

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293201 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.03

(22) Дата подачи заявки
2021.05.04

(51) Int. Cl. C07D 249/18 (2006.01)
C07C 69/16 (2006.01)
C07C 69/78 (2006.01)
C07C 309/23 (2006.01)
C07D 513/08 (2006.01)
C07D 513/10 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ВИНИЛЦИКЛОБУТИЛЬНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 63/020,877

(32) 2020.05.06

(33) US

(86) PCT/US2021/030548

(87) WO 2021/226009 2021.11.11

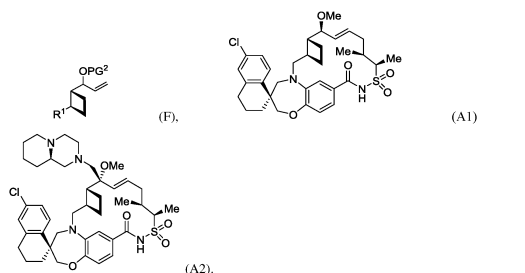
(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Смит Остин Г., Корбетт Майкл Т.,
Ланжилль Нил Фред, Боком Кайл Д.,
Дорнан Питер К., Ст-Пьер Габриелль,
Русен Филип К., Цуй Шен, Профета
Роберто (US)

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

(57) В изобретении предложены способы синтеза промежуточных соединений, применимых в получении ингибиторов Mcl-1. В частности, в данном документе предложены способы синтеза соединения (F) или его соли, где R^1 и OPG^2 являются такими, как описано в данном документе. Соединение (F) может быть применимо в синтезе соединения (A1) или его соли или сольвата и соединения (A2) или его соли или сольвата.



A1

202293201

202293201

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576264EA/022

СИНТЕЗ ВИНИЛЦИКЛОБУТИЛЬНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

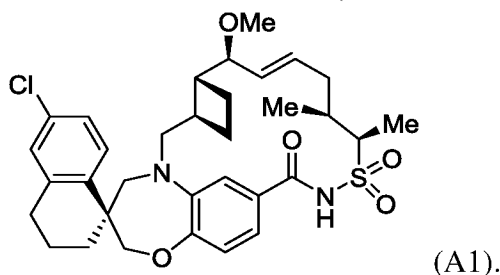
[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/020877, поданной 6 мая 2020 года, которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

Область техники, к которой относится изобретение

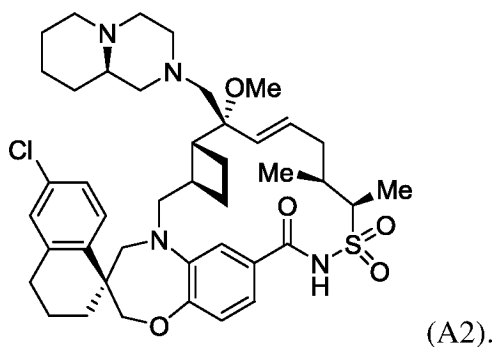
[0002] Настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям и способам синтеза промежуточных соединений, применяемых в синтезе (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A1; AMG 176), его соли или сольвата и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A2; AMG 397), его соли или сольвата. Такие соединения являются ингибиторами белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1).

Описание известного уровня техники

[0003] Соединение (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-диметил-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[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),



[0004] Соединение (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксид (соединение A2) применимо в качестве ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1),



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

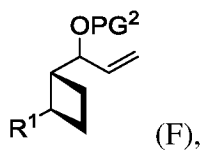
[0006] Mcl-1 является представителем семейства Bcl-2 белков. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является стадией при запуске апоптоза. Антиапоптотические представители семейства Bcl-2 (такие как Bcl-2, Bcl-XL и Mcl-1) блокируют активность BAX и BAK. Другие белки (такие как BID, BIM, BIK и BAD) проявляют дополнительные регуляторные функции. Исследования показали, что ингибиторы Mcl-1 могут быть пригодными для лечения видов рака. Mcl-1 сверхэкспрессируется при многочисленных видах рака.

[0007] В патенте США № 9562061, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A1 в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные способы синтеза, которые приводят к большему выходу и чистоте соединения A1, особенно для коммерческого производства соединения A1.

