

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293205 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.27

(22) Дата подачи заявки
2021.05.05

(51) Int. Cl. C07D 267/16 (2006.01)
C07D 281/00 (2006.01)
C07D 513/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ЗАМЫКАНИЕМ КОЛЬЦА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА Mcl-1

(31) 63/020,958

(32) 2020.05.06

(33) US

(86) PCT/US2021/030780

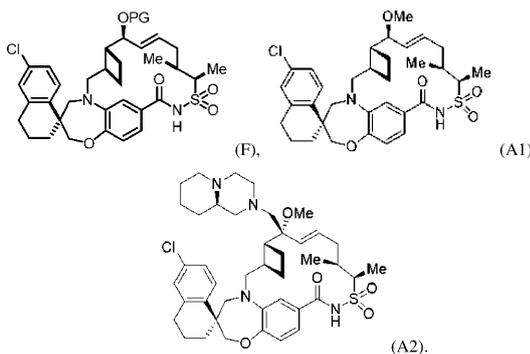
(87) WO 2021/226168 2021.11.11

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Смит Остин Г., Тедру Джейсон С.,
Ст-Пьер Габриэль, Тил Оливер
Ральф, Хуан Лян, Русен Филип К.,
Колаейр Джон Т., Боком Кайл Д.,
Эриксон Эри, Бивер Мэттью Г.,
Сэнгодкар Рауль П., Лоуветт
Майкл А., Милберн Роберт Рональд,
Черни Ален Х., Цуй Шен (US)

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

(57) В изобретении представлены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и промежуточных соединений, таких как соединение (F), которые могут быть применены для их получения, где переменная PG является такой, как определено в данном документе. В частности, в данном документе представлены способы синтеза соединения (A1) и его солей или сольватов, и соединения (A2) и его солей и сольватов.



A1

202293205

202293205

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576226EA/042

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ЗАМЫКАНИЕМ КОЛЬЦА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА MCL-1

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

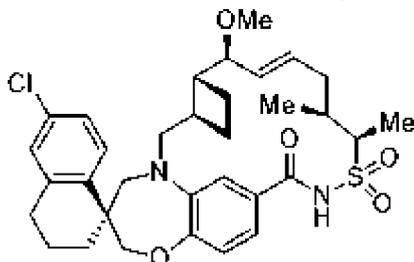
[1] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/020 958, поданной 6 мая 2020 г., которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

Область техники, к которой относится изобретение

[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-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 при получении (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11', 12'-диметил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-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).

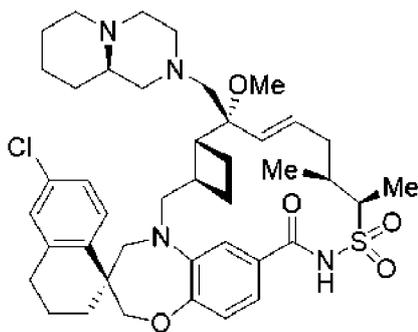
Описание известного уровня техники

[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-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 белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1):



(A1).

[4] Соединение (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-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 белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1):



[5] 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.

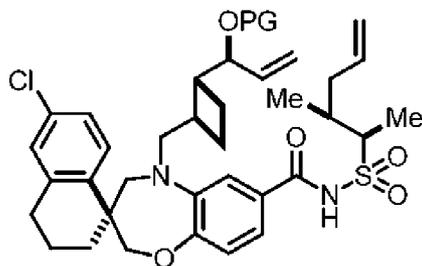
[6] Mcl-1 является представителем семейства белков Bcl-2. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является стадией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

[7] 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.

[8] В патенте США № 10 300 075, 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

[9] В данном документе представлено соединение, характеризующееся структурой



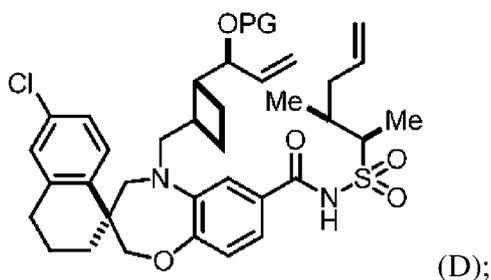
соединения D:

(D), или его соль или сольват, где PG

представляет собой защитную группу для спиртовой группы.

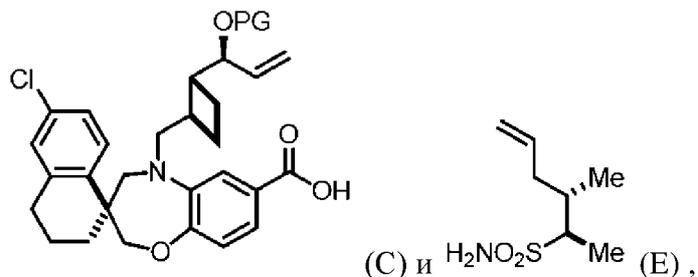
[10] В различных вариантах осуществления PG представляет собой эфир, силиловый эфир, ацеталь, или кеталь, или ацил. В некоторых случаях PG представляет собой ацил. В некоторых случаях ацил представляет собой ацетил, пивалоил, бензоил (Bz), 4-бромбензоил (Br-Bz), 4-хлорбензоил, 4-йодбензоил, 4-фторбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил. В некоторых случаях PG представляет собой ацетил. В некоторых случаях PG представляет собой пивалоил. В некоторых случаях PG представляет собой бензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил. В некоторых случаях PG представляет собой 4-бромбензоил. В некоторых случаях PG представляет собой эфир. В некоторых случаях эфир представляет собой метокси, этокси, пропокси, бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), 2-метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), этоксиэтилацеталь (EE), метоксипропиловый эфир (MOP), бензилоксиметилацеталь (BOM), бензиловый эфир (Bn), 4-метоксибензиловый эфир (PMB) или 2-нафтилметиловый эфир (Nap). В некоторых случаях PG представляет собой ацеталь или кеталь. В некоторых случаях PG представляет собой тетрагидропиририлацеталь (THP). В некоторых случаях PG представляет собой силиловый эфир. В некоторых случаях PG представляет собой триэтилсилиловый эфир (TES), триизопропилсилиловый эфир (TIPS), триметилсилиловый эфир (TMS), *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир (TBS) или *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир (TBDPS).

[11] Также в данном документе предусмотрен способ синтеза соединения D или его соли или сольвата:



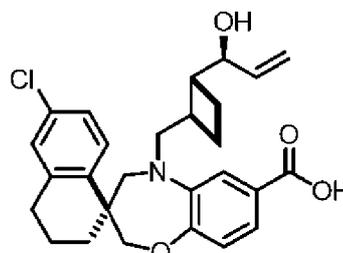
включающий:

смешивание соединения C, активирующего средства, основания на основе амина и соединения E в присутствии растворителя с образованием соединения D или его соли или сольвата:



где PG представляет собой защитную группу для спиртовой группы.

[12] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают синтезирование соединения C посредством смешивания соединения B и реагента для



введения защитной группы с образованием соединения С: (В). В некоторых случаях соединение В и реагент для введения защитной группы смешивают с основанием. В некоторых случаях 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), NaH, KN, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ или их комбинацию. В некоторых случаях основание предусматривает пиридин, триэтиламин или их комбинацию.

[13] В различных вариантах осуществления PG представляет собой эфир, силиловый эфир, ацеталь, или кеталь, или ацил. В некоторых случаях PG представляет собой ацил. В некоторых случаях ацил представляет собой ацетил, пивалоил, бензоил (Bz), 4-бромбензоил (Br-Bz), 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил. В некоторых случаях PG представляет собой ацетил. В некоторых случаях PG представляет собой пивалоил. В некоторых случаях PG представляет собой бензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил. В некоторых случаях PG представляет собой 4-бромбензоил. В некоторых случаях PG представляет собой эфир. В некоторых случаях эфир представляет собой метокси, этокси, пропоксид, бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), 2-метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), этоксиэтилацеталь (EE), метоксипропиловый эфир (MOP), бензилоксиметилацеталь (BOM), бензиловый эфир (Bn), 4-метоксибензиловый эфир (PMB) или 2-нафтилметиловый эфир (Nap). В некоторых случаях PG представляет собой ацеталь или кеталь. В некоторых случаях PG представляет собой тетрагидропиририлацеталь (THP). В некоторых случаях PG представляет собой силиловый эфир. В некоторых случаях PG представляет собой триэтилсилиловый эфир (TES), триизопропилсилиловый эфир (TIPS), триметилсилиловый эфир (TMS), *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир (TBS) или *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир (TBDPS). В некоторых случаях PG представляет собой ацетил, и синтезирование соединения С включает смешивание соединения В, уксусного ангидрида, триэтиламина и 4-диметиламинопиридина (DMAP) в отсутствие растворителя.

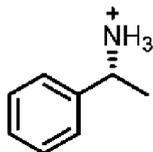
[14] В различных вариантах осуществления PG представляет собой 4-бромбензоил, и синтезирование соединения С включает смешивание соединения В, хлорида 4-бромбензоила и пиридина в растворителе. В некоторых случаях растворитель предусматривает тетрагидрофуран ("THF"), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметиловый эфир, *трет*-бутилметиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан, дихлорметан, 1,2-дихлорэтилен или их комбинацию.

[15] В различных вариантах осуществления смешивание соединения В и реагента

для введения защитной группы осуществляют в течение от 30 минут до 48 часов. В некоторых случаях смешивание осуществляют в течение 1,5 часов.

[16] В различных вариантах осуществления смешивание соединения В и реагента для введения защитной группы осуществляют при температуре от 0°C до 40°C.

[17] В различных вариантах осуществления соединение В перед смешиванием с реагентом для введения защитной группы получают в форме свободной кислоты (свободная кислота соединения В) из солевой формы (соль соединения В). В некоторых случаях соль соединения В представляет собой аммониевую соль. В некоторых случаях



соль соединения В предусматривает катион

[18] В различных вариантах осуществления соединение В в форме свободной кислоты получают посредством смешивания соли соединения В и фосфорной кислоты в растворителе с образованием соединения В в форме свободной кислоты. В некоторых случаях растворитель предусматривает 2-метилтетрагидрофуран (2-МетНФ) или толуол.

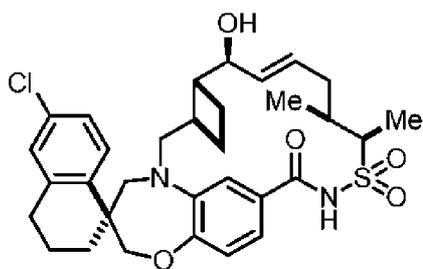
[19] В различных вариантах осуществления активирующее средство предусматривает ангидрид кислоты, хлорангидридное средство, карбодиимидное средство, урониевое средство, аминиевое средство, фосфониевое средство или их комбинацию. В некоторых случаях активирующее средство представляет собой SOCl_2 , оксалилхлорид, ангидрид пропанфосфоновой кислоты или их комбинацию.

[20] В различных вариантах осуществления основание на основе амина для смешивания соединения С и соединения Е предусматривает пиридин, триметиламин, триэтиламин, анилин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) или их комбинацию. В некоторых случаях основание на основе амина предусматривает диизопропилэтиламин, триэтиламин или их комбинацию.

[21] В различных вариантах осуществления соединение Е и соединение С присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1,5:1, соединение С:соединение Е.

[22] В различных вариантах осуществления смешивание соединения С, соединения Е, активирующего средства и основания на основе амина осуществляют в растворителе. В некоторых случаях растворитель предусматривает тетрагидрофуран («ТНФ»), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилловый эфир, *трет*-бутилметилловый эфир, дихлорметан, дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан, толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан, N,N'-диметилформаид, N,N'-диметилацетаид, N-метил-2-пирролидон или их комбинацию. В некоторых случаях растворитель предусматривает толуол.

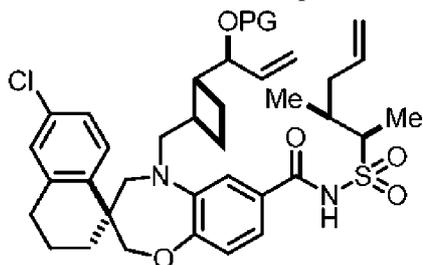
[23] Дополнительно в данном документе предусмотрены способы синтеза соединения А или его соли или сольвата:



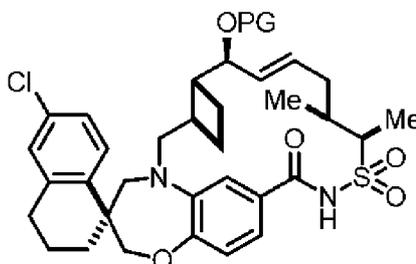
(A);

включающие

смешивание металлоорганического катализатора и соединения D:



(D), или его соли или сольвата в растворителе с

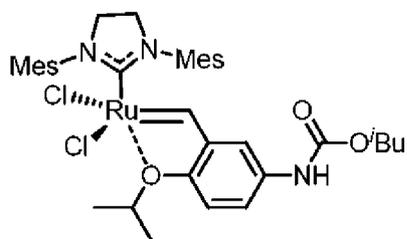


образованием соединения F:

(F), или его соли. В

различных вариантах осуществления соединение D синтезируют с помощью способов, описанных в данном документе.

[24] В различных вариантах осуществления металлоорганический катализатор предусматривает молибден или рутений. В некоторых случаях металлоорганический катализатор предусматривает катализатор Граббса 1-го поколения, катализатор Граббса 2-го поколения, катализатор Граббса 3-го поколения, катализатор Ховейды-Граббса 1-го поколения, катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения или их комбинацию. В некоторых случаях металлоорганический катализатор представляет собой



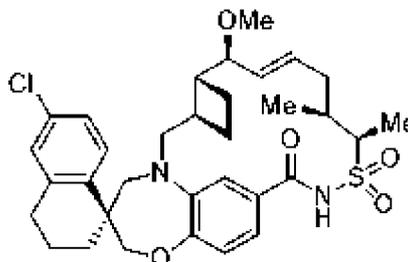
[25] В различных вариантах осуществления растворитель предусматривает неполярный органический растворитель. В некоторых случаях растворитель представляет собой толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан или их комбинацию.

[26] В различных вариантах осуществления смешивание соединения D и металлоорганического катализатора осуществляют при температуре от приблизительно

50°C до приблизительно 115°C. В некоторых случаях смешивание соединения D и металлоорганического катализатора осуществляют при температуре приблизительно 80°C.

[27] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают удаление защитной группы из соединения F с образованием соединения A.

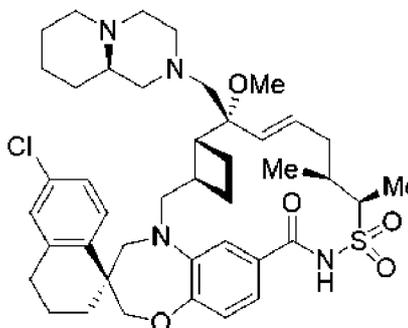
[28] В различных вариантах осуществления соединения A применяется для синтеза



соединения A1 или его соли или сольвата,

(A1).

[29] В различных вариантах осуществления соединения A применяется для синтеза



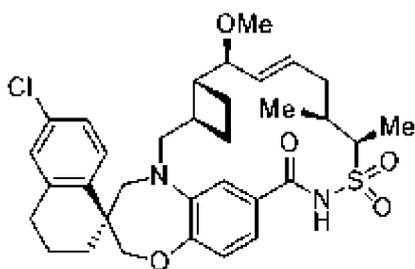
соединения A2 или его соли или сольвата,

(A2).

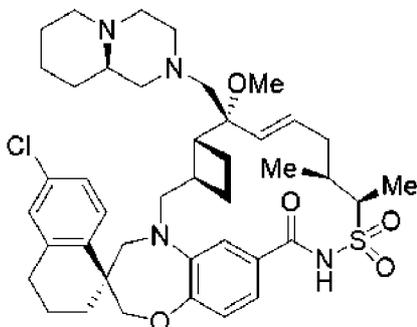
[30] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны для специалистов в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения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

Подробное описание

[31] В данном документе предусмотрены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и соответствующих промежуточных соединений для получения макроциклического ингибитора Mcl-1. В частности, предусмотрены 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 (соединения A1) 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'-диметил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-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 (соединения A2) или его соли или сольвата:

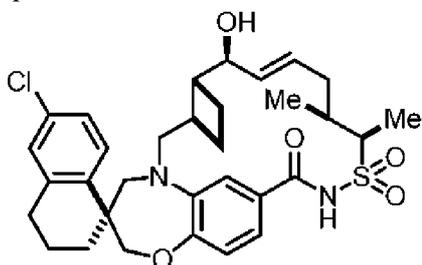


(A1),



(A2).

