалоил (Piv), бензоил (Bz), 4-бромбензоил (Br-Bz), 4-фторбензоил, 4-хлорбензоил, 4-йодбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, сложный 1-нафтоиловый эфир, сложный 2-нафтоиловый эфир, 4-метоксибензоил и изобутирил.

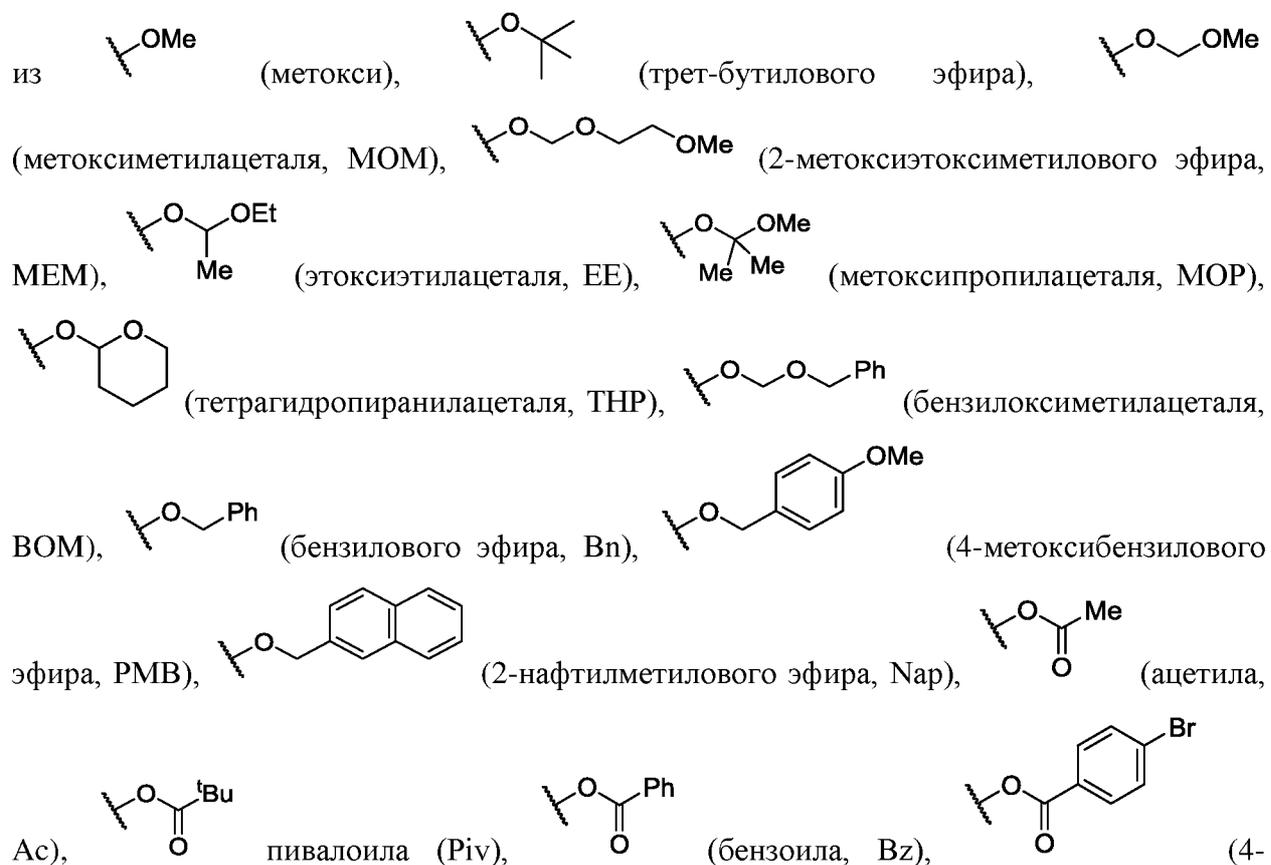
[0045] В некоторых вариантах осуществления OPG представляет собой силиловый эфир. Применяемый в данном документе термин “силиловый эфир” относится к защитной группе для спиртовой группы, в случае которой атом кислорода спиртовой группы

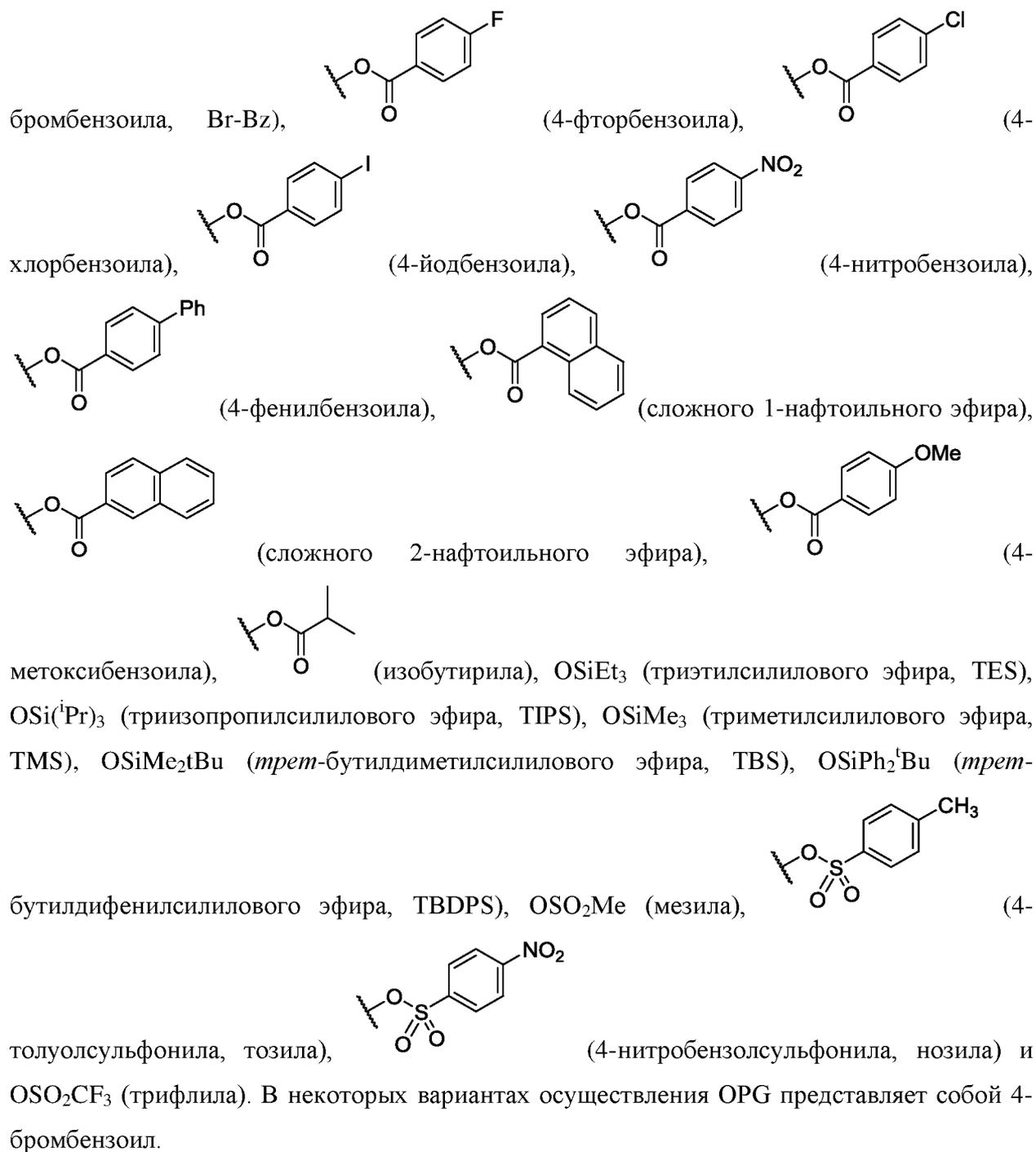
связывается с силилэфирной группой - , где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а каждый PG' происходит от остальной части силилэфирной защитной группы. Примеры подходящих силиловых эфиров включают без ограничения триэтилсилиловый эфир (TES), триизопропилсилиловый эфир (TIPS), триметилсилиловый эфир (TMS), *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир (TBS) и *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир (TBDPS).