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

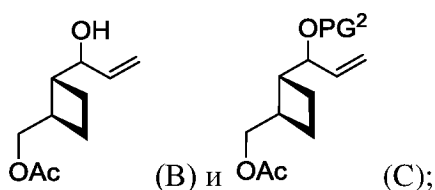
Сущность изобретения

[0009] В данном документе предусмотрены способы синтеза соединения F или его соли,

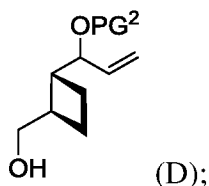


где OPG^2 представляет собой защитную группу для вторичной спиртовой группы, а R^1 представляет собой защищенный альдегид, включающие (а) введение защитной группы для вторичной спиртовой группы соединения В или его соли путем осуществления

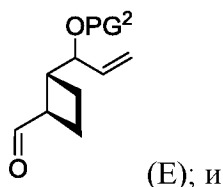
реакции соединения В или его соли с помощью реагента для введения защитной группы для спиртовой группы с образованием соединения С или его соли,



(b) удаление ацетильной группы соединения С с образованием первичного спирта, представляющего собой соединение D или его соль,



(c) обеспечение окисления первичной спиртовой группы соединения D или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение E или его соль,



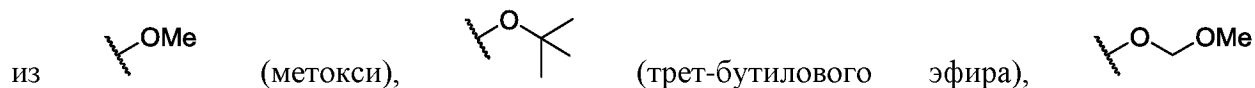
(d) введение защитной группы для альдегидной группы соединения E или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение F или его соль, с защитной группой.

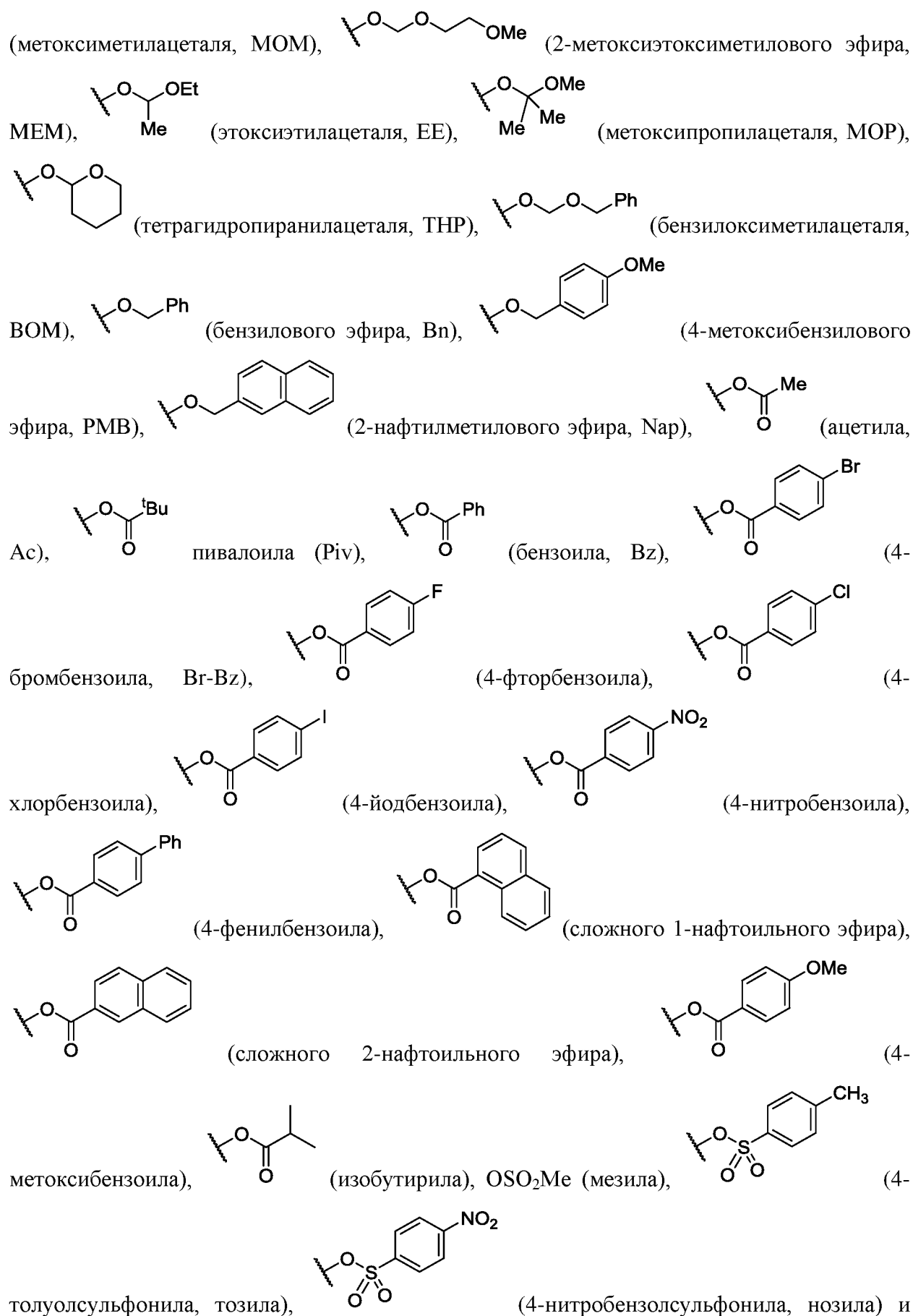
[0010] В различных вариантах осуществления OPG^2 предусматривает ацильную защитную группу, эфирную защитную группу, ацетальную или кетальную защитную группу, сульфонильную защитную группу и силилэфирную защитную группу. В некоторых случаях ацильная защитная группа выбрана из группы, состоящей из ацетила, пивалоила, бензоила, 4-бромбензоила, 4-хлорбензоила, 4-йодбензоила, 4-фторбензоила, 4-нитробензоила, 4-фенилбензоила, 1-нафтоила, 2-нафтоила, 4-метоксибензоила и изобутирила. В некоторых случаях ацильная защитная группа представляет собой 4-бромбензоил.