[32] В патенте США № 9 562 061, 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. В патенте США № 9 562 061 также раскрыт способ синтеза промежуточных соединений для получения макроциклического ингибитора Mcl-1, показанных ниже, применяемых при синтезировании соединения A:

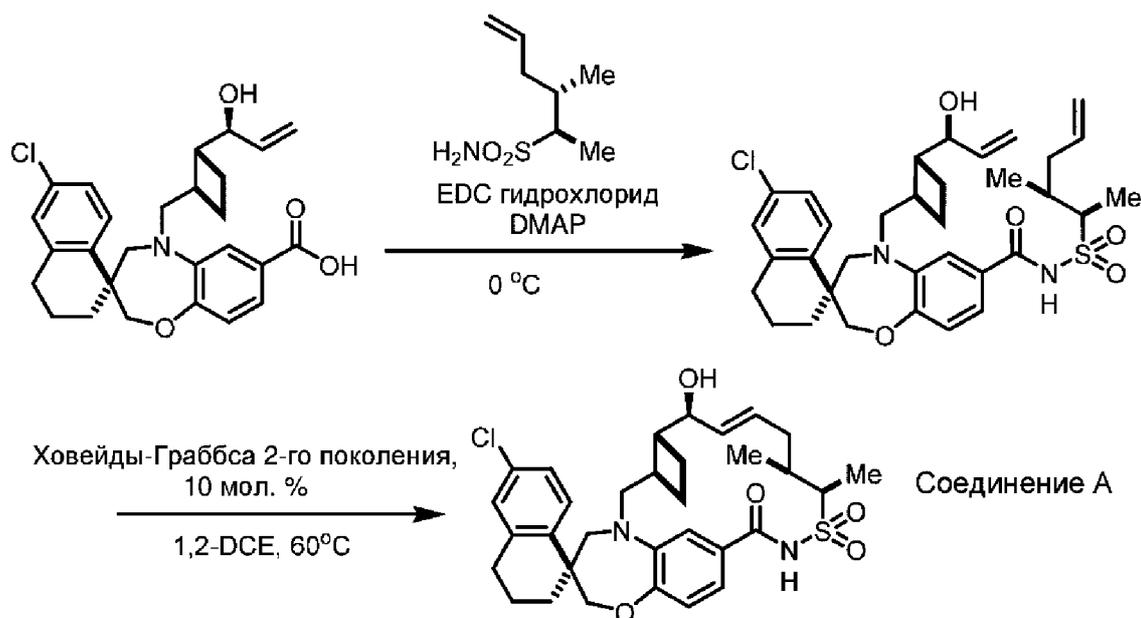


(A).

[33] В патенте США № 10 300 075, 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 № 10 300 075 включено посредством ссылки во всей своей полноте. Этот патент также раскрывает способ синтеза промежуточных соединений для получения макроциклического ингибитора Mcl-1, таких как показанные выше, применяемых при синтезировании соединения A.

[34] В частности, патент '061 описывает способ синтеза соединения A, показанный на схеме 1, приведенной ниже, например, в колонках 93-94 патента '061.

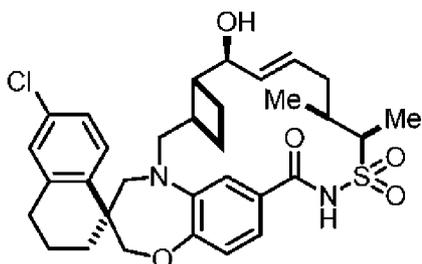
Схема 1 - Предварительный синтез соединения A



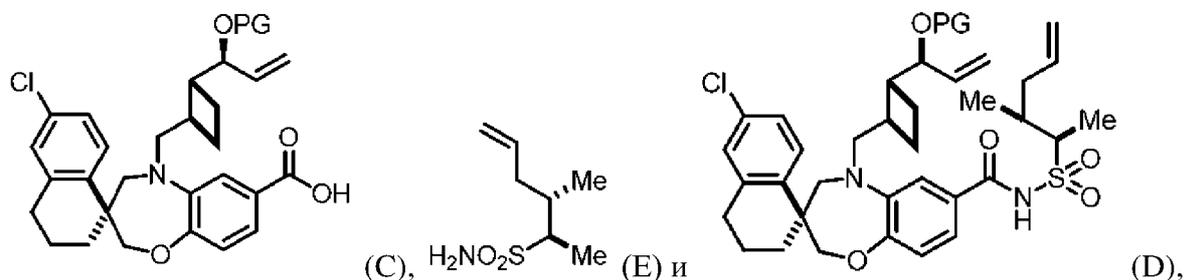
[35] Показанный выше способ имеет несколько недостатков. Способы, описанные в схеме 1, не подлежат соответствующему масштабированию. Хотя заявленные в патенте '061 выходы для стадий схемы 1 являются адекватными, эти заявленные выходы доступны в малом масштабе. При масштабировании этих способов выход резко снижается. Например, когда способы схемы 1 масштабируются до больших количеств (например, 20 г или больше), выход на первой стадии (сульфонамидное сочетание), показанной на схеме 1, составляет приблизительно 35%, и выход на второй стадии (реакция метатезиса) схемы 1 составляет приблизительно 60%, что обеспечивает общий выход за две стадии приблизительно 21%. В частности, при масштабировании первая стадия на схеме 1 характеризуется низким выходом и большим количеством примесей, которые необходимо устранить перед последующей стадией метатезиса. Для очистки продукта после первой стадии необходима хроматография. Кроме того, для реакции метатезиса без защищенной спиртовой группы, как показано на схеме 1, необходимы высокая загрузка катализатора (например, 10 мол. %, исходя из моль продукта на первой стадии) и условия разбавления в нежелательном с точки зрения воздействия на окружающую среду растворителе (например, 1,2-DCE), что ограничивает выход продукта при масштабировании данной реакции к большим количествам. При масштабировании вторая стадия схемы 1 характеризуется низким выходом и большим количеством примесей (например, изомеризованные и димерные побочные продукты). Для очистки продукта после второй стадии также необходима хроматография.

[36] Преимуществом описанных в данном документе способов является применение более благоприятных условий реакции (например, использование растворителей, не оказывающих негативного воздействия на окружающую среду), более высокий выход продукта по сравнению со способом по схеме 1, и образование меньшего количества побочных продуктов. Например, выход в результате присоединения сульфонида может быть улучшен с 35% по схеме 1 до 76%-90% в описанных в данном

документе способах. Кроме того, в описанных в данном документе способах применяются более безопасные с точки зрения окружающей среды растворители и реагенты, и отсутствует необходимость применения хроматографии для очистки продуктов на каждой стадии. Описанные в данном документе способы характеризуются более высокой производительностью по сравнению с предшествующим уровнем техники благодаря применению защитной группы для группы аллилового спирта, которая минимизирует димерные примеси и изомерные примеси как на стадии сульфонамидного сочетания, так и на стадии метатезиса с замыканием кольца. Описанные в данном документе способы используют промежуточные соединения с защищенной группой аллилового спирта с обеспечением кристалличности этих промежуточных соединений, что облегчает масштабирование, длительное хранение и очистку. В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения А или его соли или сольвата:

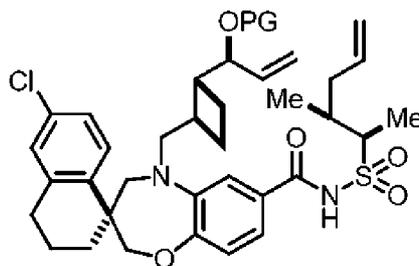


(А); включающие смешивание соединения С, активирующего средства, основания на основе амина и соединения Е в присутствии растворителя с образованием соединения D или его соли или сольвата



где PG представляет собой защитную группу для спиртовой группы, как подробно обсуждается ниже. Как будет понятно, раскрытые способы включают образование промежуточного соединения, представляющего собой соединение D, с защищенной группой винилового спирта посредством добавления соединения Е к соединению С.

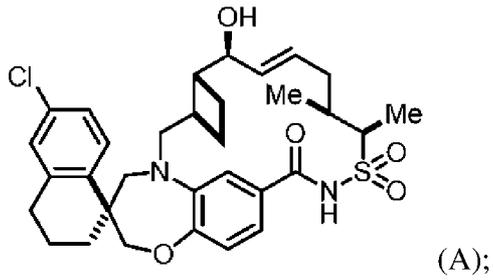
[37] Кроме того, в данном документе представлено соединение,



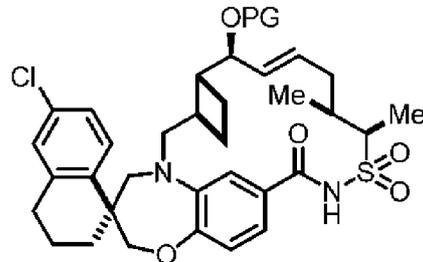
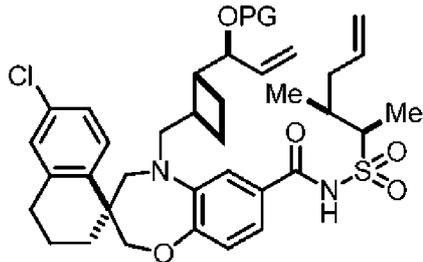
характеризующееся структурой соединения D: (D), или его соль или сольват, где PG представляет собой защитную группу для спиртовой группы.

[38] Также в данном документе предусмотрены способы синтеза соединения А или

его соли или сольвата:



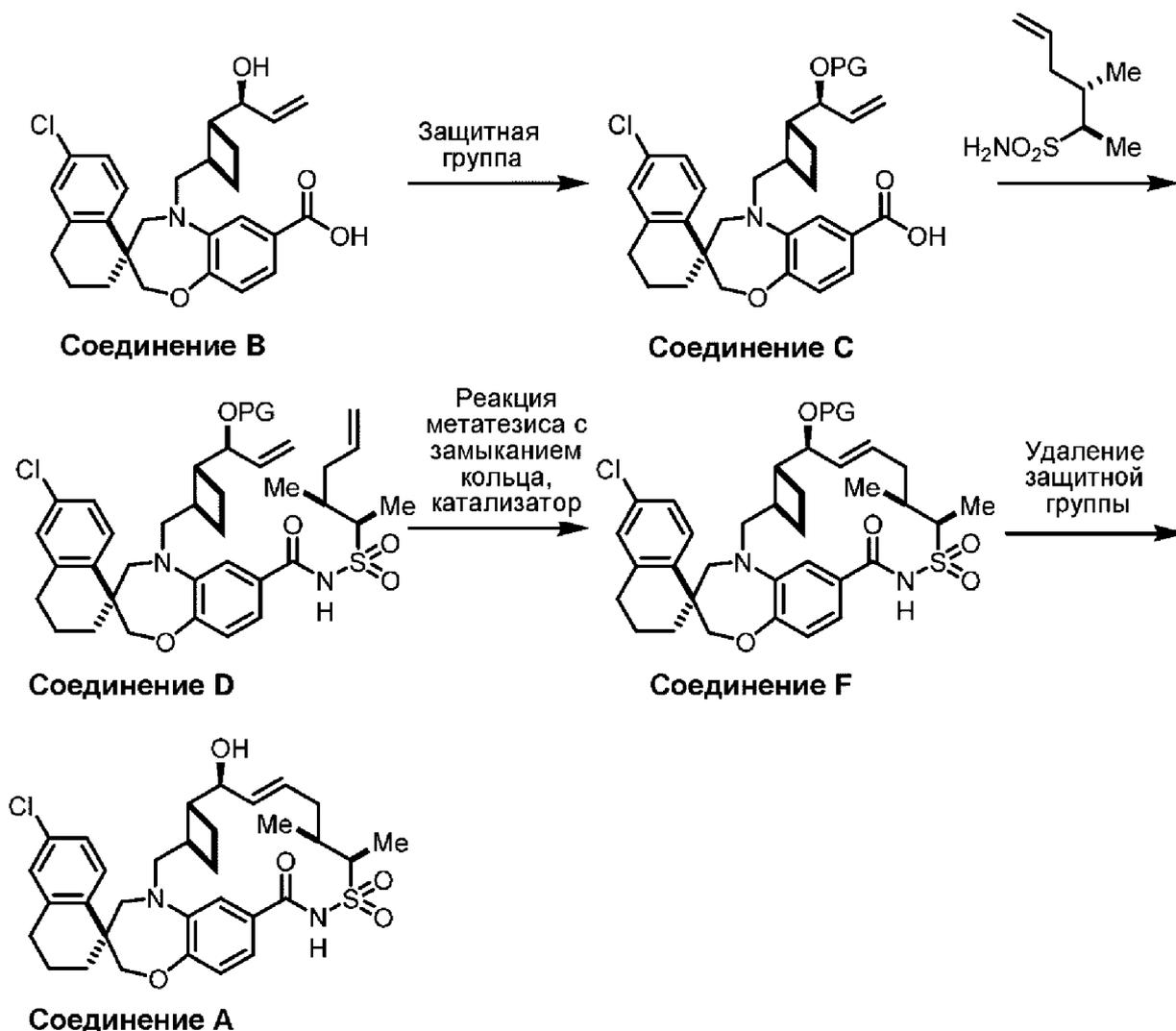
включающие смешивание металлоорганического катализатора и соединения D:



образованием соединения F:

[39] Общая схема реакции для способов, описанных в данном документе, представлена на схеме ниже:

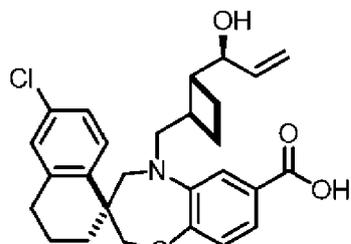
Общий способ синтеза промежуточных соединений для получения макроциклического ингибитора Mcl-1



[40] Защита соединения В

[41] Способы по настоящему изобретению могут включать защиту соединения В для получения соединения С. Способ в данном документе может включать синтезирование соединения С посредством смешивания соединения В и реагента для введения защитной группы с образованием соединения С. В некоторых вариантах осуществления соединение В и реагент для введения защитной группы могут быть смешаны с основанием.

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

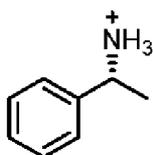


структурой

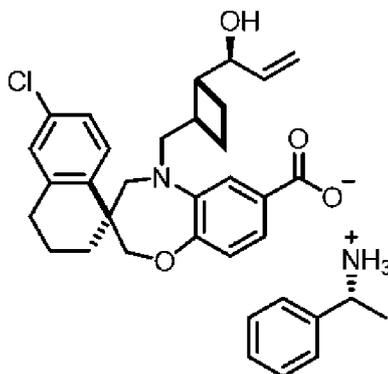
(В). В некоторых вариантах осуществления

соединение В представляет собой соль. Соль соединения В или любого другого соединения, описанного в данном документе, может быть получена, например, посредством осуществления реакции соединения в форме его свободного основания с

подходящей органической или неорганической кислотой и необязательного выделения образовавшейся, таким образом, соли. Неограничивающие примеры подходящих солей для любого одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, сульфонат, камфорсульфонат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, соли лаурилсульфоната, соли аминокислот и т. п. В некоторых вариантах осуществления соль соединения В предусматривает катион аммония. В некоторых вариантах осуществления катион аммония представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления соединение В перед смешиванием с реагентом для введения защитной группы получают в форме свободной кислоты из



солевой формы соединения В':

(B').

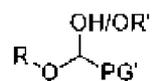
[43] Соединение В вступает в реакцию с реагентом для введения защитной группы для спиртовой группы, что тем самым обеспечивает защиту спиртовой группы соединения В. Защитные группы для спиртовой группы представляют собой группы, которые маскируют гидроксильную функциональную группу и широко известны в уровне техники. Получение соединений может предусматривать введение защитной группы и снятие защитной группы в отношении разных гидроксильных групп. Необходимость введения защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор соответствующих защитных групп и реагентов для введения защитной группы 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. Неограничивающие примеры подходящих реагентов для введения защитной группы для спиртовой группы включают ацилгалогениды (например, ацетилхлорид, пивалоилхлорид, 4-

бромбензоилхлорид и т. д.), ацилангидриды (например, уксусный ангидрид, малеиновый ангидрид и т. д.), силилгалогениды (например, триметилсилилхлорид, хлортриэтилсилан, триизопропилсилилхлорид и т. д.) и сульфонилгалогениды (например, метансульфонилхлорид и т. д.). Также предусмотрены другие реагенты для введения защитной группы для спиртовой группы, которые можно применять для обеспечения защитной группы для спиртовой группы, PG, как описано в данном документе.

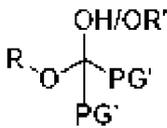
[44] Как описано выше, защитные группы для спиртовой группы представляют собой группы, которые маскируют гидроксильную функциональную группу и широко известны в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления защитная группа для спиртовой группы (PG) может быть эфиром, силиловым эфиром, ацеталем, или кеталем, или ацилом.

[45] В некоторых вариантах осуществления PG 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, трет-бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), сложный 2-метоксиэтоксиметиловый 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).

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



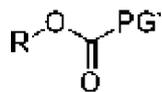
и могут быть представлены ацетальными (как в варианте OR', где R', например, представляет собой алкильную группу), или полуацетальными (как в варианте OH), где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а PG' представляет собой остальную часть (полу)ацетальной защитной группы. Кетали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



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

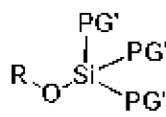
[47] В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой ацил. Применяемый в данном документе термин “ацил” относится к защитной группе для

спиртовой группы, в случае которой атом кислорода спиртовой группы связывается с



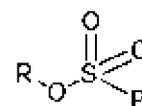
ацильной группой - , где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а PG' происходит от остальной части ацильной защитной группы. В некоторых вариантах осуществления ацильная защитная группа выбрана из группы, состоящей из ацетила, пивалоила, бензоила, 4-бромбензоила, 4-нитробензоила, 4-фенилбензоила, 1-нафтоила, 2-нафтоила, 4-метоксибензоила и изобутирила.