[0046] В некоторых вариантах осуществления OPG представляет собой защитную группу для сульфонильной группы. Применяемый в данном документе термин “сульфонильная защитная группа” относится к защитной группе для спиртовой группы, в случае которой атом кислорода спиртовой группы связывается с сульфонильной группой -

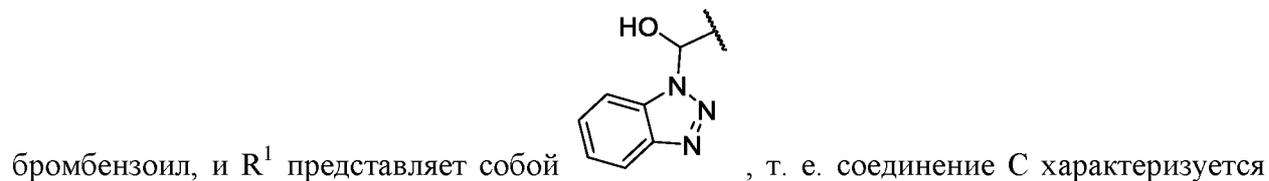


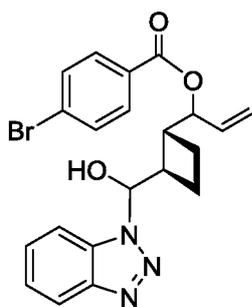
[0047] В некоторых вариантах осуществления OPG выбрана из группы, состоящей





[0048] В некоторых вариантах осуществления OPG представляет собой 4-





структурой

[0049] Смешивание на стадии (а) соединения В и С проводят в присутствии органического растворителя. Соединение В и соединение С могут присутствовать в органическом растворителе в молярном соотношении В:С от 1:1 до 1:2, например, по меньшей мере молярном соотношении 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4 или 1:1,5, и/или в молярном соотношении не более 1:2, 1:1,9, 1:1,7, 1:1,6, 1:1,5 или 1:1,4, например, от 1:1 до 1:1,5, от 1:1 до 1:1,4 или от 1:1,1 до 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и соединения С составляет 1:1,1.

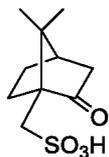
[0050] Органический растворитель из стадии (а) выбран из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, спиртового растворителя, ацетонитрила, диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAc), N-метилпирролидинона (NMP), диметилкарбоната и их комбинации. Неограничивающие примеры неполярных ароматических растворителей включают толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, фторбензол, нафталин и бензотрифторид. Неограничивающие примеры эфирных растворителей включают тетрагидрофуран (THF), тетрагидропиран, тетрагидрофурфуриловый спирт, диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF) и циклопентилметиловый эфир. Неограничивающие примеры хлорированных растворителей включают 1,2-дихлорэтан, хлороформ, тетрахлорметан и дихлорметан. Неограничивающие примеры спиртовых растворителей включают метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол и трет-бутанол.

[0051] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, тетрагидрофурфурилового спирта, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорида углерода, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, THF, DCM и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой толуол.

[0052] Растворитель может быть включен в количестве от 5 л/кг соединения В до 25 л/кг соединения В, например, по меньшей мере приблизительно 5, 10, 15 или 20 л/кг соединения В и/или до приблизительно 25, 20, 25 или 10 л/кг соединения В, например, от 5 л/кг до 20 л/кг, от 5 л/кг до 15 л/кг или от 5 л/кг до 10 л/кг. В некоторых вариантах

осуществления растворитель присутствует в количестве, составляющем 10 л/кг соединения В.

[0053] В некоторых вариантах осуществления стадия (а) дополнительно включает



смешивание (камфорсульфоново́й кислоты) в органическом растворителе с соединениями В и С. Как описано в данном документе, камфорсульфовая кислота может быть использована для получения солевой формы соединения В. Преимущественно солевая форма соединения В может быть образована *in situ*, и не требуется ее выделение перед использованием на стадии (а) способов, описанных в данном документе.

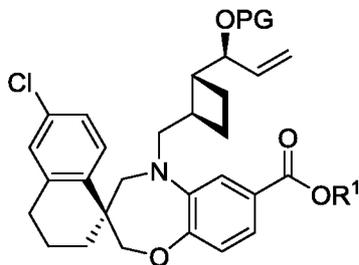
[0054] Стадию (а) можно проводить при температуре от 10°C до 40°C, например, по меньшей мере 10, 12, 15, 17, 20, 22, 25, 27 или 30°C, и/или не более 40, 37, 35, 32, 30, 27, 25, 22 или 20°C, например, от 10°C до 30°C, от 12°C до 27°C, от 15°C до 25°C или от 17°C до 22°C. В некоторых вариантах осуществления стадию (а) проводят при температуре 20°C.

[0055] Смешивание на стадии (а) можно проводить в течение от 1 минуты до 1 часа, например, по меньшей мере 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 минут и/или не более 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25 или 20 минут, например, от 5 до 45 минут, от 10 до 40 минут, от 15 до 40 минут, от 20 до 45 минут или от 25 до 35 минут. В некоторых вариантах осуществления смешивание на стадии (а) проводят в течение 30 минут.

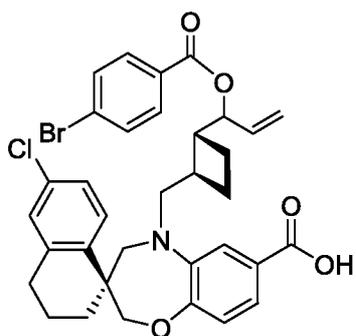
[0056] Стадия В

[0057] Способы по настоящему изобретению включают смешивание суспензии стадии (а) и восстанавливающего средства для получения смеси, содержащей соединение D. Стадию (b) можно проводить в одном и том же или разных реакционных сосудах, что и стадию (а). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят в том же реакционном сосуде, что и стадию (а).