[0011] В различных вариантах осуществления реагент для введения защитной группы для спиртовой группы на стадии (a) представляет собой ацилхлорид или ацилангидрид.

[0012] В различных вариантах осуществления соединение В и реагент для введения защитной группы для спиртовой группы присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:2. В некоторых случаях молярное соотношение соединения В и реагента для введения защитной группы для спиртовой группы составляет 1:1,3.

[0013] В различных вариантах осуществления OPG^2 выбрана из группы, состоящей





(триизопропилсилилового эфира, TIPS), OSiMe_3 (триметилсилилового эфира, TMS), OSiMe_2tBu (*трет*-бутилдиметилсилилового эфира, TBS) и OSiPh_2tBu (*трет*-бутилдифенилсилилового эфира, TBDPS).

[0014] В различных вариантах осуществления стадия (а) предусматривает смешивание соединения В или его соли, реагента для введения защитной группы для спиртовой группы и нуклеофильного катализатора. В различных вариантах осуществления нуклеофильный катализатор предусматривает пиридин, 4-диметиламинопиридин или их комбинацию. В различных вариантах осуществления соединение В и нуклеофильный катализатор присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:5. В некоторых случаях молярное соотношение соединения В и нуклеофильного катализатора составляет 1:2.

[0015] В различных вариантах осуществления стадия (а) протекает в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, ацетонитрила, диметилформамида (DMF), метилизобутилкетона (MIBK), 2-бутанона, ацетона, изопропилацетата (IPAc), этилацетата и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE), циклопентилметилового эфира (CPME) и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель представляет собой толуол, THF, DCM или их комбинацию.

[0016] В различных вариантах осуществления стадия (а) протекает при температуре, составляющей от 20°C до 100°C. В некоторых случаях стадия (а) протекает при температуре, составляющей 60°C.

[0017] В различных вариантах осуществления удаление ацетильной защитной группы на стадии (b) предусматривает смешивание соединения С или его соли со средством для удаления защитной группы.

[0018] В различных вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает ацетилхлорид, фермент, кислоту, основание, гидрид металла или их комбинацию.

[0019] В различных вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает ацетилхлорид и спирт. В различных вариантах осуществления спирт выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола и их комбинации. В некоторых случаях спирт представляет собой метанол. В различных вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой метоксид магния. В различных вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой фермент, выбранный из группы, состоящей из гидролазы сложных эфиров, липазы и их комбинации. В различных

вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинации. В различных вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой гидрид циркония.