[48] В некоторых вариантах осуществления PG 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



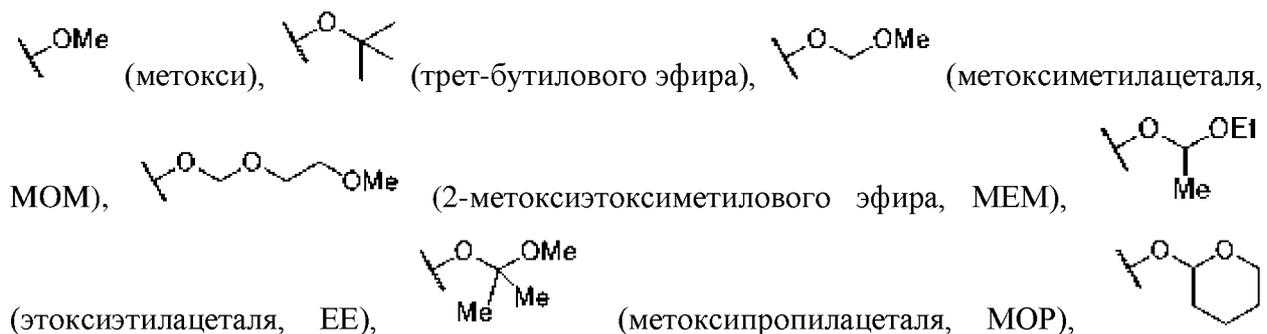
связывается с силилэфирной группой - , где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а каждый PG' происходит от остальной части силилэфирной защитной группы. В некоторых вариантах осуществления силилэфирная защитная группа выбрана из группы, состоящей из OSiEt₃ (триэтилсилилового эфира, TES), OSi(ⁱPr)₃ (триизопропилсилилового эфира, TIPS), OSiMe₃ (триметилсилилового эфира, TMS), OSiMe₂tBu (*tert*-бутилдиметилсилилового эфира, TBS) и OSiPh₂^tBu (*tert*-бутилдифенилсилилового эфира, TBDPS).

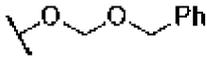
[49] В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой сульфонильную защитную группу. Применяемый в данном документе термин “сульфонильная защитная группа” относится к защитной группе для спиртовой группы, в случае которой атом

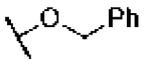
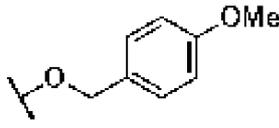


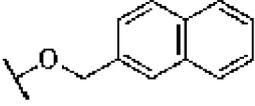
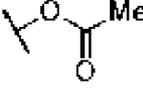
кислорода спиртовой группы связывается с сульфонильной группой - , где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а PG' происходит от остальной части сульфонильной защитной группы. В некоторых вариантах осуществления сульфонильная защитная группа выбрана из группы, состоящей из мезила, тозила, нозила и трифлила.

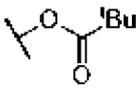
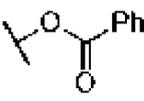
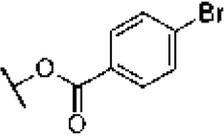
[50] В некоторых вариантах осуществления PG выбрана из группы, состоящей из

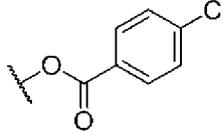
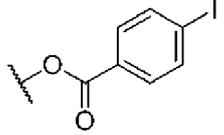


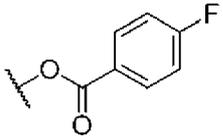
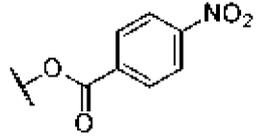
(тетрагидропиранилацетала, THP),  (бензилоксиметилацетала, BOM),

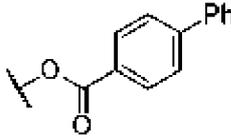
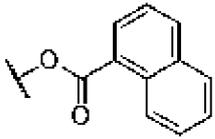
 (бензилового эфира, Bn),  (4-метоксибензилового эфира,

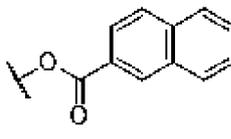
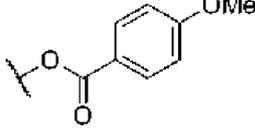
PMB),  (2-нафтилметилового эфира, Nap),  (ацетила, Ac),

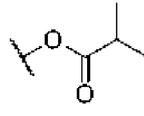
 пивалоила (Piv),  (бензоила, Bz),  (4-бромбензоила,

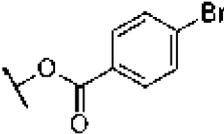
Br-Bz),  (4-хлорбензоила),  (4-йодбензоила),

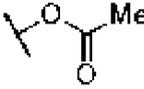
 (4-фторбензоила),  (4-нитробензоила),

 (4-фенилбензоила),  (сложного 1-нафтоильного эфира),

 (сложного 2-нафтоильного эфира),  (4-

метоксибензоила) и  (изобутирила). В некоторых вариантах осуществления PG

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления PG

представляет собой  .

[51] В целом реагент для введения защитной группы может быть любым подходящим реагентом для введения защитной группы, известным специалисту в данной области техники, который применяется для защиты спиртовой группы (гидроксильной группы). В некоторых вариантах осуществления реагент для введения защитной группы может предусматривать уксусный ангидрид или ацетилхлорид. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения защитной группы может предусматривать 4-

бромбензоилхлорид.

[52] В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения В и реагента для введения защитной группы может быть осуществлено в присутствии органического растворителя. Органические растворители в целом известны в данной области техники. Неограничивающие примеры органических растворителей, которые могут быть применены для защиты гидроксильной группы соединения В, включают ацетонитрил, толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, фторбензол, нафталин, бензотрифторид, тетрагидрофуран (THF), тетрагидропиран, диметилформамид (DMF), тетрагидрофуранфуриловый спирт, диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF), диметилсульфоксид (DMSO), 1,2-диметоксиэтан (1,2-DME), 1,2-дихлорэтан (1,2-DCE), 1,4-диоксан, циклопентилметиловый эфир (CPME), хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан (DCM), метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол и трет-бутанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает толуол.

[53] Органический растворитель может присутствовать в количестве от 5 л/кг соединения В до 50 л/кг соединения В, например по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 л/кг соединения В и/или не более 50, 45, 40, 35, 30, 25 или 20 л/кг соединения В, например от 10 до 40 л/кг соединения В, от 15 до 30 л/кг соединения В или от 15 л/кг до 20 л/кг соединения В.

[54] Соединение В и реагент для введения защитной группы могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:5, например по меньшей мере в молярном соотношении, составляющем 1:1, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:2,25, 1:3,5, и/или не более 1:5, 1:3, 1:2,75, 1:2,5, 1:2,25, 1:2 или 1:1,5, например, от 1:1 до 1:2,5, от 1:1 до 1:2, от 1:1 до 1:1,5, от 1:1,25 до 1:2 или от 1:1,25 до 1:1,75. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и реагента для введения защитной группы составляет 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и реагента для введения защитной группы составляет 1:1,5. В некоторых случаях реагент для введения защитной группы представляет собой уксусный ангидрид, и молярное соотношение соединения В и реагента для введения защитной группы составляет от 1:1,25 до 1:5. В некоторых случаях реагент для введения защитной группы представляет собой бромбензоилхлорид, и молярное соотношение соединения В и реагента для введения защитной группы составляет от 1:1,5 до 1:5.

[55] Защита соединения В может быть осуществлена в присутствии основания, например, основания на основе амина (например, моно-, ди- или триалкиламинов, замещенных или незамещенных пиперидинов, замещенных или незамещенных пиридинов). В некоторых вариантах осуществления 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), NaN, KN, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание выбрано из группы, состоящей из триэтиламина,

диизопропилэтанолamina, N-метилпирролидина, N-этилпиперидина, пиридина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP), пемпидина, 2,6-лутидина и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой пиридин.

[56] Если при смешивании соединения В и реагента для введения защитной группы присутствует основание, соединение В и основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:15, например по меньшей мере 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12,5, 1:15 и/или не более 1:10, 1:9, 1:8, 1:7 или 1:6, например, от 1:1 до 1:10, от 1:1,5 до 1:5, или от 1:5 до 1:10, от 1:5 до 1:15, или от 1:4 до 1:8, или от 1:4 до 1:6. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и основания составляет 1:5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и основания составляет 1:1,5. В некоторых случаях основание представляет собой триэтиламин, и молярное соотношение соединения В и основания составляет от 1:1,25 до 1:3. В некоторых случаях основание представляет собой пиридин, и молярное соотношение соединения В и основания составляет от 1:5 до 1:15.

[57] В некоторых вариантах осуществления соединение В и реагент для введения защитной группы могут быть дополнительно смешаны с 4-диметиламинопиридином (DMAP). Если при смешивании соединения В и реагента для введения защитной группы присутствует DMAP, соединение В и DMAP могут присутствовать в молярном соотношении от 1:0,05 до 1:5, например по меньшей мере 1:0,05, 1:0,01, 1:0,05, 1:0,1, 1:0,5, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, например от 1:0,05 до 1:1, от 1:1 до 1:5 или от 1:0,1 до 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и DMAP составляет 1:0,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и DMAP составляет 1:2.

[58] Защита соединения В может происходить при температуре от 0°C до 40°C, например по меньшей мере 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 40°C и/или не более 10, 20, 30, 35 или 40°C, например, от 0°C до 30°C, от 0°C до 25°C, от 15°C до 30°C, от 10°C до 40°C или от 20°C до 40°C. В некоторых вариантах осуществления защита соединения В происходит при температуре 40°C.

[59] В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения В и реагента для введения защитной группы может быть осуществлено в течение от 30 минут до 6 часов. Например, смешивание может быть осуществлено в течение 30 минут, 1 часа, 1,5 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов или 6 часов.

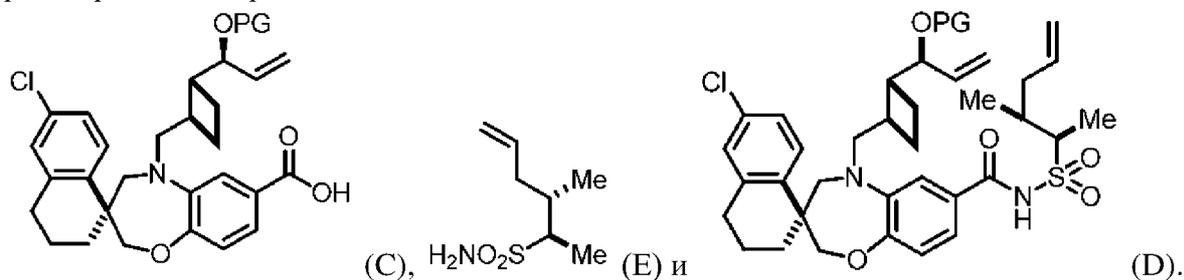
[60] В некоторых вариантах осуществления соединение В представлено в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соединение В представлено в форме соли карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение В представлено в форме свободной кислоты.

[61] В некоторых вариантах осуществления соединение В перед смешиванием с реагентом для введения защитной группы получают в форме свободной кислоты из солевой формы. В некоторых вариантах осуществления соединение В в форме свободной

кислоты получают посредством смешивания соли соединения В и кислоты в растворителе с образованием соединения В в форме свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислота предусматривает фосфорную кислоту, HCl, лимонную кислоту, уксусную кислоту, серную кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой фосфорную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота присутствует в концентрации от 1 л/(кг соли соединения В) до 20 л/(кг соли соединения В). В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ), тетрагидрофуран или толуол. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает 2-МеТНФ или толуол.

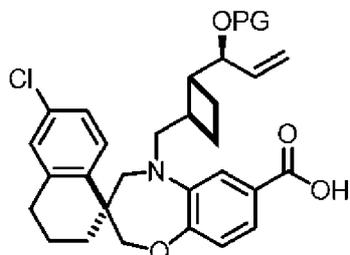
[62] Синтез соединения D

[63] Способы по настоящему изобретению включают смешивание соединения С, активирующего средства, основания на основе амина и соединения Е в присутствии растворителя с образованием соединения D или его соли или сольвата:



[64] Преимущественно способы по настоящему изобретению предусматривают защиту группы винилового спирта перед добавлением соединения Е, отличаясь от методики синтеза, используемой в способе известного уровня техники по патенту США № 9 562 061. Защита спиртовой группы обеспечивает более высокий выход и эффективность. Например, выход в результате присоединения сульфонида может быть улучшен с 35%, как в известном в уровне техники синтезе, показанном на схеме 1, до 76% в способах, описанных в данном документе. Кроме того, в описанных в данном документе способах применяется защитная группа, которая обеспечивает кристаллические промежуточные соединения, облегчая усилия по очистке, устраняя необходимость осуществления хроматографии, и обеспечивает долгосрочную стабильность.

[65] Как предусмотрено в данном документе соединение С характеризуется



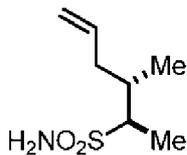
структурой

(C), где PG представляет собой защитную группу

для спиртовой группы, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение С представляет собой соль. Соли соединения С могут быть аналогичны тем, которые описаны в данном документе для соединения В. В некоторых

вариантах осуществления PG представляет собой ацетат (Ac). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой бромбензоат (Br-Bz).

[66] Как предусмотрено в данном документе соединение E характеризуется



структурой (E). Соединение C и соединение E могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:1,5, соединение C:соединение E, например, 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4 или 1:1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения C и соединения E составляет 1:1,1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения C и соединения E составляет 1:1,3.

[67] В целом активирующее средство может предусматривать ангидрид кислоты, хлорангидрид, карбодиимидное средство, урониевое средство, аминиевое средство, фосфониевое средство или их комбинацию. Примерные ангидриды кислот предусматривают уксусный ангидрид, пропановый ангидрид, бензойный ангидрид, янтарный ангидрид, масляный ангидрид, гексановый ангидрид и циклогексанкарбоновый ангидрид. Неограничивающие примеры хлорангидридов включают этаноилхлорид, пропаноилхлорид, бутаноилхлорид и бензоилхлорид. Неограничивающие примеры фосфониевого средства включают (гидроксиметил)-фосфоний хлорид.

[68] В некоторых вариантах осуществления активирующее средство может предусматривать SOCl_2 , оксалилхлорид, ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР®) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления активирующее средство представляет собой хлорангидридное средство. В некоторых вариантах осуществления хлорангидридное средство предусматривает SOCl_2 . В некоторых вариантах осуществления активирующее средство представляет собой ангидрид кислоты. В некоторых вариантах осуществления ангидрид кислоты предусматривает ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР®).

[69] Соединение C и активирующее средство могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:5, например по меньшей мере 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, например, от 1:1 до 1:5, или от 1:1,5 до 1:5, или от 1:1 до 1:3, или от 1:3 до 1:5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения C и активирующего средства составляет 1:1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения C и активирующего средства составляет 1:1,05. В некоторых вариантах осуществления активирующее средство представляет собой SOCl_2 или оксалилхлорид, и молярное соотношение соединения C и активирующего средства составляет от 1:1 до 1:1,2. В некоторых вариантах осуществления активирующее средство представляет собой ТЗР, и молярное соотношение соединения C и активирующего средства составляет от 1:1 до 1:2.

[70] Синтез соединения D может быть осуществлен в присутствии основания, например, основания на основе амина (например, моно-, ди- или триалкиламинов, замещенных или незамещенных пиперидинов, замещенных или незамещенных пиридинов). В некоторых вариантах осуществления основание на основе амина может предусматривать пиридин, триметиламин, триэтиламин, анилин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание на основе амина выбрано из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина, N-метилпирролидина, N-этилпиперидина, пиридина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP), пемпидина, 2,6-лутидина и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления основание на основе амина представляет собой триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления основание на основе амина представляет собой диизопропилэтиламин.

[71] Соединение C и основание на основе амина могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:15, например по меньшей мере 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12,5, 1:15, и/или не более 1:10, 1:9, 1:8, 1:7 или 1:6, например, от 1:1 до 1:10, от 1:1,5 до 1:5, или от 1:5 до 1:10, от 1:5 до 1:15, или от 1:4 до 1:8, или от 1:4 до 1:6. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения C и основания на основе амина составляет 1:5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения C и основания составляет 1:3,5. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой триэтиламин или диизопропилэтиламин, и молярное соотношение соединения C и основания составляет от 1:2 до 1:5.

[72] Синтез соединения D может происходить в присутствии растворителя. Неограничивающие примеры растворителей, которые могут быть применены для синтеза соединения D из соединения C, активирующего средства, основания и соединения E, включают ацетонитрил, толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, фторбензол, нафталин, бензотрифторид, тетрагидрофуран (THF), тетрагидропиран, диметилформамид (DMF), тетрагидрофурфуриловый спирт, диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF), диметилсульфоксид (DMSO), 1,2-диметоксиэтан (1,2-DME), 1,2-дихлорэтан (1,2-DCE), 1,4-диоксан, циклопентилметиловый эфир (CPME), хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан (DCM), N,N'-диметилацетамид (DMAc) и N-метил-2-пирролидон (NMP). В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает тетрагидрофуран ("THF"), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметиловый эфир, *трет*-бутилметиловый эфир, дихлорметан (DCM), дихлорэтан (DCE), 1,2-диметоксиэтан, толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает толуол, MeTHF, THF, DCM или DCE. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает толуол и DMF. В некоторых вариантах осуществления соединение C и DMF могут присутствовать в молярном соотношении от 1:0,01 до 1:0,5, например, 1:0,05, 1:0,1 или 1:0,5.

[73] Растворитель может присутствовать в количестве от 3 л/кг соединения С до 50 л/кг соединения С, например, по меньшей мере 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50 л/кг соединения С и/или не более 50, 45, 40, 35, 30, 25 или 20 л/кг соединения С, например, от 3 до 20 л/кг соединения С, от 15 до 30 л/кг соединения С или от 5 л/кг до 50 л/кг соединения С.