[0058] Как предусмотрено в данном документе, соединение D представляет собой



, где каждый из R¹ и OPG является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H, и OPG представляет собой 4-бромбензоил, т. е. соединение D характеризуется структурой



[0059] Восстанавливающее средство представляет собой любое средство, которое восстанавливает двойную связь азот-углерод, которая образуется между соединениями В и С на стадии (а). Восстанавливающее средство может представлять собой, например, гидрид металла, водород/металлический катализатор, металлоорганический реагент или доноры электронов, которые используются в комбинации с протонами, где донорами электронов являются катод или металл, выбранный из Li, Na, K, Mg, Zn, Fe и Al, Гидриды металлов включают гидриды бора и алюминия. Примеры гидридов бора или алюминия включают NaBH_4 , $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, LiAlH_4 , $\text{LiAlH}(\text{Отрет-Bu})_4$, LiBH_4 , LiBHEt_3 и $\text{LiBH}(\text{sec-Bu})_3$. В некоторых случаях восстанавливающее средство выбрано из группы, состоящей из борогидрида, борана, силана, сложного эфира Ганча, смеси муравьиная кислота/аминное основание/металлический катализатор и смеси водород/металлический катализатор. Сложные эфиры Ганча, 1,4-дигидробензол, изопропанол, смеси муравьиная кислота и формиат аммония являются реагентами гидрирования с переносом водорода и являются источниками водорода, поскольку они могут переносить гидрид-ион и протон. Реакции с этими реагентами для гидрирования с переносом водорода можно проводить без металлов, т. е. в отсутствие металлического катализатора.

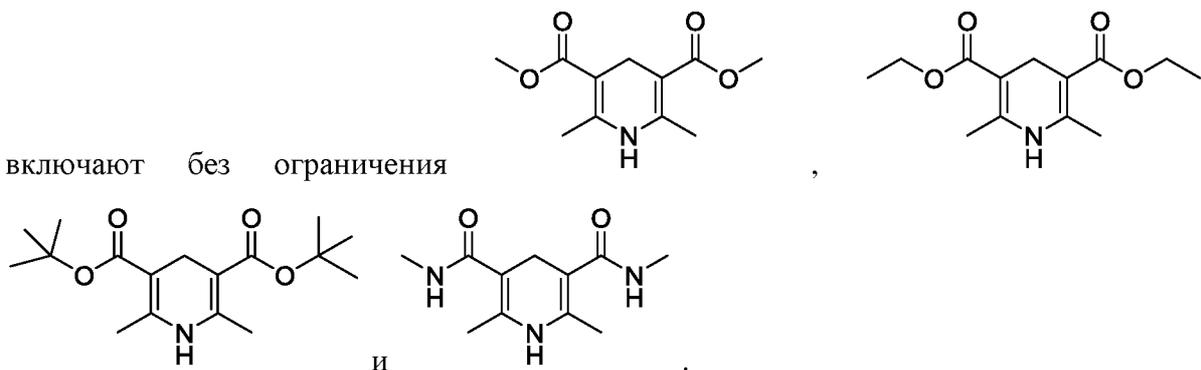
[0060] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой борогидрид. Примеры подходящих борогидридов включают без ограничения $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_4 . В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

[0061] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой боран. Примеры подходящих боранов включают без ограничения пиколинборан (pic-BH_3), борантетрагидрофуран ($\text{BH}_3\text{-THF}$), декаборан ($\text{B}_{10}\text{H}_{14}$), борандиметилсульфид ($\text{BH}_3\text{-S}(\text{Me})_2$) и N-гетероциклические карбенбораны (NHC-боран). Один пример NHC-борана представляет собой 1,3-диметилимидазол-2-илиденборан (diMe-Imd-BH_3).

[0062] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой силан. Примеры подходящих силанов включают без ограничения триэтилсилан, фенилсилан, дифенилсилан, трихлорсилан, трифенилсилан, (трис)триметилсилан и фенилметилсилан.

[0063] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой сложный эфир Ганча. Примеры подходящих сложных эфиров Ганча

включают без ограничения

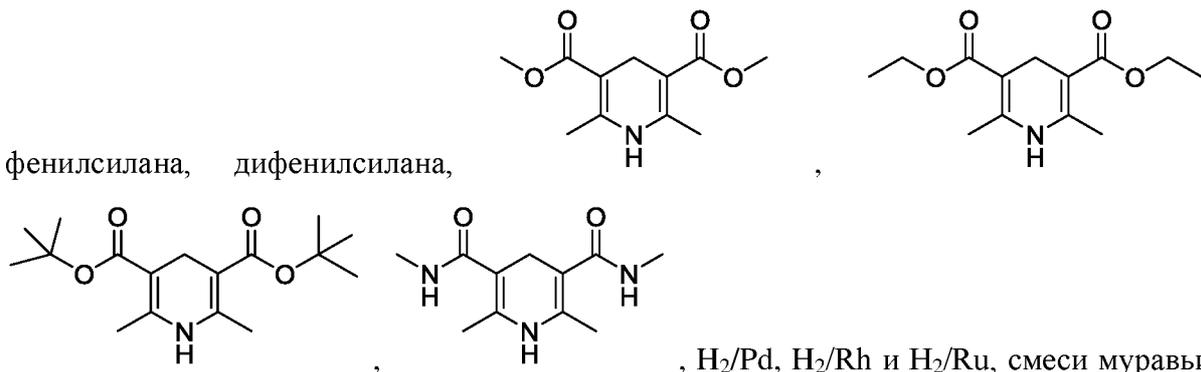


[0064] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой смесь муравьиная кислота/аминное основание/металлический катализатор. Примеры подходящих аминных оснований включают основания третичных аминов, такие как триэтиламин и диизопропилэтиламин. Примеры подходящих металлических катализаторов включают без ограничения палладий (Pd), иридий (Ir), рутений (Ru) и родий (Rh). Примеры подходящей смеси муравьиная кислота/аминное основание/металлический катализатор включают без ограничения смесь муравьиная кислота/триэтиламин/Ir, смесь муравьиная кислота/триэтиламин/Ru и смесь муравьиная кислота/триэтиламин/Rh.

[0065] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой водород/металлический катализатор, включая без ограничения H_2/Pd , H_2/Rh , H_2/Ir и H_2/Ru .