[0020] В различных вариантах осуществления соединение С и средство для удаления защитной группы присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:0,2 до 1:2. В некоторых случаях молярное соотношение соединения С и средства для удаления защитной группы составляет 1:0,5.

[0021] В различных вариантах осуществления стадия (b) протекает при температуре, составляющей от -15°C до 25°C . В некоторых случаях стадия (b) протекает при температуре, составляющей 10°C .

[0022] В различных вариантах осуществления обеспечение окисления на стадии (c) предусматривает смешивание соединения D или его соли или сольвата и окисляющего средства с органическим растворителем и необязательно водой.

[0023] В различных вариантах осуществления окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из смеси оксалилхлорид/DMSO, хлорной извести, смеси SO_3 /пиридин, йодбензолдиацетата и любой их комбинации. В некоторых случаях окисляющее средство представляет собой йодбензолдиацетат.

[0024] В различных вариантах осуществления соединение D и окисляющее средство присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,1 до 1:2. В некоторых случаях молярное соотношение соединения D и окисляющего средства составляет 1:1,1.

[0025] В различных вариантах осуществления обеспечение окисления дополнительно предусматривает смешивание соединения D и окисляющего реагента с катализатором окисления. В различных вариантах осуществления катализатор окисления выбран из группы, состоящей из 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданила (TEMPO), смеси тетрапропиламмония перрутенат (TPAP)/N-метилморфолин-N-оксид (NMO), смеси Cu/9-азабицикло[3.3.1]нонан-N-оксил (ABNO), смеси Fe/ABNO и их комбинации. В некоторых случаях катализатор окисления представляет собой TEMPO.

[0026] В различных вариантах осуществления соединение D и катализатор окисления присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:0,01 до 1:1. В некоторых случаях молярное соотношение соединения D и катализатора окисления составляет 1:0,04.

[0027] В различных вариантах осуществления органический растворитель (на стадии (c)) выбран из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, метилизобутилкетона (MIBK), 2-бутанона, ацетона, изопропилацетата, этилацетата и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана,

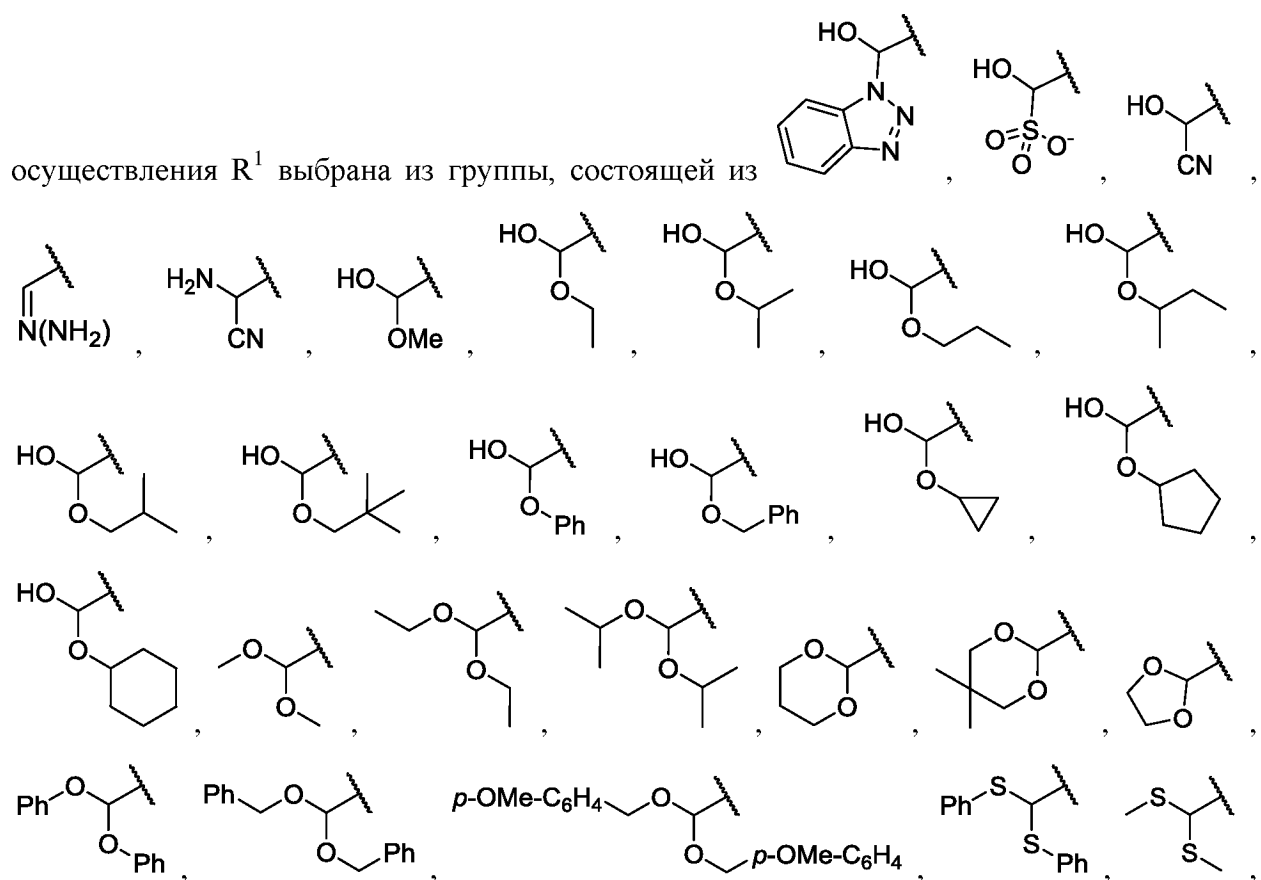
дихлорметана (DCM), тетрахлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-МеTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE), циклопентилметилового эфира (CPME) и их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель представляет собой толуол.