[74] В некоторых вариантах осуществления синтез соединения D может дополнительно предусматривать смешивание с нуклеофильным активатором. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный активатор предусматривает DMAP, пиридин или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный активатор представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный активатор представляет собой DMAP. Если при смешивании присутствует DMAP, соединение С и DMAP могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:0,05 до 1:3, например по меньшей мере 1:0,05, 1:0,01, 1:0,05, 1:0,1, 1:0,5, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, например, от 1:0,05 до 1:1, от 1:1 до 1:5 или от 1:0,1 до 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения С и DMAP составляет 1:0,1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения С и DMAP составляет от 1:0,05 до 1:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения С и DMAP составляет от 1:0,25 до 1:2.

[75] При синтезировании соединения D смешивание можно осуществлять при температуре от 0°C до 115°C, например, при 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 90, 100, 110 или 115°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание можно осуществлять при температуре от 0°C до 35°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание можно осуществлять при температуре от 75°C до 115°C.

[76] В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения С и активирующего средства можно осуществлять перед добавлением соединения E. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения С и активирующего средства можно осуществлять в течение от 30 минут до 72 часов. Например, смешивание можно осуществлять в течение 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 5 часов, 10 часов, 12 часов, 15 часов, 20 часов, 24 часов, 48 часов или 72 часов.

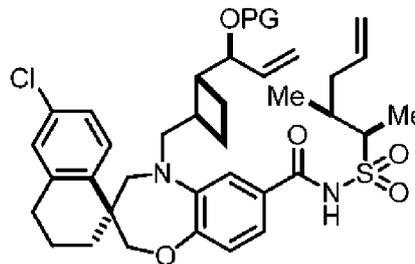
[77] В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения С, соединения E, активирующего средства и основания на основе амина можно осуществлять в течение от 2 часов до 24 часов. Например, смешивание может быть осуществлено в течение 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 15 часов, 20 часов или 24 часов.

[78] В некоторых случаях соединение D образуется в форме соли. Соли соединения D могут быть аналогичны тем, которые описаны в данном документе для соединения В. В некоторых вариантах осуществления соединение D образуется в форме соли пиперазина или соли дициклогексиламина. В некоторых случаях соединение D образуется в форме сольвата. Сольваты соединения D могут включать без ограничения гидраты, такие как моногидрат или дигидрат. В некоторых вариантах осуществления соединения D

образуется в форме моногидрата.

[79] Соединение D

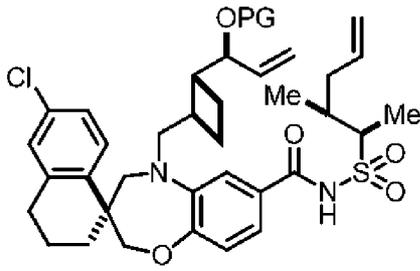
[80] Дополнительно в данном документе представлено соединение,



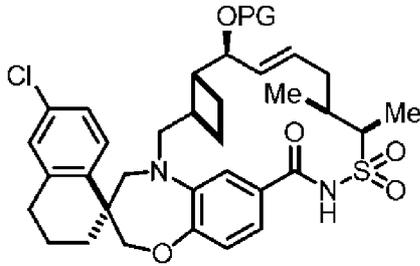
характеризующееся структурой соединения D (D), или его соль или сольват, где PG представляет собой защитную группу для спиртовой группы, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой эфир, силиловый эфир, ацеталь, или кеталь, или ацил. В некоторых вариантах осуществления ацил представляет собой ацетил, пивалоил, бензоил (Bz), 4-бромбензоил (Br-Bz), 4-хлорбензоил, 4-йодбензоил, 4-фторбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил. В некоторых вариантах осуществления эфир представляет собой метокси, этокси, пропокси, бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), 2-метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), этоксиэтилацеталь (EE), метоксипропиловый эфир (MOP), бензилоксиметилацеталь (BOM), бензиловый эфир (Bn), 4-метоксибензиловый эфир (PMB) или 2-нафтилметиловый эфир (Nap). В некоторых вариантах осуществления ацеталь или кеталь представляет собой тетрагидропиранилацеталь (THP). В некоторых вариантах осуществления силиловый эфир представляет собой триэтилсилиловый эфир (TES), триизопропилсилиловый эфир (TIPS), триметилсилиловый эфир (TMS), *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир (TBS) или *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир (TBDPS). В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой ацетил. В некоторых вариантах осуществления PG представляет собой 4-бромбензоил. В некоторых вариантах осуществления соединение D представляет собой соль. Соли соединения D могут быть аналогичны тем, которые описаны в данном документе для соединения B. В некоторых случаях соединение D представлено в форме пиперазиновой соли. В некоторых случаях соединение D представлено в форме дициклогексиламиновой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение D представляет собой сольват. В некоторых случаях соединение D представлено в форме гидрата. В некоторых случаях соединение D представлено в форме свободной формы (не в форме соли или сольвата).

[81] Метатезис с замыканием кольца

[82] Способы по настоящему изобретению могут включать смешивание металлоорганического катализатора и соединения D:



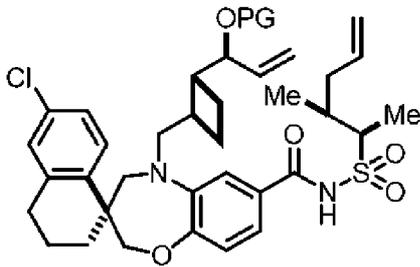
(D), или его соли или сольвата в растворителе с образованием соединения F:



(F), или его соли. В некоторых вариантах осуществления соединение D синтезируют с помощью способов, раскрытых в данном документе.

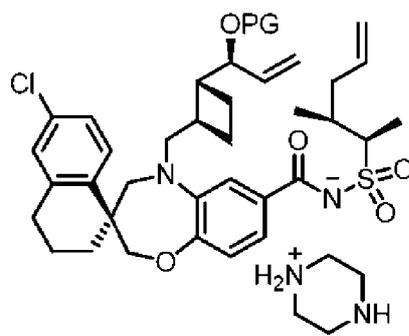
[83] Преимущественно способы по настоящему изобретению предусматривают защиту группы винилового спирта перед реакцией метатезиса с замыканием кольца, что отличается от методики синтеза, раскрытой в патенте США № 9562061.

[84] Как предусмотрено в данном документе соединение D характеризуется



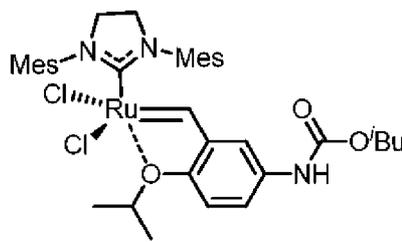
структурой

(D). В некоторых вариантах осуществления соединение D представлено в свободной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение D представлено в форме сольвата. В некоторых вариантах осуществления соединение D представлено в форме гидрата. В некоторых вариантах осуществления соединение D представлено в форме соли. Соли соединения D могут быть аналогичны тем, которые описаны в данном документе для соединения В. В некоторых вариантах осуществления соль соединения D предусматривает катион аммония. В некоторых вариантах осуществления катион аммония представляет собой катион пиперазина. В некоторых вариантах осуществления соединение D представлено в форме соединения D',



соединения, характеризующегося структурой (D'). В некоторых вариантах осуществления соединение D' может быть преобразовано в свободную форму соединения D перед смешиванием с металлоорганическим катализатором. В некоторых вариантах осуществления солевую форму соединения D смешивают с кислотой (например, водной хлористоводородной кислотой, фосфорной кислотой, лимонной кислотой или серной кислотой) с образованием соединения D в виде свободной формы. Свободная форма соединения D переходит в реакцию метатезиса с замыканием кольца с металлоорганическим катализатором. В некоторых вариантах осуществления соединение D представлено в виде моногидратной формы, которую сначала высушивали (например, азеотропной перегонкой) для удаления воды из гидратной формы перед применением соединения D в реакции метатезиса с замыканием кольца с металлоорганическим катализатором.

[85] В целом металлоорганический катализатор может быть любым катализатором метатезиса с замыканием кольца, известным специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический катализатор предусматривает молибден или рутений. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический катализатор может предусматривать один или несколько катализаторов Граббса. В данной области техники известно множество катализаторов Граббса (например, катализатор Граббса 1-го поколения, катализатор Граббса 2-го поколения, катализатор Граббса 3-го поколения, катализатор Ховейда-Граббса 1-го поколения, катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения и т. д.). Катализаторы Граббса основаны на рутении. Специалисты в данной области техники поймут, что вместо катализаторов Граббса или в дополнение к ним в соответствии с некоторыми вариантами осуществления могут быть использованы другие металлоорганические катализаторы для реакции метатезиса с замыканием кольца, например, катализаторы типа Шрока (на основе молибдена) или катализатор Грелы. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический катализатор предусматривает катализатор Ховейды-Граббса, представляющий собой M730 (M73-SiMes),



характеризующийся структурой

. В некоторых вариантах

осуществления металлоорганический катализатор представляет собой катализатор Ховейды-Граббса, представляющий собой M730 (M73-SIMes).

[86] Преимущественно при использовании катализатора Ховейды-Граббса, представляющего собой M73-SIMes, в реакции метатезиса с замыканием кольца улучшается как выход, так и эффективность по сравнению со способом, раскрытым в патенте США № 9562061, где используется катализатор Ховейды-Граббса II. Катализатор Ховейды-Граббса, представляющий собой M73-SIMes, обеспечивает повышенную стабильность в этом способе по сравнению с предыдущим синтезом, показанным на схеме 1, продлевая срок службы металлоорганического катализатора. Катализатор Ховейды-Граббса, представляющий собой M73-SIMes, более каталитически активен по сравнению с предыдущим катализатором, что позволяет использовать намного меньшую загрузку катализатора при сохранении сопоставимого или даже более высокого выхода. Кроме того, катализатор Ховейды-Граббса, представляющий собой M73-SIMes, обеспечивает более высокую селективность, что улучшает не только выход, но и степень чистоты, позволяя лучше выделить соединение F и устраняя необходимость в использовании хроматографии.

[87] Металлоорганический катализатор может присутствовать в количестве от 0,01 мол. % до 20 мол. % (на основе соединения D).

[88] Реакция метатезиса с замыканием кольца может происходить в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой неполярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан, 1,2-дихлорэтилен, дихлорметан или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает толуол.

[89] Растворитель может присутствовать в количестве от 5 л/кг соединения D до 800 л/кг соединения D, например по меньшей мере 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 л/кг или 150 л/кг соединения D и/или не более 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 или 150 л/кг соединения D, например, от 5 до 700 л/кг соединения D, от 20 до 100 л/кг соединения D или от 20 л/кг до 200 л/кг соединения D или от 100 л/кг до 800 л/кг соединения D.

[90] Смешивание можно осуществлять при температуре от 50°C до 115°C, например, при 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110 или 115°C. В некоторых вариантах осуществления смешивание можно осуществлять при температуре 80°C.

[91] В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения D и металлоорганического катализатора может быть осуществлено в течение от 30 минут до

24 часов. Например, смешивание может быть осуществлено в течение 30 минут, 1 часа, 1,5 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 15 часов, 20 часов или 24 часов. В некоторых вариантах осуществления смешивание соединения D и металлоорганического катализатора может быть осуществлено в течение по меньшей мере 1 часа.

[92] В некоторых вариантах осуществления реакция метатезиса с замыканием кольца может протекать в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления инертная атмосфера может предусматривать N_2 , Ar или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления реакция метатезиса с замыканием кольца может протекать в атмосфере азота.

[93] В некоторых вариантах осуществления реакция метатезиса с замыканием кольца может протекать под вакуумом (пониженным давлением). В некоторых вариантах осуществления реакция метатезиса с замыканием кольца может протекать при давлении от 200 до 500 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления реакция метатезиса с замыканием кольца может протекать при атмосферном давлении в комбинации с барботированием инертным газом.

[94] В некоторых вариантах осуществления реакция метатезиса с замыканием кольца может протекать в непрерывном потоке. В некоторых вариантах осуществления непрерывный поток может предусматривать один или несколько реакторов непрерывного действия с механическим перемешиванием (CSTR). В некоторых вариантах осуществления способ непрерывного потока предусматривает наличие двух CSTR. В некоторых вариантах осуществления соединения D и металлоорганический катализатор подаются в CSTR для смешивания. В некоторых вариантах осуществления перед добавлением соединения D и металлоорганического соединения в CSTR, CSTR продувается инертным газом, таким как N_2 или Ar. В некоторых вариантах осуществления соединения D, металлоорганический катализатор или оба из них могут быть растворены в неполярном органическом растворителе, как описано в данном документе, до добавления в CSTR. В некоторых вариантах осуществления неполярный органический растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления скорость потока при добавлении соединения D, металлоорганического катализатора или обоих из них в CSTR может составлять от 0,1 мл/мин до 50 мл/мин. Например, скорость потока при добавлении соединения D, металлоорганического катализатора или обоих из них в CSTR может составлять от 0,1 мл/мин. до 25 мл/мин. или от 0,1 мл/мин. до 10 мл/мин., от 0,5 мл/мин. до 5 мл/мин., например, 0,1 мл/мин., 0,5 мл/мин., 1 мл/мин., 1,5 мл/мин., 2 мл/мин., 3 мл/мин., 4 мл/мин., 5 мл/мин., 10 мл/мин., 25 мл/мин., 50 мл/мин., 100 мл/мин., 200 мл/мин. или 500 мл/мин. или больше.

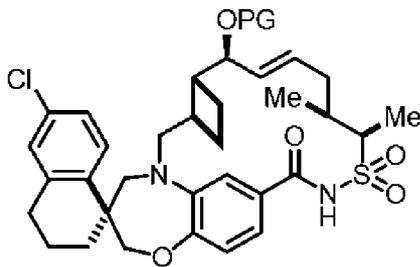
[95] В некоторых вариантах осуществления соединения D растворяют в растворителе в первом CSTR с образованием первого раствора и металлоорганический катализатор растворяют в растворителе во втором CSTR с образованием второго раствора. В некоторых вариантах осуществления первый раствор и второй раствор подают в третий

CSTR в течение периода от 30 минут до 24 часов или больше. Например, первый раствор и второй раствор подают в третий CSTR в течение периода от 1 часа до 24 часов, или от 2 часов до 20 часов, или от 5 часов до 12 часов.

[96] В некоторых вариантах осуществления соединение D растворяют в растворителе в первом CSTR с образованием первого раствора и первый раствор подают во второй CSTR. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический катализатор добавляют порциями во второй CSTR в виде твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления первый раствор и металлоорганический катализатор в виде твердого вещества добавляют в течение от 30 минут до 24 часов. Например, первый раствор и металлоорганический катализатор в виде твердого вещества добавляют в течение периода от 1 часа до 24 часов, или от 2 часов до 20 часов, или от 5 часов до 12 часов. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический катализатор может быть добавлен в виде твердого вещества с интервалом в 10 минут, 20 минут, 30 минут, 1 час или 2 часа, где каждый интервал включает половину, четверть или восьмую часть от общего количества металлоорганического катализатора.

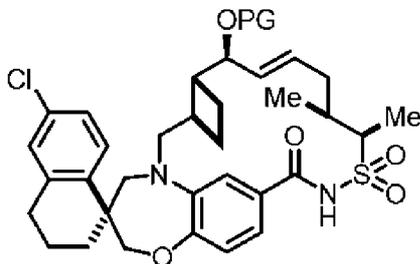
[97] Удаление защитной группы из соединения F

[98] Способы синтеза соединения A, его соли или сольвата могут включать смешивание соединения F:



(F), или его соли со средством для удаления защитной группы с образованием соединения A.

[99] Как предусмотрено в данном документе соединение F характеризуется структурой



(F). В некоторых вариантах осуществления соединение F представлено в свободной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение F представлено в форме соли. Соли соединения F могут быть аналогичны тем, которые описаны в данном документе для соединения B.

[100] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает ацетилхлорид, фермент, кислоту, основание, гидрид металла или

их комбинацию.

[101] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает ацетилхлорид и спирт. Как описано в данном документе неограничивающие примеры спиртовых растворителей включают метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол и трет-бутанол. В некоторых вариантах осуществления спирт выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой метанол.

[102] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает основание. Неограничивающие примеры оснований включают гидроксид щелочного металла или алкоксид щелочного металла (например, метоксид, этоксид, пропоксид и т. д.). В некоторых вариантах осуществления основание может предусматривать катион лития, натрия или калия или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание может предусматривать гидроксидный или метоксидный анион. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой метоксид натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия. Соединение F и основание могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:10, например, по меньшей мере 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10 и/или не более 1:10, 1:9, 1:8, 1:7 или 1:6, например, от 1:1 до 1:10, от 1:1,5 до 1:5 или от 1:2 до 1:10, от 1:2 до 1:6. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения F и основания составляет 1:2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения F и основания составляет 1:6.

[103] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает фермент. Неограничивающие примеры подходящих ферментов включают гидролазы сложных эфиров (например, NOVOZYM® 40086) и липазы (например, аманолипазу PS). В некоторых вариантах осуществления фермент выбран из группы, состоящей из гидролазы сложных эфиров, липазы и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фермент представляет собой гидролазу сложных эфиров. В некоторых вариантах осуществления фермент представляет собой липазу.

[104] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает кислоту. Неограничивающие примеры подходящих кислот включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту (TFA), лимонную кислоту, бромистоводородную кислоту и уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, лимонной кислоты и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой лимонную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой фосфорную кислоту.

[105] Соединение F и слабая кислота могут присутствовать в молярном

соотношении, составляющем от 1:1 до 1:20, например, по меньшей мере 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 и/или не более 1:10, 1:9, 1:8, 1:7 или 1:6, например, от 1:1 до 1:10, от 1:2 до 1:5, или от 1:5 до 1:10 или от 1:3 до 1:9. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения F и слабой кислоты составляет 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения F и слабой кислоты составляет 1:9.