[0066] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из группы, состоящей из $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$, $NaBH_4$, пиколинборана ($pic-BH_3$), борантетрагидрофурана (BH_3-THF), декаборана ($B_{10}H_{14}$), борандиметилсульфида ($BH_3-S(Me)_2$), N-гетероциклического карбенборана (NHC-борана), триэтилсилана,

фенилсилана, дифенилсилана,



, H_2/Pd , H_2/Rh и H_2/Ru , смеси муравьиная кислота/триэтиламин/Rh, смеси муравьиная кислота/триэтиламин/Ir и смеси муравьиная кислота/триэтиламин/Ru.

[0067] Соединение В и восстанавливающее средство могут присутствовать в молярном соотношении от 1:1 до 1:2,25, например, по меньшей мере 1:1, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75 или 1:2 и/или не более 1:2,25, 1:1,2, 1:1,75, 1:1,5 или 1:1,25, например, от 1:1 до 1:2, от 1:1 до 1:1,75 или от 1:1 до 1:1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и восстанавливающего средства составляет 1:1,25.

[0068] Восстанавливающее средство можно добавлять в суспензию стадии (а) за одно добавление (т. е. все за раз) или с шагом (т. е. порциями) с течением времени. Следует понимать, что практическое добавление восстанавливающего средства "все за раз" в суспензию может занять больше времени, чем, например, 1 секунда, когда речь идет о крупномасштабной реакции (например, килограммовые количества материала). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство добавляют в суспензию за 60 секунд, и в некоторых случаях за 30 секунд или за 10 секунд, и это рассматривается как добавление за раз в суспензию. Когда восстанавливающее средство не добавляют за раз, его можно добавлять порциями или непрерывно в течение более длительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство добавляют в суспензию в течение от 10 минут до 1 часа, например, в течение по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 минут и/или не более 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30 или 25 минут, например, 10-45 минут, 15-30 минут или 20-30 минут. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство добавляют в суспензию в виде двух или более равных порций. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство добавляют в суспензию в виде четырех равных порций. В некоторых вариантах осуществления каждую из двух или более (например, четырех) равных порций добавляют с интервалом в 15 минут.

[0069] Стадию (b) можно проводить при температуре от 10°C до 40°C, например, по меньшей мере 10, 12, 15, 17, 20, 22, 25, 27 или 30°C, и/или не более 40, 37, 35, 32, 30, 27, 25, 22 или 20°C, например, от 12°C до 35°C, от 15°C до 30°C, от 17°C до 25°C или от 20°C до 25°C. В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят при температуре 20°C.

[0070] Смешивание на стадии (b) может происходить в течение от 5 часов до 20 часов, например, по меньшей мере 5, 7, 10, 12, 16 или 15 часов и/или не более 20, 17, 16, 15, 12, 10 или 7 часов, например, 10-20 часов, 12-20 часов, 12-17 часов или 15-17 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание проводят в течение 16 часов.

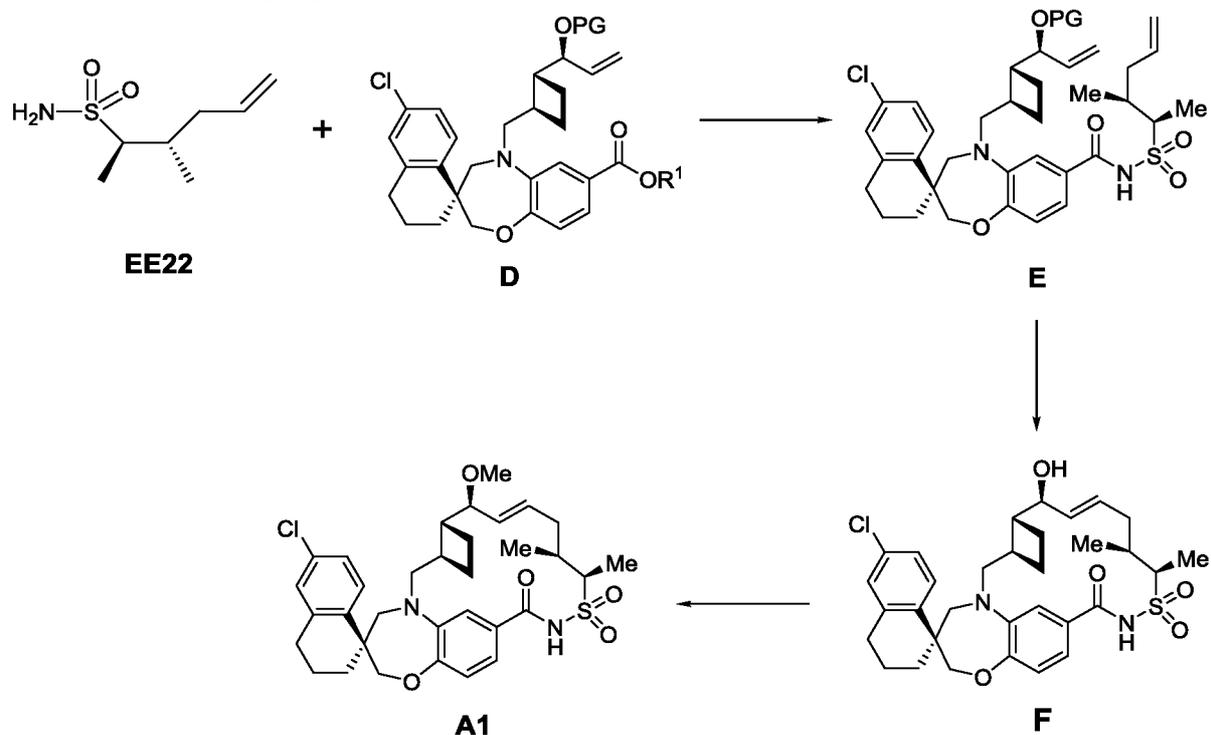
[0071] Стадия C

[0072] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать проведение экстракции соединения D из смеси со стадии (b). В некоторых вариантах осуществления проведение экстракции проводят путем кристаллизации соединения D из смеси. Кристаллизацию можно проводить с органическим растворителем, выбранным из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, тетрагидрофурфурилового спирта, гептана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, диметоксиэтана (DME), 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорида углерода, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение D кристаллизуют из смеси с использованием толуола и гептана. В некоторых случаях затравочный кристалл соединения D добавляют во время

кристаллизации для содействия образованию кристалла соединения D. В некоторых случаях кристаллы соединения D фильтруют и высушивают.