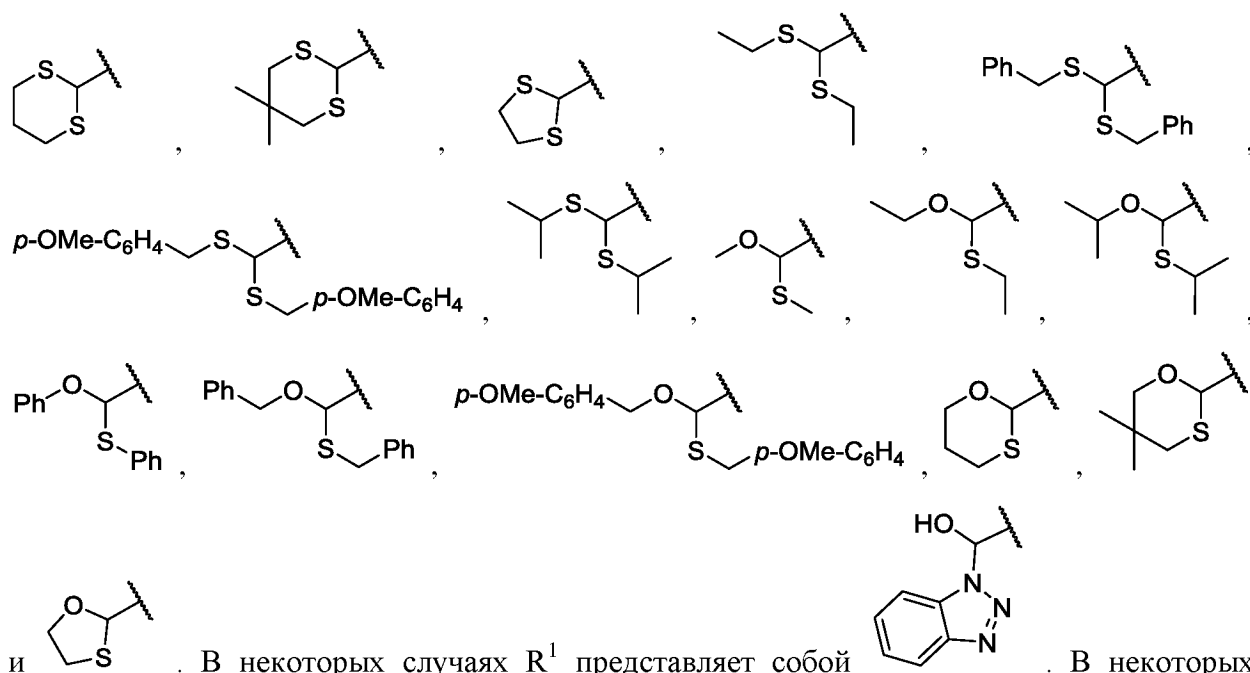
[0028] В различных вариантах осуществления стадия (с) протекает в присутствии воды. В различных вариантах осуществления соединения D и вода присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:2. В некоторых случаях молярное соотношение соединения D и воды составляет 1:1,1.