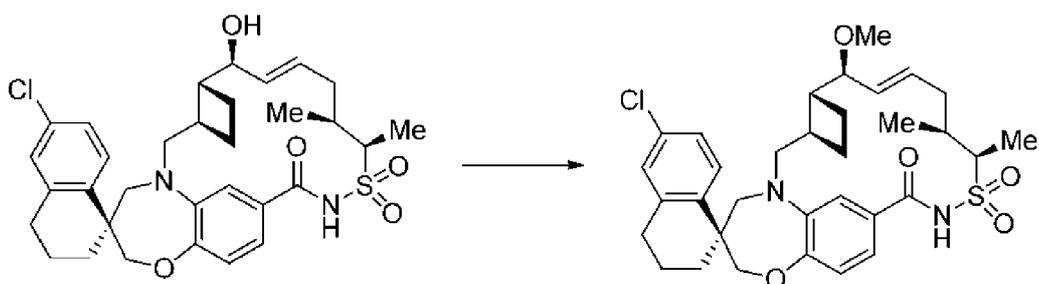
[106] Удаление защитной группы из соединения F можно осуществлять в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель может представлять собой органический растворитель, раскрытый в данном документе, воду или спиртовой растворитель (например, метанол, этанол, изопропанол и т.д.). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду и MeTHF. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду и THF. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол и воду.

[107] Растворитель может присутствовать в количестве от 3 л/кг соединения D до 50 л/кг соединения F, например по меньшей мере 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50 л/кг соединения F и/или не более 50, 45, 40, 35, 30, 25 или 20 л/кг соединения F, например от 3 до 20 л/кг соединения F, от 15 до 30 л/кг соединения F или от 5 л/кг до 50 л/кг соединения F.

[108] В некоторых вариантах осуществления соединение A может быть кристаллизовано путем смешивания соединения F и средства для удаления защитной группы. В некоторых вариантах осуществления кристаллизация соединения A предусматривает нагревание раствора соединения A, затем охлаждение раствора и добавление обеспечивающего кристаллизацию растворителя к охлажденному раствору с образованием кристаллов соединения A. В некоторых вариантах осуществления кристаллизация предусматривает нагревание раствора соединения A до 40°C - 50°C, затем охлаждение раствора до 15°C - 25°C (например, 20°C) и добавление обеспечивающего кристаллизацию растворителя к охлажденному раствору с образованием кристаллов соединения A. В некоторых вариантах осуществления раствор соединения A предусматривает толуол, THF или их комбинацию, а обеспечивающий кристаллизацию растворитель предусматривает гептан. В некоторых вариантах осуществления раствор соединения A предусматривает 2-MeTHF, а обеспечивающий кристаллизацию растворитель предусматривает гептан.

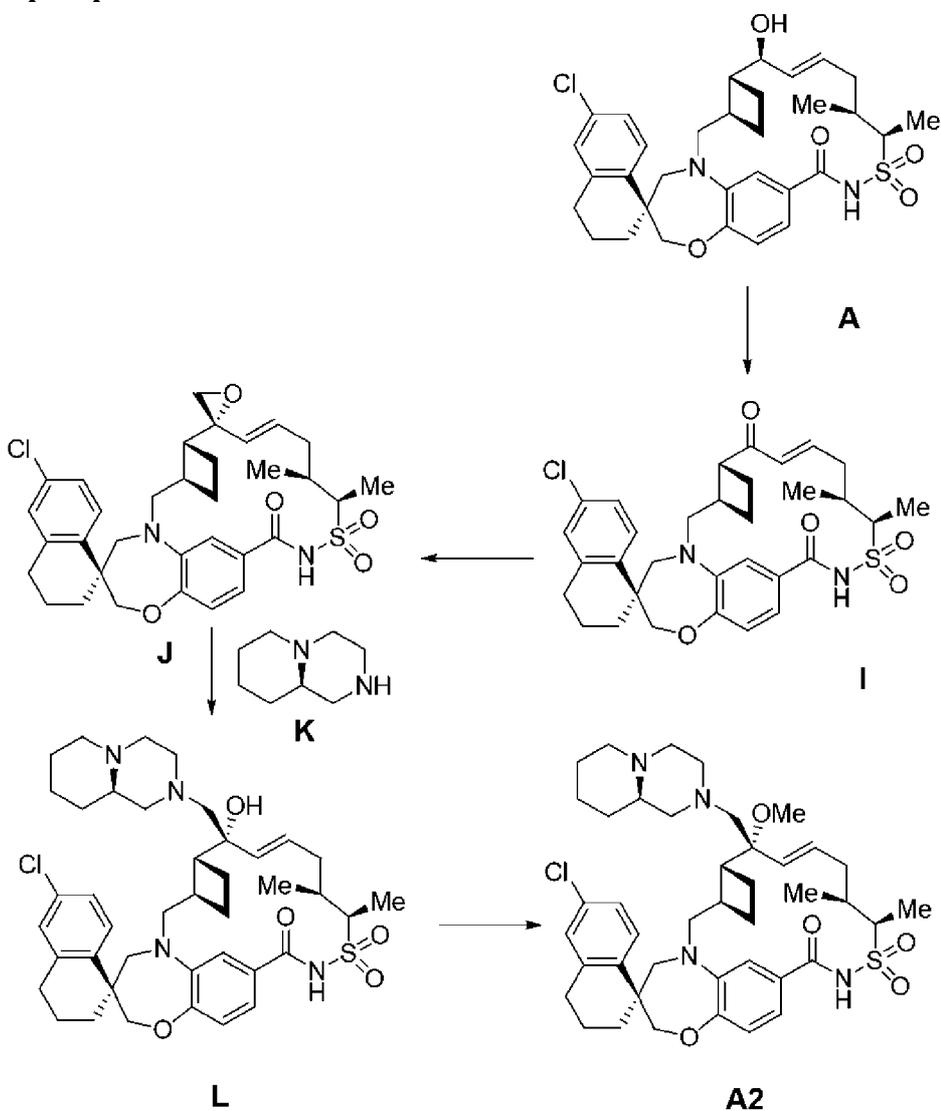
[109] Способ синтеза соединений C, D, F и A может быть применен для синтеза соединений A1 и A2. Как показано на схеме 4 соединение A может быть применено для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов, и как показано на схеме 5 соединение A также может быть применено для синтеза соединения A2 и его солей и сольватов.

Преобразование соединения A в соединение A1



[110] Как показано выше и описано в патенте США № 9 562 061 соединение А может быть применено для синтеза соединения А1 и его солей и сольватов. Как описано в данном документе соединения С, D, E и F могут быть применены для получения соединения А. Как указано в патенте США № 9 562 061 соединение А может быть метилировано для получения соединения А1.

Преобразование соединения А в соединение А2



[111] Как показано выше и описано в патенте США № 10 300 075 соединение А может быть применено для синтеза соединения А2 и его солей и сольватов. Соединение А может быть окислено с получением циклического енона I, как раскрыто в патенте США № 10 300 075. Затем енон I может быть преобразован в эпексид J с применением процедур,

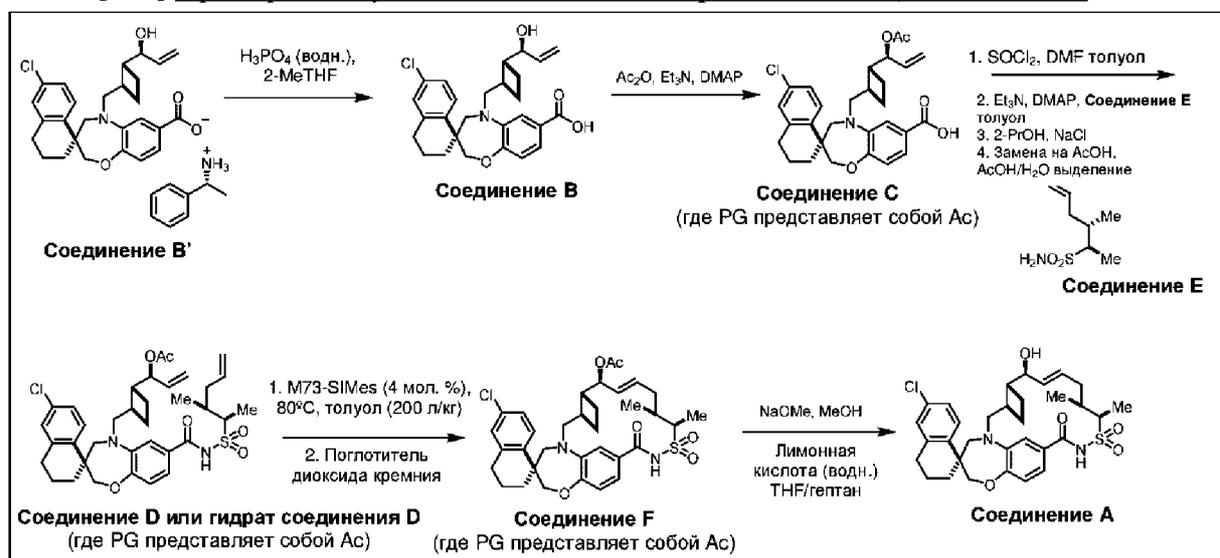
описанных в патенте США № 10 300 075. Затем эпоксид J можно вводить в реакцию с бициклическим соединением K с получением гидроксисоединения L. Наконец, в результате метилирования соединения L получают соединение A2, как раскрыто в патенте США № 10 300 075.

[112] Следует понимать, что хотя настоящее изобретение интерпретируется в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание и нижеприведенный пример 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

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

[114] Пример 1. Получение соединения A с применением ацетильной PG



[115] Синтез соединения C (где PG представляет собой Ac)

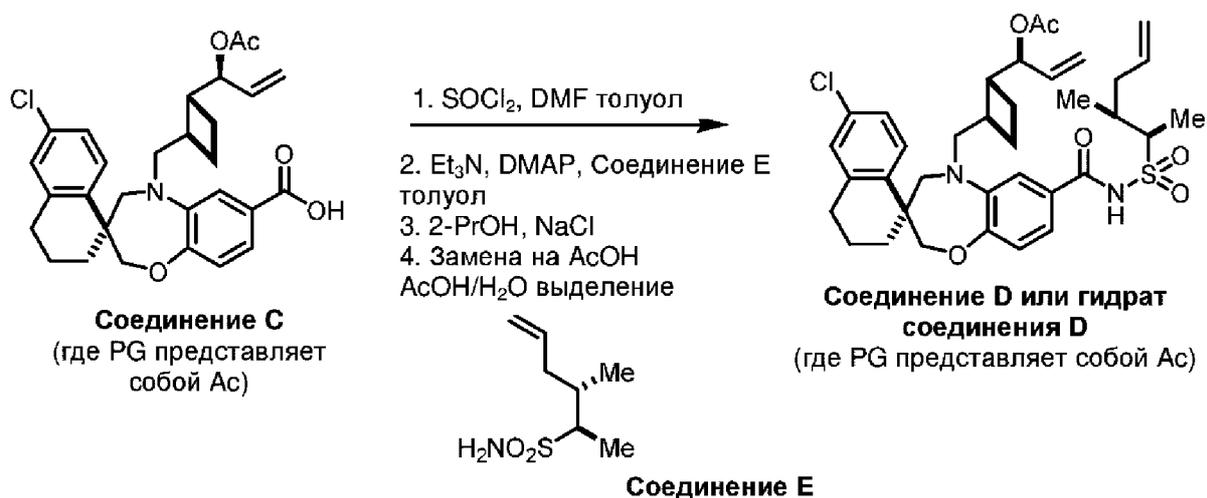


[116] **(S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-Ацетоксиаллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновая кислота (Соединение C, где PG представляет собой Ac).** В футерованный стеклом реактор с рубашкой объемом 2 л загружали соединение B' (50 г, 84 ммоль, 1,0 экв.), затем 2-МеТНФ (350 мл, 7 л/кг). Суспензию перемешивали при к. т. и добавляли 1 М фосфорную кислоту (200 мл, 4 л/кг. Примечание. При добавлении фосфорной кислоты

наблюдается экзотермический эффект от 20,7 до 24,1°C). Смеси обеспечивали энергичное перемешивание в течение 1 ч., затем добавляли солевой раствор (50 мл, 1 л/кг). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин., затем перемешивание прекращали и обеспечивали разделение фаз. Нижний слой сливали и в реактор загружали 20% солевой раствор (250 мл, 5 л/кг). Смесь перемешивали в течение > 5 мин., затем перемешивание прекращали и обеспечивали осаждение слоев. Нижний слой сливали и в реактор загружали воду (250 мл, 5 л/кг). Обеспечивали перемешивание смеси в течение 5 мин., затем перемешивание прекращали и обеспечивали осаждение слоев. Нижний слой сливали и верхний слой подвергали азеотропной перегонке при 60°C при пониженном давлении для удаления воды. Перегонку завершали после отбора проб раствора и анализа на содержание воды.

[117] В отдельный реактор с рубашкой, установленный на 22°C, загружали диметиламинопиридин (DMAP) (2,057 г, 16,84 ммоль, 0,20 экв.), затем сухой 2-МеТНФ (250 мл, 5 л/кг). Обеспечивали перемешивание смеси в течение 5 мин., затем добавляли триэтиламин (17,6 мл, 126 ммоль, 1,5 экв.), затем уксусный ангидрид (11,94 мл, 126 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т., затем добавляли соединение В в свободной форме в виде раствора в 2-МеТНФ в результате расщепления соли. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч. и затем отбирали образец для превращения. По завершении реакции загружали воду (250 мл, 5 л/кг), затем 1 М двухосновный буфер фосфата натрия (150 мл, 3 л/кг). Загружали 1 М раствор NaOH (150 мл, 3 л/кг) и отбирали образец перемешанной двухфазной смеси для измерения pH (ожидаемый pH 9-10). Если pH > 13, доводили до pH 9-10 с помощью 2 М HCl. Затем двухфазную смесь энергично перемешивали в течение > 6 ч. Перемешивание прекращали и отбирали образец верхнего слоя для превращения. После завершения реакции загружали 2 М HCl (250 мл, 5 л/кг). Двухфазную смесь энергично перемешивали. Перемешивание прекращали и обеспечивали осаждение слоев. Нижний слой сливали и в реактор загружали толуол (400 мл, 8 л/кг), затем воду (250 мл, 5 л/кг). Смесь энергично перемешивали, и затем перемешивание прекращали, и обеспечивали осаждение слоев. Нижний слой сливали и в реактор загружали 20% солевой раствор (250 мл, 5 л/кг). Смесь энергично перемешивали, и затем перемешивание прекращали, и обеспечивали осаждение слоев. Нижний слой сливали и верхний слой перегоняли при 60°C при пониженном давлении для удаления 2-МеТНФ, H₂O и уксусной кислоты. Поток соединения С (где PG представляет собой Ac) в толуоле отправляли непосредственно на следующую стадию при 100% молярном количественном выходе. **LRMS (ESI):** Рассч. для C₂₉H₃₂ClNO₅+Na: 532,2, обнаружено: 532,2.

[118] Синтез соединения D (где PG представляет собой Ac)

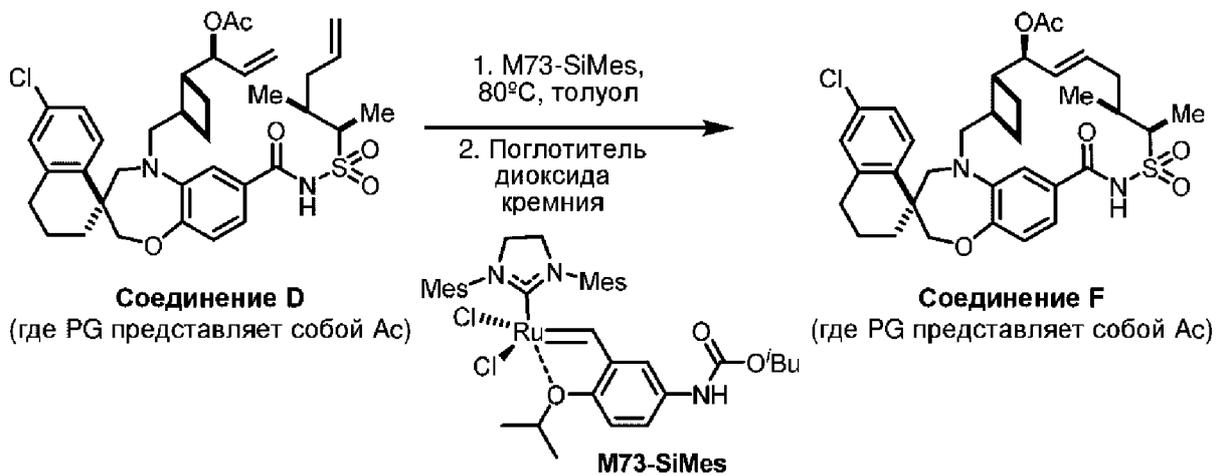


[119] **(S)-1-(((1R,2R)-2-(((S)-6'-Хлор-7-(((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)сульфонил)карбамоил)-3',4'-дигидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-5(4H)-ил)метил)циклобутил)аллилацетат (Соединение D, где PG представляет собой Ac).** К раствору соединения C (где PG представляет собой Ac) в толуоле при 20-25°C загружали каталитическое количество сухого диметилформамида (DMF, 0,652 мл, 8,42 ммоль, 0,1 экв.). Реактор оснащали скруббером NaOH и улавливающим резервуаром и начинали интенсивную продувку N₂. В отдельную колбу в атмосфере N₂ добавляли толуол (44 мл, 0,86 л/кг), затем тионилхлорид (6,45 мл, 88 ммоль, 1,05 экв.). Затем к реакционной смеси добавляли раствор тионилхлорида в толуоле. Смесь перемешивали в течение 4 ч. и затем отбирали образец для превращения. После завершения реакции в отдельный реактор добавляли соединение E (19,4 г, 109 ммоль, 1,3 экв.) и DMAP (1,028 г, 8,42 ммоль, 0,1 экв.), затем толуол (350 мл, 7 л/кг). Для удаления воды смесь подвергали азеотропной перегонке при 70°C при пониженном давлении. Раствор перегоняли до приблизительно 150 мл (3 л/кг), затем разбавляли до приблизительно 400 мл (8 л/кг) сухим толуолом и продолжали перегонку, доводя до 250 мл (5 л/кг). Этот раствор добавляли в реактор, содержащий хлорангидрид в толуоле, при 20°C. Затем в реактор добавляли триэтиламин (41,1 мл, 295 ммоль, 3,5 экв.). Затем обеспечивали перемешивание смеси в течение ночи.