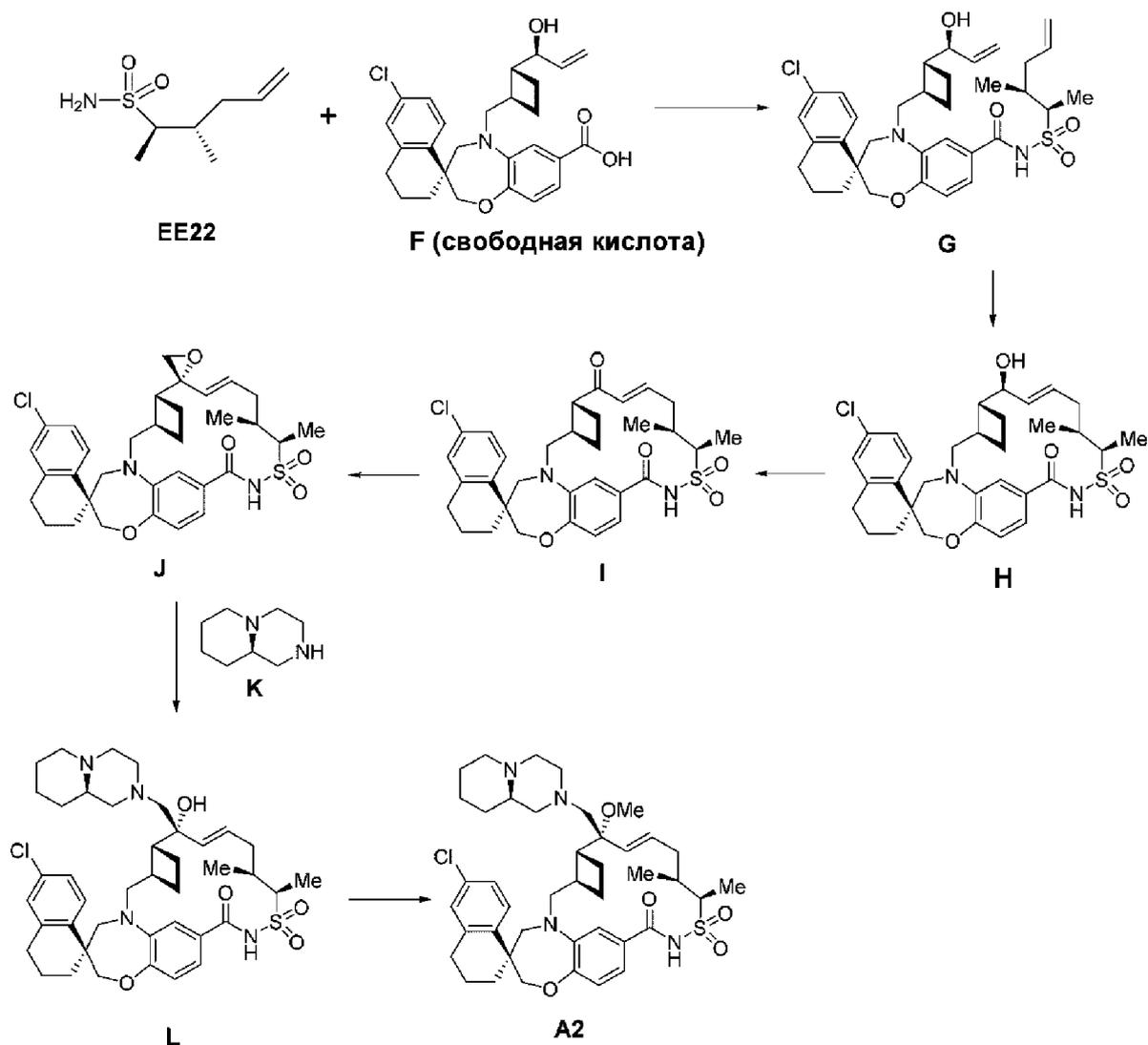
[0073] Способ синтеза соединения D можно использовать для синтеза соединений A1 и A2. Как показано на схеме 3 ниже, соединение D можно использовать для синтеза соединения A1 его солей или сольватов. Как показано на схеме 4 ниже, соединение D можно использовать для синтеза соединения A2 его солей или сольватов.

Схема 3. Превращение соединения D в соединение A1



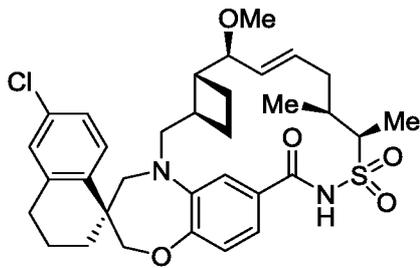
[0074] Как показано на схеме 3 и описано в патенте США №9562061, соединение D можно использовать для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов. Синтез сульфонида EE22 раскрыт в патенте США №9562061. Соединения EE22 и D могут реагировать с образованием соединения E. Циклизация и снятие защиты с соединения E обеспечивает соединение F, которое можно затем метилировать с обеспечением соединения A1, как описано в патенте США №9562061.

Схема 4. Превращение соединения D в соединение A2



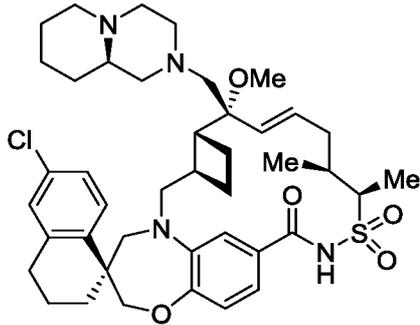
[0075] Как показано на схеме 4 и описано в патенте США №10300075, соединение D можно использовать для синтеза соединения A2 и его солей или сольватов. Как описано выше в отношении схемы 3, синтез сульфонамида EE22 раскрыт в патенте США №9562061. Соединения EE22 и D могут реагировать с образованием соединения E, которое может быть циклизовано с обеспечением соединения F. Соединение F можно затем подвергнуть окислению с обеспечением соединения G, как раскрыто в патенте США №10300075. В качестве альтернативы соединение E можно подвергнуть окислению с получением нециклизованной версии соединения F, которую можно затем подвергнуть циклизации с обеспечением соединения G. Соединение G можно затем подвергнуть эпоксирированию с получением соединения H с применением процедур, раскрытых в патенте США №10300075. Соединение H может затем реагировать с бициклическим соединением I с обеспечением соединения J. Наконец, метилирование соединения J обеспечивает соединение A2, как раскрыто в патенте США №10300075.

[0076] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает синтез соединения A1 или его соли или сольвата с использованием соединения D:



(A1).

[0077] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает синтез соединения A2 или его соли или сольвата с использованием соединения D:



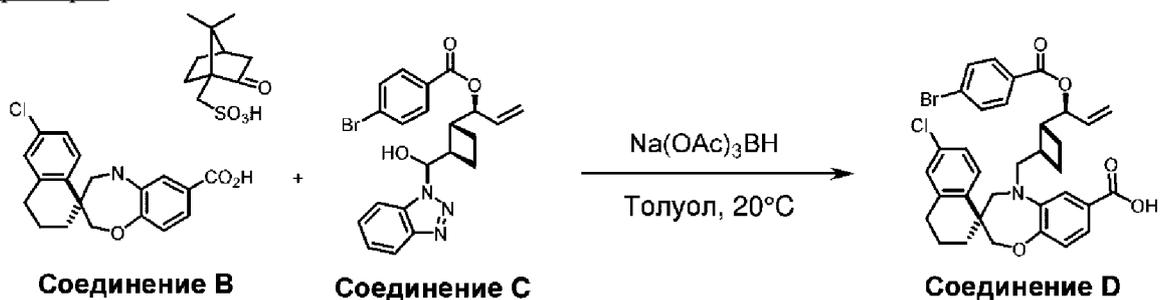
(A2).