[0029] В различных вариантах осуществления стадия (с) протекает при температуре, составляющей от 5°C до 45°C. В некоторых случаях стадия (с) протекает при температуре, составляющей 20°C.

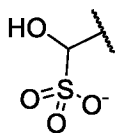
[0030] В различных вариантах осуществления введение защитной группы для альдегидной группы соединения E или его соли на стадии (d) предусматривает смешивание соединения E или его соли и реагента для введения защитной группы для альдегидной группы с растворителем.

[0031] В различных вариантах осуществления реагент для введения защитной группы для альдегидной группы выбран из группы, состоящей из бензотриазола, бисульфитной соли, цианидной соли, цианистого водорода, тиола или дитиола, спирта или двухатомного спирта, гидразина, аммиака и их комбинации. В различных вариантах





и . В некоторых случаях R¹ представляет собой . В некоторых



случаях R^1 представляет собой

[0032] В различных вариантах осуществления соединение Е и реагент для введения защитной группы для альдегидной группы присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:1,5. В некоторых случаях молярное соотношение соединения Е и реагента для введения защитной группы для альдегидной группы составляет 1:1.

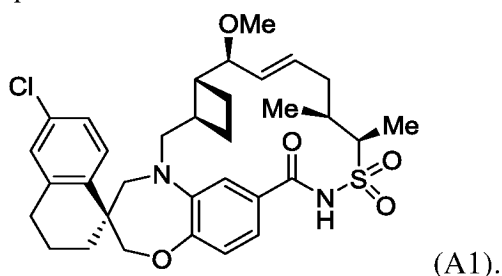
[0033] В различных вариантах осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, гептана, ацетонитрила, воды, метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и их комбинации. В различных вариантах осуществления растворитель на стадии (d) выбран из группы, состоящей из смеси толуол/гептан, смеси ацетонитрил/вода и метил-трет-бутилового эфира (MTBE). В некоторых случаях растворитель представляет собой смесь толуол/гептан. В некоторых случаях толуол и гептан присутствуют в растворителе в объемном соотношении, составляющем 4:7.

[0034] В различных вариантах осуществления стадия (d) протекает при температуре, составляющей от 20°C до 50°C.

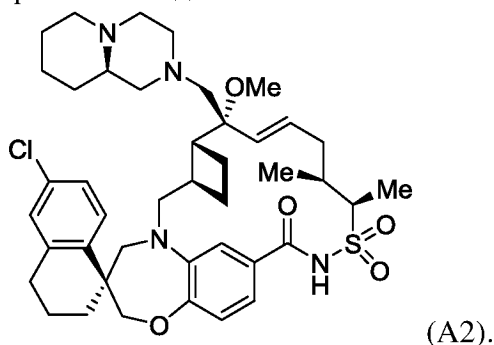
[0035] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают (е) обеспечение кристаллизации соединения F.

[0036] В различных вариантах осуществления обеспечение кристаллизации предусматривает смешивание соединения F с обеспечивающим кристаллизацию растворителем с образованием кристаллического соединения F. В различных вариантах осуществления обеспечивающий кристаллизацию растворитель предусматривает гептан, толуол, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), циклопентилметилловый эфир (СРМЕ), метилизобутилкетон (МИБК), ацетонитрил, изопропиловый спирт, изопропилацетат, воду или их комбинацию.