[120] Отбирали образец смеси для превращения. После завершения реакции добавляли изопропанол (200 мл, 4 л/кг), затем 20% солевой раствор (300 мл, 6 л/кг). Смесь энергично перемешивали в течение 10 мин., затем перемешивание прекращали и обеспечивали осаждение слоев. Нижний слой сливали и в реактор загружали 20% солевой раствор (300 мл, 6 л/кг). Смесь энергично перемешивали в течение 10 мин., и затем перемешивание прекращали, и сливали нижний слой. Затем верхний слой перегоняли при 65°C при пониженном давлении и заменяли на уксусную кислоту. Затем раствор нагревали до 85°C. Как только температура была достигнута добавляли 65 мл воды при энергичном перемешивании для достижения соотношения уксусная кислота/вода 94:6. После завершения добавления раствор снова нагревали до 85°C и в смесь вводили 2 вес.% затравки соединения D (1,126 г) в виде суспензии в 90/10 уксусной кислоты/воды.

Полученную суспензию выдерживали при 85°C перед охлаждением до 22°C в течение 5 часов. Суспензию выдерживали при 22°C в течение ≥ 2 ч., и затем фильтровали, и промывали 20 мл (5 л/кг) 90/10 уксусной кислоты/воды, затем 750 мл воды (15 л/кг). Осадок на фильтре высушивали с использованием вакуума и азота. Получено 52,53 г соединения D (где PG представляет собой Ac) с выходом 90%. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO) δ 11,74 (s, 1 H), 7,63 (d, J=8,50 Гц, 1 H), 7,15-7,36 (m, 4 H), 6,92 (d, J=8,29 Гц, 1 H), 5,67-5,81 (m, 2 H), 5,03-5,25 (m, 5 H), 4,04 (s, 2 H), 3,77-3,88 (m, 1 H), 3,37-3,49 (m, 3 H), 3,28-3,37 (m, 3 H), 2,66-2,82 (m, 2 H), 2,29-2,42 (m, 2 H), 2,01-2,13 (m, 2 H), 1,95-1,90 (m, 5 H), 1,77-1,85 (m, 3 H), 1,50-1,74 (m, 3 H), 1,24 (d, J=7,05 Гц, 3 H), 1,01 (d, J=6,84 Гц, 3 H). $^{13}\text{C ЯМР}$ (101 МГц, DMSO- d_6): δ 170,0, 166,4, 153,2, 141,8, 140,1, 139,5, 136,6, 135,4, 131,4, 130,0, 128,75, 126,7, 126,6, 120,8, 120,0, 117,6, 117,1, 116,0, 79,5, 77,2, 61,1, 59,6, 58,0, 42,3, 41,7, 39,5, 36,2, 31,8, 30,1, 29,0, 25,0, 21,1, 21,0, 18,8, 14,9, 8,1. **LRMS (ESI):** Рассч. для $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{Na}$: 691,2, обнаружено: 691,2.

[121] Синтез соединения F (где PG представляет собой Ac)

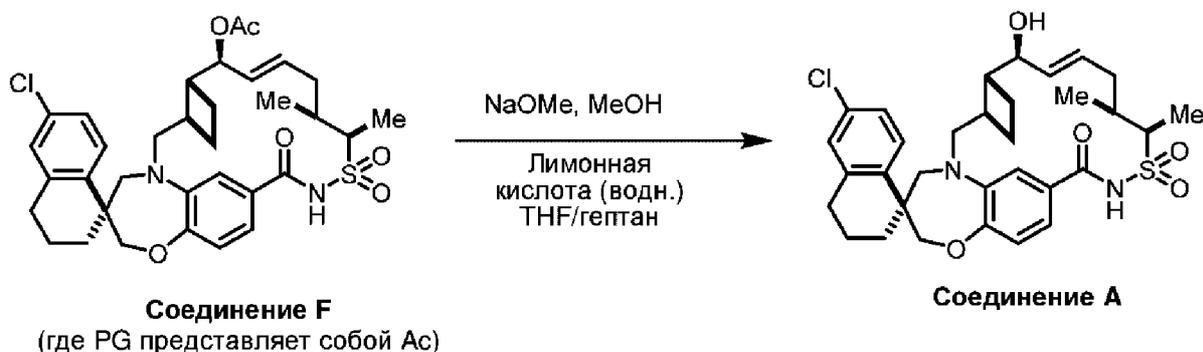


[122] **(1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R,E)-6-Хлор-11',12'-диметил-10',10'-диоксид-8'-оксо-3,4,8',9',12',13',16',16a',17',18',18a',19'-додекагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-16'-илацетат (соединение F, где PG представляет собой Ac).** В реактор объемом 20 л загружали соединение D (где PG представляет собой Ac) (200 г), затем толуол (3 л, 15 л/кг), и смесь нагревали с обратным холодильником, и подвергали азеотропному высушиванию с помощью ловушки Дина-Старка. Следует обратить внимание, что исходный диен поступал на стадию 2 способа в виде моногидрата, и важным являлось удаление воды и остаточных количеств растворителей посредством азеотропной перегонки. Затем диен разбавляли толуолом (10 л) до общего количества 50 л/кг. В реактор объемом 60 л загружали 30 л толуола (150 л/кг загружали по отношению к исходному соединению D (где PG представляет собой Ac)) и нагревали до 80°C. Начинали продувку азотом и реактор помещали под частичный вакуум (500 мм рт. ст.). В этих условиях из конденсатора должна наблюдаться конденсация толуола. Эти условия должны обеспечить эффективное удаление этилена из реакционного раствора. Четыре

эквивалентные порции катализатора M73-SIMes в количестве 1 мол. % каждая, готовят и откладывают (2,3 г каждая). Раствор соединения D (где PG представляет собой Ac) в толуоле непрерывно добавляли в реактор объемом 60 л в течение приблизительно 2 ч. В начале добавления субстрата одну порцию катализатора суспендировали в 50 мл (20 л/кг) толуола по отношению к катализатору и добавляли в реактор. Остальные три порции катализатора получали аналогичным образом и добавляли с интервалом в 30 минут. После завершения добавления субстрата реакционную смесь перемешивали при 80°C и частичном вакууме в течение >1 ч.

[123] Реакционную смесь охлаждали до 50°C, и гасили моновиниловым эфиром диэтиленгликоля, и перемешивали в течение >15 минут при 40-50°C. Затем партию концентрировали приблизительно до 4 л (20 л/кг) и переносили в чистый цилиндрический контейнер. Материал переносили в реактор объемом 5 л и загружали 200 вес.% поглотителя SiliaMet-Thiol (загрузка по отношению к соединению D). Смесь перемешивали при 40-50°C в течение > 12 часов, охлаждали и затем фильтровали для удаления поглотителя вместе с 3 промывками 400 мл раствора толуола для промывки (2 л/кг). Партию дополнительно концентрировали в реакторе объемом 5 л до общего объема приблизительно 2 л (10 л/кг). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 7,66 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,86 (bddd, J=14,3, 7,9, 4,5 Гц, 1H), 5,67 (dd, J=14,3, 8,9 Гц, 1H), 5,20 (dd, J=8,9, 3,7 Гц, 1H), 4,04 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,99 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,97 (bq, J=7,2 Гц, 1H), 3,73 (d, J=14,9 Гц, 1H), 3,56 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,18 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,04 (dd, J=14,9, 10,0 Гц, 1H), 2,78 (dt, J=16,4, 3,3 Гц, 1H), 2,69 (ddd, J=16,4, 10,6, 6,2 Гц, 1H), 2,37 (bqd, J=8,2, 3,6 Гц, 1H), 2,24 (bqui, J=8,2 Гц, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,97 (dt, J=14,2, 3,6 Гц, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,38 (ddd, J=14,2, 12,7, 3,9 Гц, 1H), 1,25 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,92 (d, J=6,8 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (150 МГц, DMSO) δ 169,2, 168,6, 151,2, 139,8, 139,6, 139,4, 135,5, 130,8, 129,6, 129,0, 128,1, 126,3, 125,3, 119,5, 118,0, 114,7, 79,7, 74,6, 59,8, 57,2, 55,6, 41,3, 40,8, 36,4, 32,8, 32,6, 29,5, 27,7, 26,2, 21,1, 18,9, 18,4, 15,1, 5,5. LRMS (ESI): Рассч. для C₃₄H₄₁ClN₂O₆S+Na: 663,2, обнаружено: 663,2.

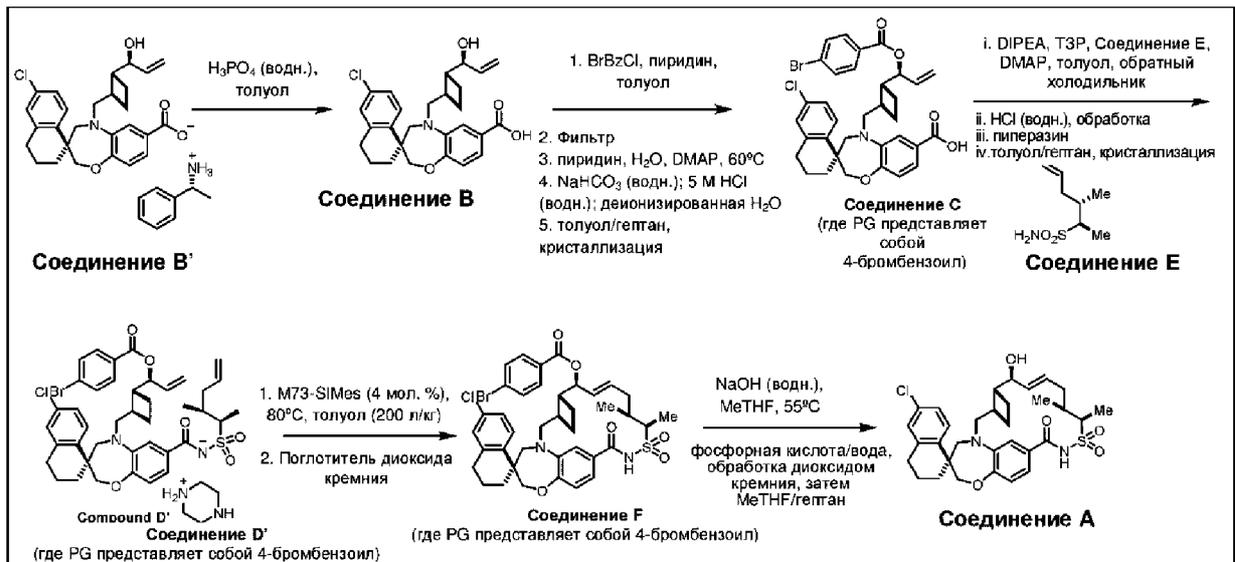
[124] Синтез соединения A



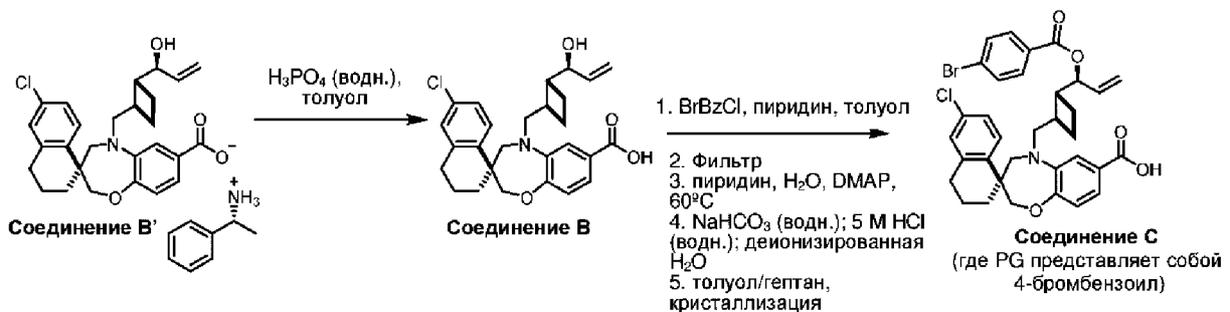
[125] (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R,E)-6-Хлор-16'-гидрокси-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-

[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'Н)-он-10',10'-диоксид (Соединение А). К 200 г раствора соединения F (где PG представляет собой Ac) в 10 л/кг MeOH загружали метоксид натрия (2 экв.) в метаноле, разбавляли 1 объемом MeOH (с последующей промывкой 1 об. MeOH) и перемешивали в течение >2 часов при 20°C. Партию нагревали до 40-50°C и добавляли 2 л (10 л/кг) толуола. Загружали 4 М лимонную кислоту (3,0 экв.), дополнительно разбавленную 4 объемами воды, и фазы энергично перемешивали при 40-50°C в течение >15 минут. Следует обратить внимание, что эффективное перемешивание и повышенная температура (40-50°C) необходимы для минимизации осаждения продукта в виде аморфного твердого вещества. Фазы разделяли при 40-50°C и любые твердые вещества на границе водного и органического слоев выдерживали вместе с органическим слоем. Органические слои разбавляли дополнительным 1 л (5 л/кг) MeOH и промывали дополнительными 5 объемами воды при 40-50°C в течение >15 минут. Фазы разделяли при 40-50°C и любые твердые вещества на границе водного и органического слоев выдерживали вместе с органическим слоем. Смесь энергично перемешивали в течение >5 мин. После обработки партию затем концентрировали приблизительно до 1 л (5 л/кг), прогоняли дополнительными 1,2 л (6 л/кг) раствора толуола и далее концентрировали до общего объема 1 л (5 л/кг) и разбавляли дополнительными 1,2 л (6 л/кг) раствора толуола. Затем эту смесь снова фильтровали через фильтр тонкой очистки для удаления солей (с последующей промывкой фильтра 400 мл (2 л/кг) толуола). Затем партию концентрировали приблизительно до 1 л (5 л/кг). Затем загружали тетрагидрофуран (1 л/кг), после чего загружали затравку. Затравочный слой выдерживался в течение >1 часа при 40-50°C и добавляли дополнительные 2 л/кг THF в течение 1 часа. Затем партию охлаждали до 20°C в течение по меньшей мере 2 часов. Добавляли гептан (6 л/кг) в течение >2 часов и смесь выдерживали в течение по меньшей мере 1 ч. Полученный осадок затем промывали 2 X 2 л/кг при соотношении гептан:THF, составляющем 2:1, и сушили до постоянного веса. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,85 (ddd, J=15,3, 8,4, 4,6 Гц, 1H), 5,72 (ddd, J=15,3, 8,1, 1,6 Гц, 1H), 4,28 (qd, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,07 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,84 (bd, J=14,8 Гц, 1H), 3,69 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,23 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=14,8, 9,6 Гц, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,44 (qd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 2,32 (quid, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,88 (bq, J=10,4 Гц, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,66 (qui, J=9,6 Гц, 1H), 1,47 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,39 (bt, J=12,8 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 166,5, 152,9, 140,9, 139,3, 138,8, 132,2, 132,1, 130,8, 129,6, 128,5, 126,7, 126,3, 120,9, 116,2, 115,2, 80,1, 73,3, 59,9, 58,2, 57,8, 43,6, 41,7, 37,1, 33,7, 33,6, 30,1, 28,3, 27,1, 19,2, 19,1, 15,3, 5,7. **LRMS (ESI):** Рассч. для C₃₂H₃₉ClN₂O₅S+Na: 621,2, обнаружено: 621,2.