[0078] 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

[0079] Следующий пример приведен для иллюстрации и не предназначен для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1



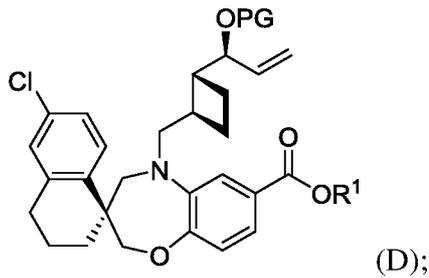
[0080] В 500 мл футерованный стеклом реактор с рубашкой загружали 25,0 г соединения В (1,0 экв., 43,4 ммоль), затем 21,9 г соединения С (1,1 экв., 47,7 ммоль, 70,4 вес. %) и 250 мл толуола (10 л/кг). Полученную суспензионную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. В реактор затем загружали NaBH(OAc)₃ (11,5 г, 1,25 экв.) в 0,25 эквивалентные порции при 20°C, при этом каждую порцию загружали с интервалами по меньшей мере 15 минут. Реакцию перемешивали при 20°C в течение ≥ 5 часов, пока анализ LC не подтвердил полное потребление соединения В. В реакционную смесь загружали водный раствор NaCl и NaHCO₃ медленно для наблюдения за контрольным

высвобождением газа. Партию перемешивали при 20°C в течение > 30 минут. Водную фазу удаляли после разделения фаз. В реактор, содержащий органическую фазу, загружали водную H₃PO₄ и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение >15 минут. Водную фазу удаляли после разделения фаз. Эту последовательность промывания водной H₃PO₄ повторяли еще два раза. В реактор, содержащий органическую фазу, загружали водную NaCl и смесь перемешивали при 20°C в течение >15 минут. Водную фазу удаляли после разделения фаз. Партию затем концентрировали под пониженным давлением при ≤ 55°C, и затем партию охлаждали до 20°C. В реактор загружали затравку соединения D для индуцирования кристаллизации, и суспензию выдерживали при 20°C в течение >1 часа. Гептан затем загружали в реактор. После добавления суспензию перемешивали при 20°C в течение > 1 часа. Соединение D получали после фильтрации и промывания с 2/1 гептана/толуола и высушивали при 40°C под вакуумом. Соединение D получали с выходом 85,5 вес. %, 85,0% выделенного вещества за две стадии.

[0081] Соединение D: ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,64 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,47 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,84 (ddd, J=17,1, 10,6, 6,4 Гц, 1H), 5,49 (bt, J=6,4 Гц, 1H), 5,36 (dt, J=17,1, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (dt, J=10,6, 1,2 Гц, 1H), 4,12 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,08 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=14,8, 4,1 Гц, 1H), 3,52 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,35 (dd, J=14,8, 9,0 Гц, 2H), 3,32 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,47 (qui, J=8,5 Гц, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,56 (bt, J=11,0 Гц, 1H); **¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃)** δ 171,8, 165,1, 153,7, 141,0, 139,0, 138,8, 134,3, 132,1, 131,7, 131,0, 129,5, 129,1, 128,6, 128,1, 126,6, 123,7, 121,7, 120,8, 117,5, 117,0, 79,4, 78,0, 60,9, 58,8, 43,0, 41,8, 36,2, 30,2, 29,0, 25,9, 21,2, 19,0. **LRMS (ESI):** расщ. для: 650; Найденное значение: 650,1.

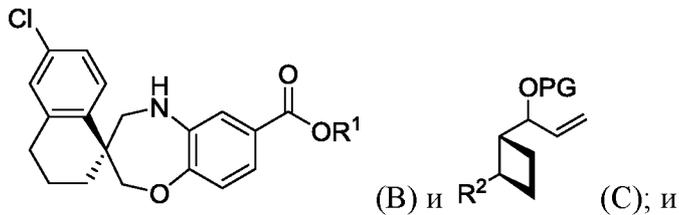
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза соединения D:



включающий:

(а) смешивание соединения В или его соли и соединения С в органическом растворителе с образованием суспензии, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, спиртового растворителя, ацетонитрила, диметилформаида (DMF), диметилкарбоната, диметилацетаида (DMAc), N-метилпирролидинона (NMP) и их комбинации:



(b) смешивание суспензии со стадии (а) и восстанавливающего средства с образованием смеси, содержащей соединение D;

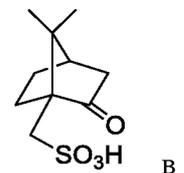
где:

OPG представляет собой защитную группу для спиртовой группы, выбранную из группы, состоящей из простого эфира, ацетала или кетала, ацила, сульфонила и силильного эфира;

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил; и

R² представляет собой защищенную альдегидную группу.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий смешивание органическом растворителе на стадии (а).