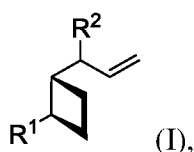
[0037] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают синтезирование соединения A1 или его соли или сольвата с применением соединения F,



[0038] В различных вариантах осуществления способы дополнительно включают синтезирование соединения A2 или его соли или сольвата с применением соединения F,



[0039] В данном документе дополнительно предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I),

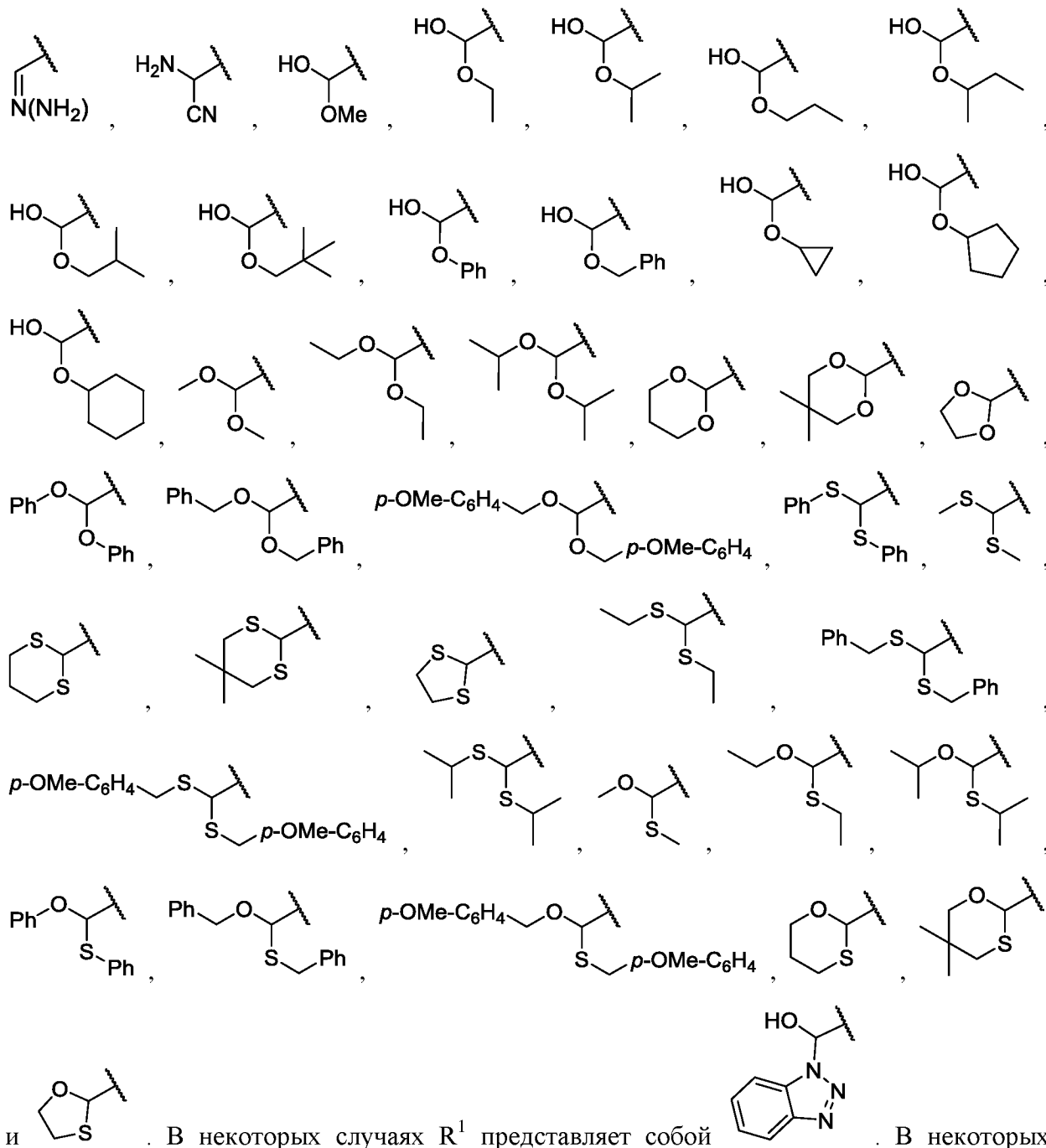
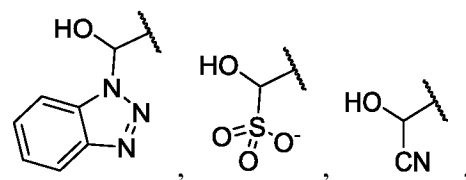


где R^1 представляет собой ,  или защищенную альдегидную группу; R^2 представляет собой OH или OPG^2 ; и OPG^2 представляет собой защитную группу для вторичной спиртовой группы, при условии, что если R^2 представляет собой OH, то R^1

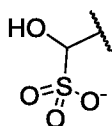
представляет собой .