[126] Пример 2. Образование соединения А с 4-бромбензоильной PG



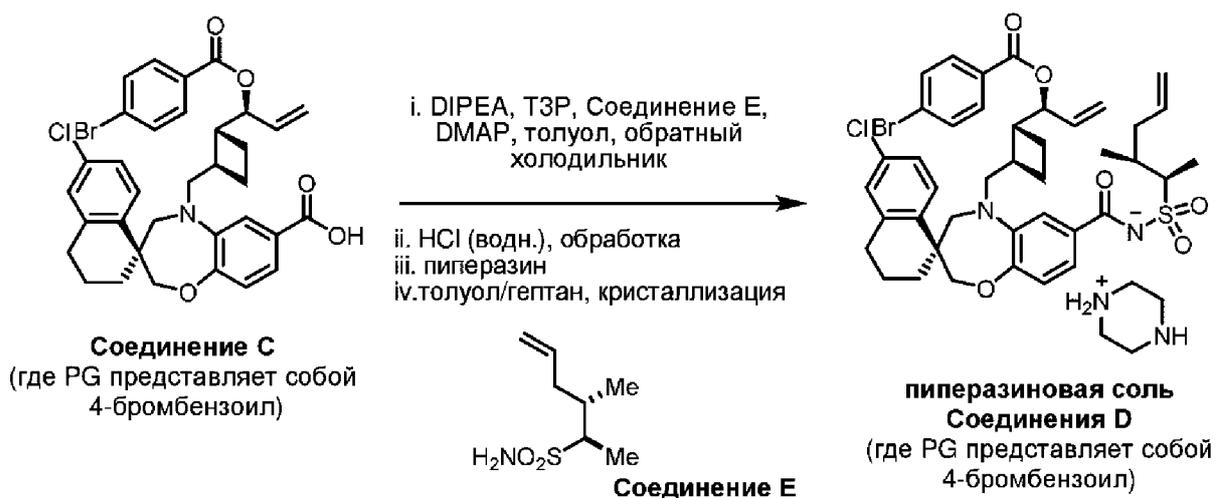
[127] *Синтез соединения С (где PG представляет собой 4-бромбензоил)*



[128] **(S)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1((4-Бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4,4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбоновая кислота (Соединение С, где PG представляет собой 4-бромбензоил).** В футерованный стеклом реактор с рубашкой объемом 5 л загружали 143 г соединения В' (243 ммоль), затем толуол (15 л/кг). В полученную суспензию загружали 1 М H_3PO_4 (водн.) (4 л/кг). Смесь перемешивали в течение 60 минут при 20°C , и затем перемешивание прекращали, и обеспечивали осаждение слоев. Нижний водный слой сливали и в толуольную смесь загружали деионизированную воду (5 л/кг). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 5 минут при 20°C , и затем перемешивание прекращали, и слои разделяли. Нижний слой сливали и в реактор загружали деионизированную воду (5 л/кг). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 5 минут, и затем перемешивание прекращали, и нижний слой сливали. Органическую смесь перегоняли до концентрации 5 л/кг. После подтверждения того, что количество H_2O составляет ≤ 500 ppm, смесь разбавляли толуолом (6,25 л/кг) и охлаждали до 25°C . Затем загружали 4-бромбензоилхлорид (3,0 экв., 146 г, 729 ммоль), затем смесь промывали толуолом. Затем загружали пиридин (10 экв., 2430 ммоль, 192 г) и смесь перемешивали при $25\text{-}30^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 12 часов. После подтверждения завершения реакции с помощью UPLC суспензию фильтровали для удаления бром-бензойного ангидрида и промывали толуолом. В раствор толуола загружали воду (10 л/кг), затем

DMAP (2,0 экв., 486 ммоль, 59 г) и пиридин (5,0 экв., 1215 ммоль, 96 г). Двухфазную смесь перемешивали при 60°C в течение по меньшей мере 7 часов. По истечении этого времени перемешивание прекращали и отбирали образец верхнего слоя для превращения. После подтверждения завершения гидролиза смесь охлаждали до 50°C и слои отделяли. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (5 л/кг) при 50°C. Слои разделяли и затем в толуол загружали 5 М HCl (водн.) (6 л/кг). Смесь перемешивали, и слои разделяли, и органический слой промывали последний раз деионизированной водой (5 л/кг). Слой толуола перегоняли до 4 л/кг и затем охлаждали до 20°C. Затем в смесь вводили затравку соединения С (где PG представляет собой 4-бромбензоил). Полученную суспензию выдерживали по меньшей мере 2 часа при 20°C, после чего добавляли 9 л/кг n-гептана. Суспензию охлаждали до 0°C, выдерживали в течение 2 часов и затем фильтровали и промывали толуолом/гептаном. Осадок продукта высушивали при 25-40°C. Выход выделенного вещества: 75%. 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): Рассч. для C₃₄H₃₃BrClNO₅+Na: 672,1, обнаружено: 672,1.

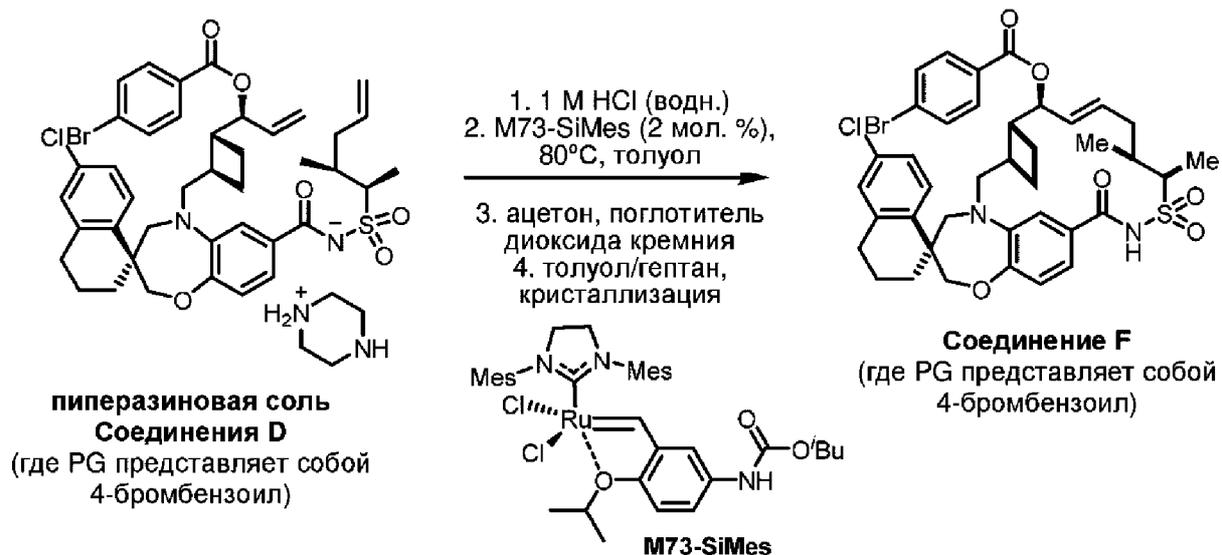
[129] *Синтез соединения D (где PG представляет собой 4-бромбензоил)*



[130] ((S)-5-(((1R,2R)-2-(((S)-1-((4-Бромбензоил)окси)аллил)циклобутил)метил)-6'-хлор-3',4',5-тетрагидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-карбонил))((2R,3S)-3-метилгекс-5-ен-2-ил)сульфонил)амид пиперазиновой соли

(Соединение D, пиперазиновая соль). В колбу загружали соединение C (PG представляет собой 4-бромбензоил (10 г, 85 вес.%, 13,2 ммоль)), толуол (50 мл) и DIPEA (6,0 мл, 3,5 экв.). К гомогенному раствору добавляли 50 вес.% ТЗР в толуоле (13,6 мл, 1,5 экв.), соединение E (2,6 г, 1,1 экв.) и DMAP (1,6 г, 1,0 экв.). Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили 1 М водн. HCl (50 мл), водный слой отделяли и органический слой промывали дважды 1 М водн. HCl (50 мл) и один раз водой (50 мл). Органический слой фильтровали через фильтр тонкой очистки, промывали толуолом (50 мл) и концентрировали приблизительно до 50 мл. В раствор толуола загружали пиперазин (1,14 г, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры и в смесь загружали затравку пиперазиновой соли соединения D. Суспензию перемешивали и в смесь загружали гептан (22 мл). После завершения добавления суспензию нагревали до 50°C и в смесь загружали дополнительное количество гептана (21 мл). Суспензию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и осадок дважды промывали раствором толуол/гептан в соотношении 1:1 (50 мл) и высушивали с получением пиперазиновой соли соединения D в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества (11,4 г, 85 вес.%, выход 82%): $^1\text{H ЯМР}$ (600 МГц, DMSO- d_6): δ 7,79 (d, 8,6 Гц, 2H), 7,67 (d, 8,6 Гц, 2H), 7,53 (d, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (d, 8,5 Гц, 1H), 7,31 (dd, 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,14 (dd, 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (d, 8,2 Гц, 1H), 5,86 (ddd, 17,2, 10,7, 6,4 Гц, 1H), 5,71 (ddt, 17,1, 10,2, 7,0 Гц, 1H), 5,41 (bt, 6,4 Гц, 1H), 5,27 (dt, 17,2, 1,4 Гц, 1H), 5,15 (dt, 10,7, 1,4 Гц, 1H), 5,00 (dq, 17,1, 1,5 Гц, 1H), 4,95 (ddt, 10,2, 2,4, 1,5 Гц, 1H), 3,95 (d, 12,0 Гц, 1H), 3,87 (d, 12,0 Гц, 1H), 3,38 (dd, 14,2, 8,0 Гц, 1H), 3,37 (qd, 7,1, 2,6 Гц, 1H), 3,30 (dd, 14,2, 5,5 Гц, 1H), 3,20 (d, 14,1 Гц, 1H), 3,15 (d, 14,1 Гц, 1H), 2,90 (s, 8H), 2,66 (bt, 6,4 Гц, 2H), 2,59 (td, 8,0, 5,5 Гц, 1H), 2,49 (qui, 8,0 Гц, 1H), 2,34 (sxttd, 7,0, 2,6 Гц, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (ddd, 13,5, 9,8, 4,0 Гц, 1H), 1,08 (d, 7,1 Гц, 3H), 0,94 (d, 7,0 Гц, 3H); $^{13}\text{C ЯМР}$ (150 МГц, DMOS- d_6): δ 169,8, 164,4, 150,9, 140,7, 139,6, 138,8, 137,3, 134,6, 134,4, 131,9, 131,0, 130,7, 129,4, 128,8, 128,2, 127,3, 125,9, 119,8, 119,5, 117,2, 116,4, 116,0, 78,7, 77,6, 61,2, 58,2, 57,2, 43,2, 42,3, 41,4, 40,0, 35,8, 31,4, 29,6, 28,5, 24,2, 20,2, 18,2, 14,5, 8,4; **LRMS (ESI):** Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{BrClN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{Na}$: 831,2, обнаружено: 831,2.

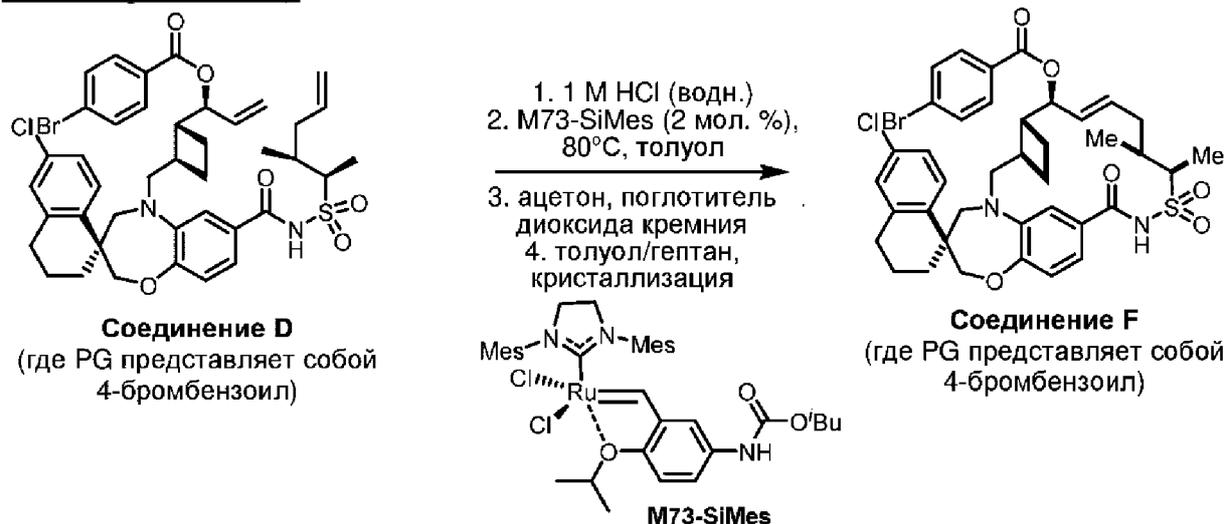
[131] Синтез соединения F (где PG представляет собой 4-бромбензоил)



[132] (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R,E)-16'-((4-Бромбензил)окси)-6-хлор-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H,11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[и][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазаиклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксид (Соединение F, где PG представляет собой 4-бромбензоил). В емкости с рубашкой перемешивали пиперазиновую соль соединения D (70 г) в толуоле (1,4 л, 20 л/кг) в присутствии водного 1 н. раствора HCl (0,35 л) при комнатной температуре в течение 1 часа. После отделения слоев органический слой промывали еще два раза 1 н. HCl (2×0,35 л, 10 л/кг) для полного удаления остатка пиперазина. Полученный органический слой дважды промывали деионизированной водой (2×0,35 л, 10 л/кг). Органический слой со свободной формой соединения D концентрировали в вакууме до получения объема 700 мл. Во второй емкости в смеси дихлорметана (0,35 л, 5 г/мл) и толуола (0,35 л, 5 г/мл) получали раствор катализатора M73-SiMes (1,287 г, 1,734 ммоль, 0,022 экв.). В третью большую емкость, оснащенную конденсатором, загружали толуол (2,80 л, 40 л/кг) и нагревали до 75-85°C (цель 80°C), затем устанавливали контролируемый вакуум до внутреннего давления 300-500 мм рт. ст. Раствор катализатора и толуольный раствор соединения D одновременно загружали в течение 60-90 минут в емкость с толуолом при 80°C под давлением 300-500 мм рт. ст. После завершения добавления раствор перемешивали в течение 1 часа перед отбором образца для превращения. После завершения реакции (контролируемой с помощью LC) партию подвергали воздействию давления до 1 атм с помощью потока азота и охлаждали до 45°C. Моновиниловый эфир диэтиленгликоля (256 мкл, 1,874 ммоль, 0,024 экв.) добавляли для гашения оставшегося активного катализатора. Через 1 час партию перегоняли под вакуумом приблизительно до 700 мл раствора толуола. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ацетоном (0,7 л, 10 л/кг) до получения раствора толуол/ацетон в соотношении 1:1. Затем в смесь загружали поглотитель Silia-MetS-Thiol (35,0 г) и суспензию при перемешивании нагревали до 50°C для поглощения металлического рутения. После 16 часов перемешивания партию фильтровали и отработанный диоксид кремния дважды промывали раствором толуол/ацетон в

соотношении 1:1 (2×0,63 л, 18 л/кг). Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали под вакуумом для уменьшения общего объема до приблизительно 700 мл. Партию выдерживали при температуре 45°C в течение 2 часов для стимулирования естественной затравки. В суспензию дозами добавляли гептан (0,28 л, 4 л/кг) при температуре 45°C в течение 3 часов, затем постепенно охлаждали до 20-25°C. Суспензию фильтровали под вакуумом и осадок дважды промывали раствором толуол:гептан в соотношении 2:1 (2×0,21 л, 6 л/кг). Твердое вещество высушивали под вакуумом при 40°C с получением соединения F, где PG представляет собой 4-бромбензоил, в виде белого твердого вещества (48,9 г, выход 80-85%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,97 (ddd, J=15,2, 9,1, 4,4 Гц, 1H), 5,73 (ddt, J=15,2, 8,2, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (dd, J=8,2, 4,8 Гц, 1H), 4,30 (qd, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,06 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=15,5, 3,2 Гц, 1H), 3,57 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,17 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=15,5, 9,1 Гц, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,67 (qd, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 2,46 (quid, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,69 (dq, J=10,6, 9,1 Гц, 1H), 1,45 (d, J=7,3 Гц, 3H), 1,38 (tt, J=13,2, 2,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,7 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 166,5, 164,8, 152,8, 140,8, 139,3, 138,7, 134,2, 132,2, 131,7, 131,1, 129,6, 129,4, 128,5, 127,9, 126,7, 126,4, 126,3, 120,9, 116,0, 115,7, 80,2, 75,9, 59,4, 58,1, 57,8, 41,7, 37,5, 33,7, 33,4, 30,1, 28,2, 26,6, 19,8, 19,0, 15,4, 5,9. LRMS (ESI): Рассч. для C₃₉H₄₂BrClN₂O₆S+Na: 803,1, обнаружено: 803,1.

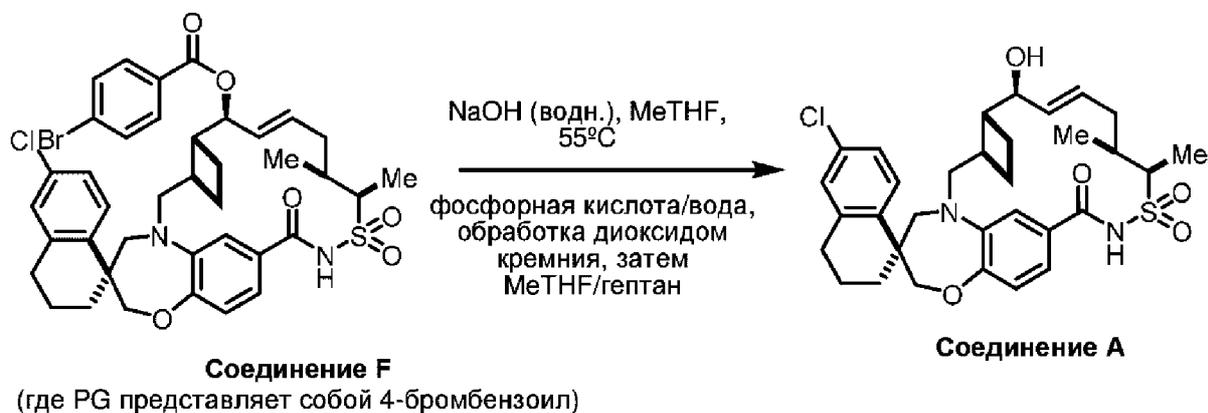
[133] Непрерывное производство: Синтез соединения F (где PG представляет собой 4-бромбензоил)



[134] (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R,E)-16'-((4-Бромбензил)окси)-6-хлор-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'Н,2Н,3'Н,11'Н-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'Н)-он-10',10'-диоксид Соединение F (где PG представляет собой 4-бромбензоил). Стадию 1 в двухступенчатом реакторе

непрерывного действия с механическим перемешиванием (CSTR) сообщали с двумя входными питающими линиями. Каждую из стадий 1 и 2 в CSTR соединяли продувочной линией с газообразным азотом. В оба CSTR загружали 50 мл раствора толуола, и в обоих CSTR настраивали внутреннюю температуру 90-95°C. Оба CSTR оснащали конденсатором, охлаждаемым на 1°C. Стадии 1 и 2 в CSTR соединяли вместе с помощью третьего насоса, настроенного на скорость потока 1,0 мл/мин. Осуществляли соединение стадии 2 в CSTR с емкостью для сбора неочищенного вещества с помощью четвертого насоса, настроенного на скорость потока 1,0 мл/мин. Соединение D в виде свободной формы (2,11 г, полученное в результате расщепления 2,46 г пиперазиновой соли), растворяли в толуоле (100 мл, 40 л/кг) (питающая линия 1), закачивали в CSTR 1 со скоростью потока 0,50 мл/мин. с помощью перистальтического насоса 1. Катализатор M73-SiMes (40,7 мг, 2,0 мол. %), растворенный в толуоле (100 мл) (питающая линия 2), закачивали в CSTR 1 со скоростью потока 0,50 мл/мин. с помощью перистальтического насоса 2. Прокачивание обеих питающих линий осуществляли одновременно. Емкости с реагентами для питающих линий 1 и 2 хранили при 25°C при подаче газообразного азота. После прокачивания реакционных потоков раствор, поступающий в емкость для сбора, собирали по фракциям каждые 35 минут в течение 3,33 часа технологического времени. После прокачивания в течение 140 минут фракции анализировали посредством жидкостной хроматографии (LC) для оценки превращения. Результаты. Чистота, измеренная с помощью LC (PenumBrBz)=86,18%. Чистота, измеренная с помощью LC (RCMPRE)=2,32%.