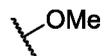


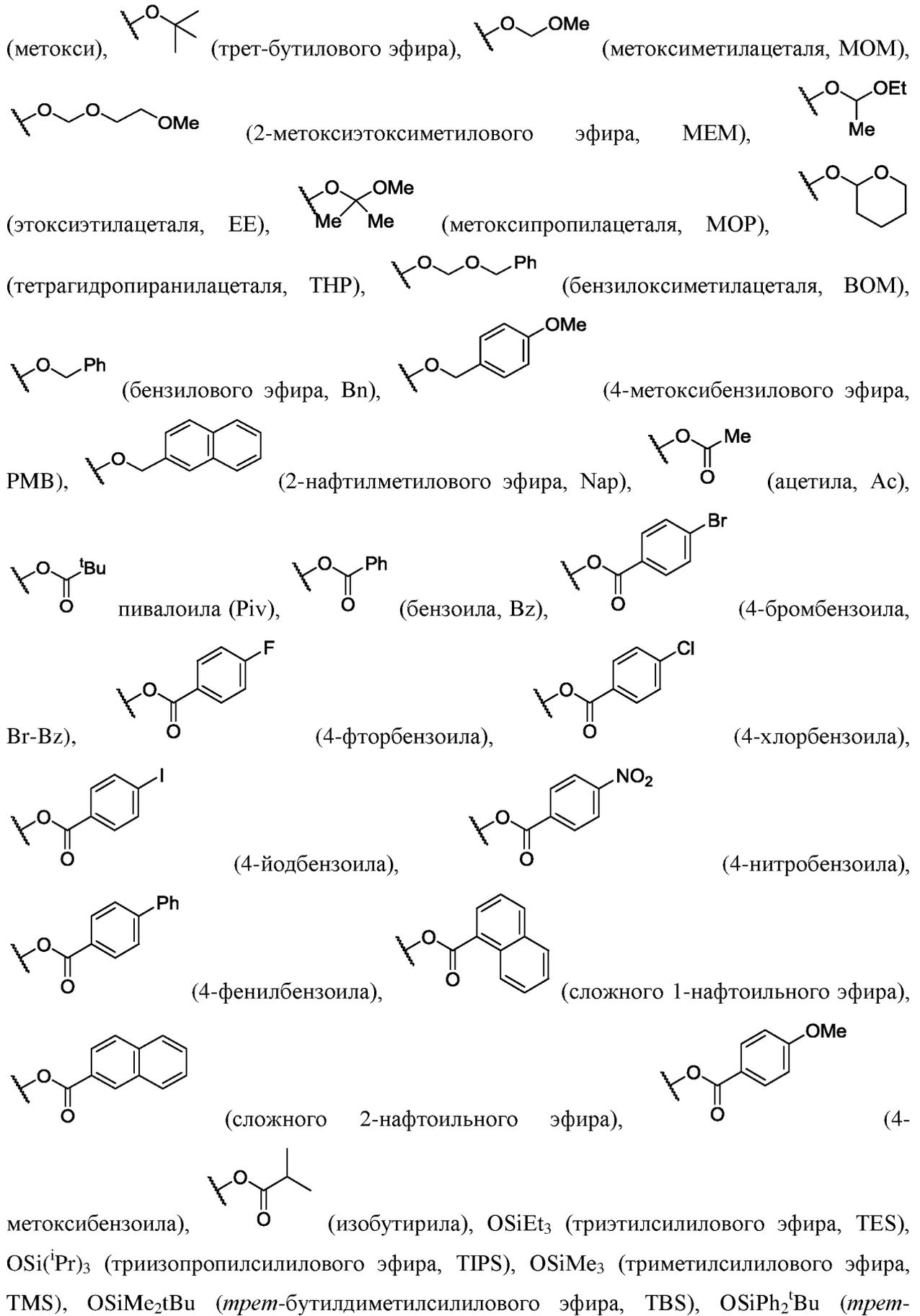
3. Способ по п. 2, где соединение В представляет собой соль.

4. Способ по п. 1 или п. 2, где R¹ представляет собой H.

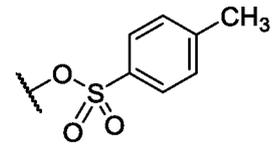
5. Способ по п. 1 или п. 2, где R¹ представляет собой метил, этил, n-пропил или *трет*-бутил.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где OPG выбрана из группы, состоящей из

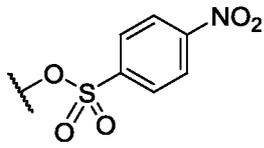




бутилдифенилсилилового эфира, TBDPS), OSO₂Me (мезила),



(тозила),

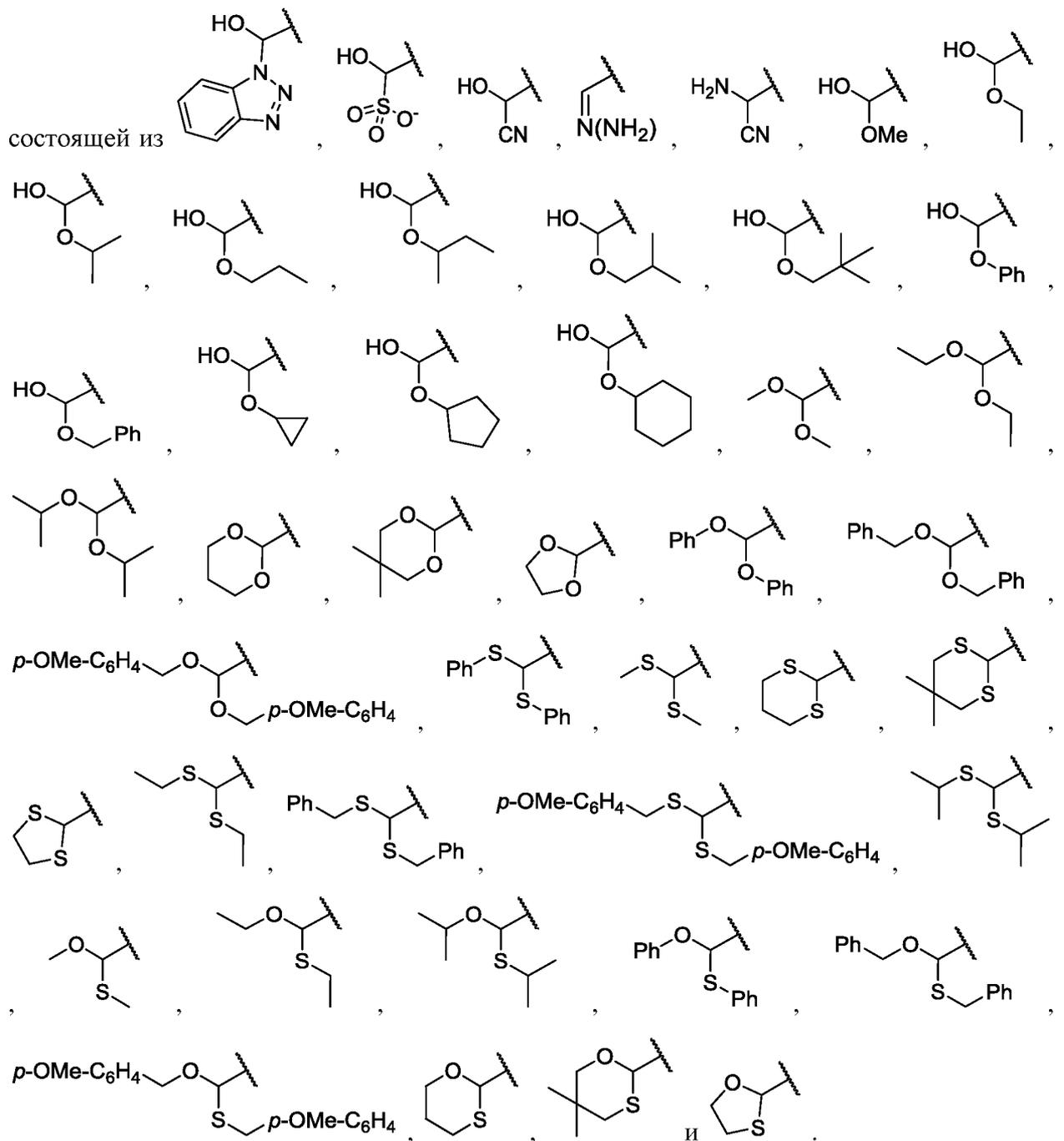


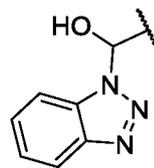
(нозила) и OSO₂CF₃ (трифлила).

7. Способ по п. 6, где OPG представляет собой 4-бромбензоил.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где R² представляет собой защищенную альдегидную группу.

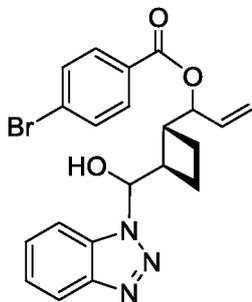
9. Способ по п. 8, где защищенная альдегидная группа выбрана из группы,



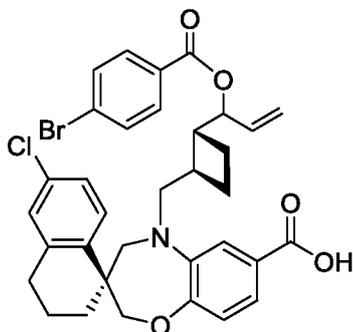


10. Способ по п. 8 или п. 9, где R^2 представляет собой

11. Способ по п. 10, где соединение С характеризуется структурой:

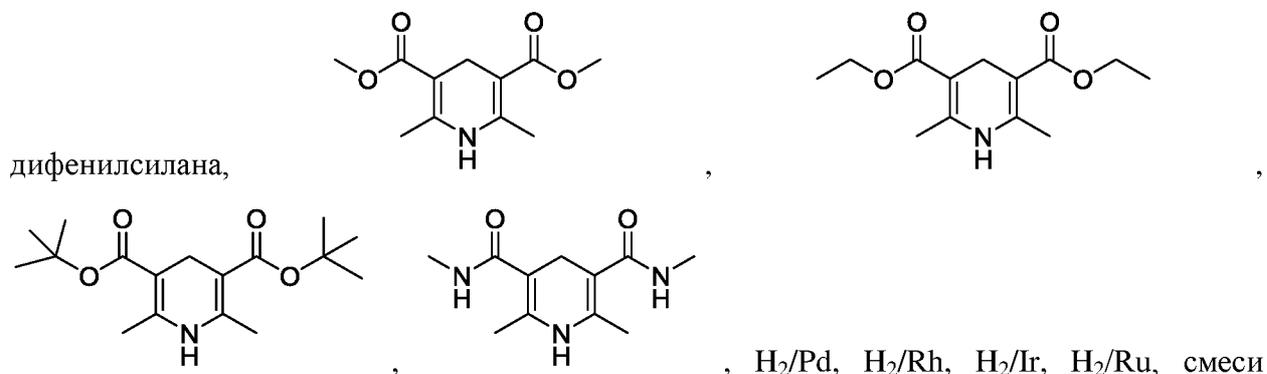


12. Способ по любому из пп. 1-4, где соединение D характеризуется структурой:



13. Способ по любому из пп. 1-12, где восстанавливающее средство выбрано из группы, состоящей из борогидрида, борана, силана, сложного эфира Ганча, смеси муравьиная кислота/аминное основание/металлический катализатор и смеси водород/металлический катализатор.

14. Способ по п. 13, где восстанавливающее средство выбрано из группы, состоящей из $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_4 , пиколинборана (pic-BH_3), борантетрагидрофурана ($\text{BH}_3\text{-THF}$), декаборана ($\text{B}_{10}\text{H}_{14}$), борандиметилсульфида ($\text{BH}_3\text{-S}(\text{Me})_2$), N-гетероциклического карбенборана (NHC-борана), триэтилсилана, фенилсилана,



муравьиная кислота/триэтиламин/Rh, смеси муравьиная кислота/триэтиламин/Ir и смеси муравьиная кислота/триэтиламин/Ru.

15. Способ по п. 14, где восстанавливающее средство представляет собой $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, тетрагидрофурурилового спирта, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорида углерода, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и их комбинации.

17. Способ по п. 16, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, THF, DCM и их комбинации.

18. Способ по п. 17, где органический растворитель представляет собой толуол.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где соединение В и соединение С присутствуют в молярном соотношении В:С от 1:1 до 1:2.

20. Способ по п. 19, где молярное соотношение В:С составляет 1:1,1.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где соединение В и восстанавливающее средство присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:2,25.

22. Способ по п. 21, где молярное соотношение соединения В и восстанавливающего средства составляет 1:1,25.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где каждую из стадии (а) и стадии (b) проводят при температуре от 10°C до 40°C .

24. Способ по п. 23, где каждую из стадии (а) и стадии (b) проводят при температуре 20°C .

25. Способ по любому из пп. 1-24, где смешивание на стадии (а) проводят в течение от 1 минуты до 1 часа.

26. Способ по п. 25, где смешивание на стадии (а) проводят в течение 30 минут.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где восстанавливающее средство добавляют в суспензию в течение 60 секунд.

28. Способ по любому из пп. 1-26, где восстанавливающее средство добавляют в суспензию в течение от 10 минут до 1 часа.

29. Способ по п. 28, где восстанавливающее средство добавляют в суспензию в виде двух или более равных порций.

30. Способ по п. 29, где восстанавливающее средство добавляют в суспензию в виде четырех равных порций.

31. Способ по п. 29 или п. 30, где равные порции добавляют с интервалом в 15 минут.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где смешивание на стадии (b) проводят в течение от 5 часов до 20 часов.

33. Способ по п. 32, где смешивание на стадии (b) проводят в течение 16 часов.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где стадии (а) и (b) проводят последовательно в

одном реакционном сосуде.

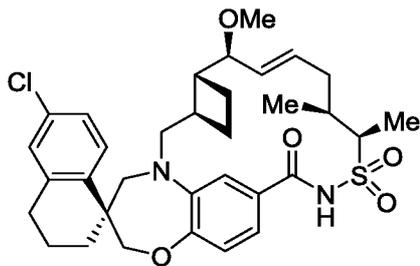
35. Способ по любому из пп. 1-34, дополнительно включающий (с) проведение экстракции соединения D из смеси со стадии (b).

36. Способ по п. 35, где проведение экстракции проводят посредством кристаллизации соединения D.

37. Способ по п. 36, где кристаллизацию проводят с использованием органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, тетрагидрофурурилового спирта, гептана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, диметоксиэтана (DME), 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорида углерода, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, метил-трет-бутилового эфира (MTBE), 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF) и их комбинации.

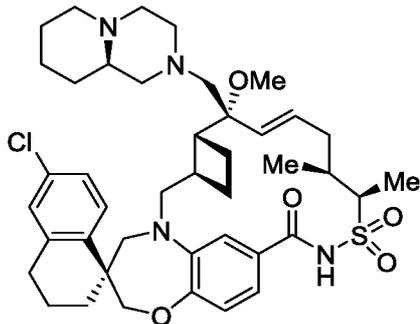
38. Способ по п. 37, где кристаллизацию проводят с использованием толуола и гептана.

39. Способ по любому из пп. 1-38, дополнительно включающий проведение синтеза соединения A1 или его соли или сольвата с использованием соединения D:



(A1).

40. Способ по любому из пп. 1-38, дополнительно включающий проведение синтеза соединения A2 или его соли или сольвата с использованием соединения D:



(A2).

По доверенности