[135] Синтез соединения A

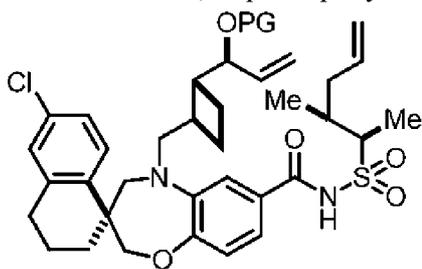


[136] (1S,11'R,12'S,16'S,16a'R,18a'R,E)-6-Хлор-16'-гидрокси-11',12'-диметил-3,4,12',13',16',16a',17',18',18a',19'-декагидро-1'H,2H,3'H, 11'H-спиро[нафталин-1,2'-[5,7]этенциклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1]тиа[2,7]диазациклогексадецин]-8'(9'H)-он-10',10'-диоксид (Соединение A). В реактор со стеклянной рубашкой объемом 2 л загружали соединение F (PG представлял собой 4-бромбензоил (60 г, 76,7 ммоль)), затем 600 мл 2-МеТНФ (10 л/кг). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. В реактор при перемешивании загружали 5 М NaOH (92,05 мл, 6 экв.). Реакцию перемешивали при 55°C в течение 5 часов. В реакционную смесь загружали 1200 мл 2МеТНФ (20 л/кг), затем 276 мл (4,6 л/кг, 9 экв.) 2,5 М Н₃Р₄ при 50°C и перемешивали

при 50°C в течение 10 минут. Водную фазу удаляли после разделения фаз. Затем в реактор, содержащий органическую фазу, загружали 300 мл воды (5 л/кг) при 50°C и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 минут. Водную фазу удаляли после разделения фаз. Промывку водой повторяли еще раз. Затем добавляли 100 вес./вес.% SiliaMet-Thiol и смесь перемешивали при 20-45°C в течение 18 часов. Затем смесь фильтровали и промывали с помощью 2-МеТНФ. Затем партию концентрировали при пониженном давлении до 9 л/кг (540 мл) партии. Партию охлаждали до 45°C и выдерживали в течение 1 часа для стимулирования естественной затравки. Затем полученную суспензию охлаждали до 20°C и в реактор загружали 450 мл гептана (7,5 л/кг). После добавления суспензию перемешивали при 20°C в течение одного часа. После фильтрования и промывки смесью 2-МеТНФ/гептан в соотношении 1/1 получали белое кристаллическое твердое вещество (соединение А). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,85 (ddd, J=15,3, 8,4, 4,6 Гц, 1H), 5,72 (ddd, J=15,3, 8,1, 1,6 Гц, 1H), 4,28 (qd, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,07 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,84 (bd, J=14,8 Гц, 1H), 3,69 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,23 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=14,8, 9,6 Гц, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,44 (qd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 2,32 (quid, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,88 (bq, J=10,4 Гц, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,66 (qui, J=9,6 Гц, 1H), 1,47 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,39 (bt, J=12,8 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 166,5, 152,9, 140,9, 139,3, 138,8, 132,2, 132,1, 130,8, 129,6, 128,5, 126,7, 126,3, 120,9, 116,2, 115,2, 80,1, 73,3, 59,9, 58,2, 57,8, 43,6, 41,7, 37,1, 33,7, 33,6, 30,1, 28,3, 27,1, 19,2, 19,1, 15,3, 5,7. LRMS (ESI): Рассч. для C₃₂H₃₉ClN₂O₅S+Na: 621,2, обнаружено: 621,2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой соединения D:



(D), или его соль или сольват, где PG представляет собой защитную группу для спиртовой группы.

2. Соединение по п. 1, где PG представляет собой эфир, силиловый эфир, ацеталь, или кеталь, или ацил.

3. Соединение по п. 2, где PG представляет собой ацил.

4. Соединение по п. 3, где ацил представляет собой ацетил, пивалоил, бензоил (Bz), 4-бромбензоил (Br-Bz), 4-хлорбензоил, 4-йодбензоил, 4-фторбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил.

5. Соединение по п. 4, где PG представляет собой ацетил.

6. Соединение по п. 4, где PG представляет собой пивалоил.

7. Соединение по п. 4, где PG представляет собой бензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил.

8. Соединение по п. 7, где PG представляет собой 4-бромбензоил.

9. Соединение по п. 2, где PG представляет собой эфир.

10. Соединение по п. 9, где эфир представляет собой метокси, этокси, пропокси, бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), 2-метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), этоксиэтилацеталь (EE), метоксипропиловый эфир (MOP), бензилоксиметилацеталь (BOM), бензиловый эфир (Bn), 4-метоксибензиловый эфир (PMB) или 2-нафтилметиловый эфир (Nap).

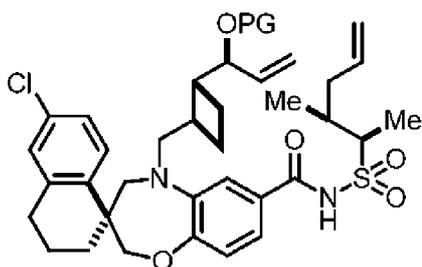
11. Соединение по п. 2, где PG представляет собой ацеталь или кеталь.

12. Соединение по п. 11, где PG представляет собой тетрагидропиранилацеталь (THP).

13. Соединение по п. 2, где PG представляет собой силиловый эфир.

14. Соединение по п. 13, где PG представляет собой триэтилсилиловый эфир (TES), триизопропилсилиловый эфир (TIPS), триметилсилиловый эфир (TMS), *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир (TBS) или *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир (TBDPS).

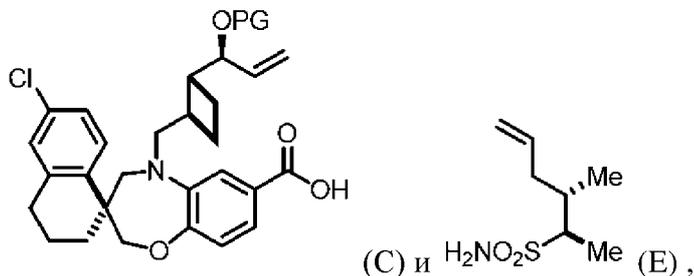
15. Способ синтеза соединения D или его соли или сольвата:



(D);

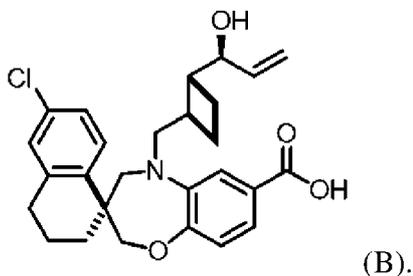
включающий:

смешивание соединения С, активирующего средства, основания на основе амина и соединения Е в присутствии растворителя с образованием соединения D или его соли или сольвата:



где PG представляет собой защитную группу для спиртовой группы.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий синтезирование соединения С посредством смешивания соединения В и реагента для введения защитной группы с образованием соединения С:



17. Способ по п. 16, где соединение В и реагент для введения защитной группы смешивают с основанием.

18. Способ по п. 17, где основание предусматривает пиридин, триэтиламин, триэтиламин, анилин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO), NaNH , KN , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 или их комбинацию.

19. Способ по п. 18, где основание предусматривает пиридин, триэтиламин или их комбинацию.

20. Способ по любому из пп. 15-19, где PG представляет собой эфир, силиловый эфир, ацеталь, или кеталь, или ацил.

21. Способ по п. 20, где PG представляет собой ацил.

22. Способ по п. 21, где ацил представляет собой ацетил, пивалоил, бензоил (Bz), 4-бромбензоил (Br-Bz), 4-хлорбензоил, 4-йодбензоил, 4-фторбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил.

23. Способ по п. 22, где PG представляет собой ацетил.

24. Способ по п. 23, где PG представляет собой пивалоил.

25. Способ по п. 22, где PG представляет собой бензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил или 2-нафтоил.

26. Способ по п. 25, где PG представляет собой 4-бромбензоил.

27. Способ по п. 20, где PG представляет собой эфир.

28. Способ по п. 27, где эфир представляет собой метокси, этокси, пропокси, бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), 2-метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), этоксиэтилацеталь (EE), метоксипропиловый эфир (MOP), бензилоксиметилацеталь (BOM), бензиловый эфир (Bn), 4-метоксибензиловый эфир (PMB) или 2-нафтилметиловый эфир (Nap).

29. Способ по п. 20, где PG представляет собой ацеталь или кеталь.

30. Способ по п. 29, где PG представляет собой тетрагидропиранилацеталь (THP).

31. Способ по п. 20, где PG представляет собой силиловый эфир.

32. Способ по п. 31, где PG представляет собой триэтилсилиловый эфир (TES), триизопропилсилиловый эфир (TIPS), триметилсилиловый эфир (TMS), *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир (TBS) или *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир (TBDPS).

33. Способ по любому из пп. 16-32, где PG представляет собой ацетил, и синтезирование соединения С включает смешивание соединения В, уксусного ангидрида, триэтиламина и 4-диметиламинопиридина (DMAP) в отсутствие растворителя.

34. Способ по любому из пп. 16-32, где PG представляет собой 4-бромбензоил, и синтезирование соединения С включает смешивание соединения В, хлорида 4-бромбензоила и пиридина в растворителе.

35. Способ по п. 34, где растворитель включает тетрагидрофуран ("THF"), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметиловый эфир, *трет*-бутилметиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан, дихлорметан, 1,2-дихлорэтилен или их комбинацию.

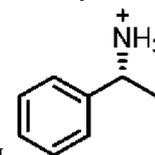
36. Способ по любому из пп. 15-35, где смешивание соединения В и реагента для введения защитной группы осуществляют в течение от 30 минут до 48 часов.

37. Способ по п. 36, где смешивание осуществляют в течение 1,5 часов.

38. Способ по любому из пп. 16-37, где смешивание соединения В и реагента для введения защитной группы осуществляют при температуре от 0°C до 40°C.

39. Способ по любому из пп. 15-38, где соединение В перед смешиванием с реагентом для введения защитной группы получают в форме свободной кислоты (соединение В в форме свободной кислоты) из солевой формы (соль соединения В).

40. Способ по п. 39, где соль соединения В представляет собой аммониевую соль.



41. Способ по п. 40, где соль соединения В предусматривает катион

42. Способ по любому из пп. 39-41, где соединение В в форме свободной кислоты получают посредством смешивания соли соединения В и фосфорной кислоты в растворителе с образованием соединения В в форме свободной кислоты.

43. Способ по п. 42, где растворитель предусматривает 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF) или толуол.

44. Способ по любому из пп. 15-43, где активирующее средство предусматривает

ангидрид кислоты, хлорангидридное средство, карбодиимидное средство, урониевое средство, аминиевое средство, фосфониевое средство или их комбинацию.

45. Способ по п. 44, где активирующее средство представляет собой SOCl_2 , оксалилхлорид, ангидрид пропанфосфоновой кислоты или их комбинацию.

46. Способ по любому из пп. 15-45, где основание на основе амина для смешивания соединения С и соединения Е предусматривает пиридин, триметиламин, триэтиламин, анилин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазацикло[2.2.2]октан (DABCO) или их комбинацию.

47. Способ по п. 46, где основание на основе амина предусматривает диизопропилэтиламин, триэтиламин или их комбинацию.

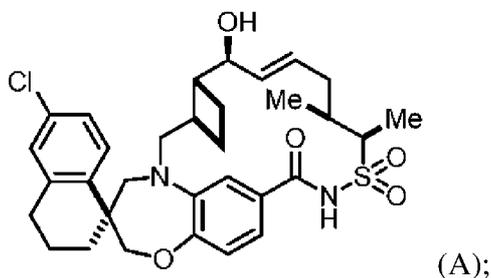
48. Способ по любому из пп. 15-47, где соединение Е и соединение С присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1,5:1, соединение С:соединение Е.

49. Способ по любому из пп. 15-48, где смешивание соединения С, соединения Е, активирующего средства и основания на основе амина осуществляют в растворителе.

50. Способ по п. 49, где растворитель предусматривает тетрагидрофуран ("THF"), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилэфир, *трет*-бутилметилэфир, дихлорметан, дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан, толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан, N,N'-диметилформамид, N,N'-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон или их комбинацию.

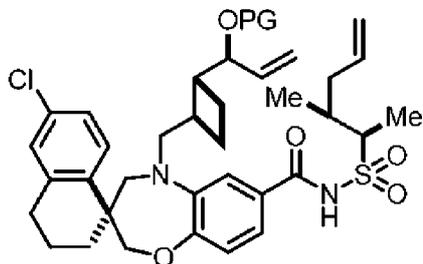
51. Способ по п. 50, где растворитель предусматривает толуол.

52. Способ синтеза соединения А или его соли или сольвата:

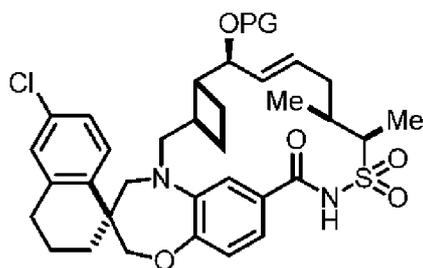


включающий:

смешивание металлоорганического катализатора и соединения D:



образованием соединения F:



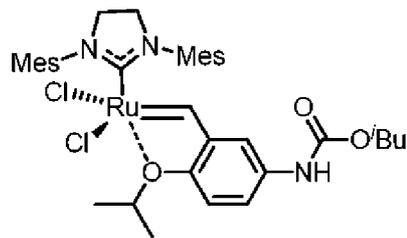
удаление защитной группы из соединения F с образованием соединения A.

53. Способ по п. 52, где соединение D синтезируют с помощью способа по любому из пп. 15-51.

54. Способ по п. 52 или п. 53, где металлоорганический катализатор предусматривает молибден или рутений.

55. Способ по любому из пп. 52-54, где металлоорганический катализатор предусматривает катализатор Граббса 1-го поколения, катализатор Граббса 2-го поколения, катализатор Граббса 3-го поколения, катализатор Ховейды-Граббса 1-го поколения, катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения или их комбинацию.

56. Способ по любому из пп. 52-55, где металлоорганический катализатор



представляет собой

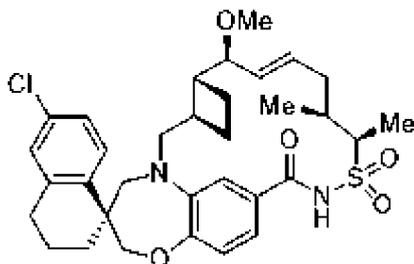
57. Способ по любому из пп. 52-56, где растворитель предусматривает неполярный органический растворитель.

58. Способ по п. 57, где растворитель представляет собой толуол, гексан, гептан, 1,4-диоксан или их комбинацию.

59. Способ по любому из пп. 52-58, где смешивание соединения D и металлоорганического катализатора осуществляют при температуре от приблизительно 50°C до приблизительно 115°C.

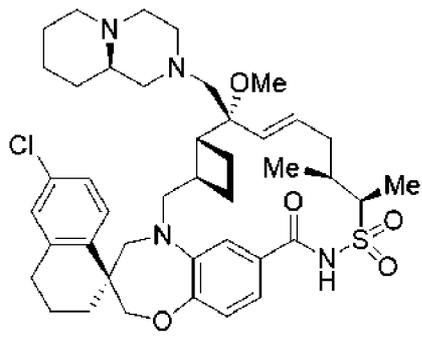
60. Способ по п. 59, где смешивание соединения D и металлоорганического катализатора осуществляют при температуре приблизительно 80°C.

61. Способ по любому из пп. 52-60, где соединение A применяют для синтеза соединения A1 или его соли или сольвата,



(A1).

62. Способ по любому из пп. 52-60, где соединение A применяют для синтеза соединения A2 или его соли или сольвата,



(A2).

По доверенности