[0040] В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой . В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой . В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой защищенную альдегидную группу. В

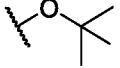
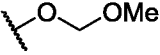
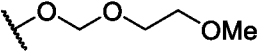
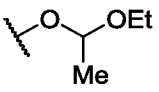
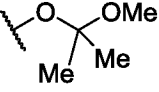
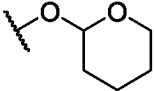
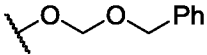
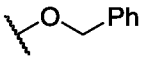
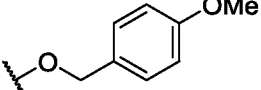
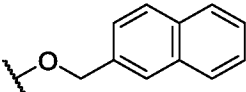
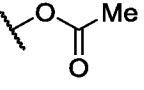
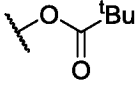
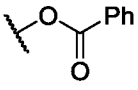
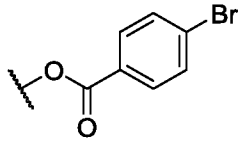
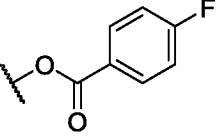
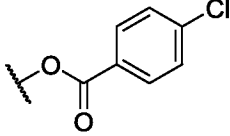
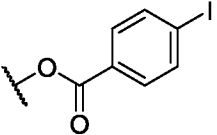
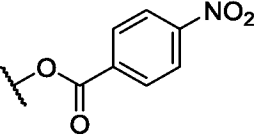
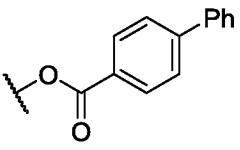
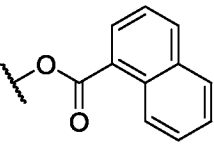
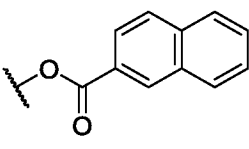
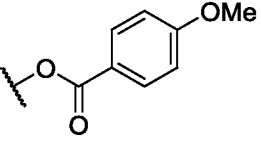
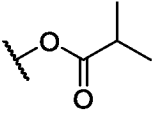
некоторых случаях R^1 выбрана из группы, состоящей из



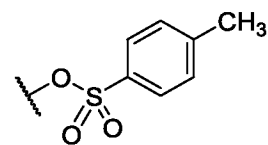
случаях R^1 представляет собой



[0041] В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой ОН. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой OPG^2 . В различных вариантах осуществления OPG^2 выбрана из группы, состоящей из эфира, ацеталя или кеталя, ацила, сульфонила и силилового эфира. В некоторых случаях OPG^2 выбрана из группы,

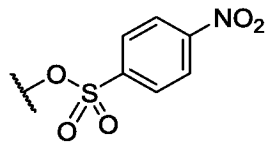
состоящей из  (метокси),  (трет-бутилового эфира),  (метоксиметилацетала, MOM),  (2-метоксиэтоксиметилового эфира, MEM),  (этоксипропилацетала, EE),  (метоксипропилацетала, MOP),  (тетрагидропиранилацетала, THP),  (бензилоксиметилацетала, BOM),  (бензилового эфира, Bn),  (4-метоксибензилового эфира, PMB),  (2-нафтилметилового эфира, Nap),  (ацетила, Ac),  (пивалоила, Piv),  (бензоила, Bz),  (4-бромбензоила, Br-Bz),  (4-фторбензоила),  (4-хлорбензоила),  (4-йодбензоила),  (4-нитробензоила),  (4-фенилбензоила),  (сложного 1-нафтоильного эфира),  (сложного 2-нафтоильного эфира),  (4-метоксибензоила),  (изобутирила), OSiEt₃ (триэтилсилилового эфира, TES), OSiⁱPr₃ (триизопропилсилилового эфира, TIPS), OSiMe₃ (триметилсилилового эфира, TMS), OSiMe₂tBu (*трет*-бутилдиметилсилилового эфира, TBS), OSiPh₂^tBu (*трет*-бутилдифенилсилилового эфира, TBS).

бутилдифенилсилилового эфира, TBDPS), OSO_2Me (мезила),



(4-

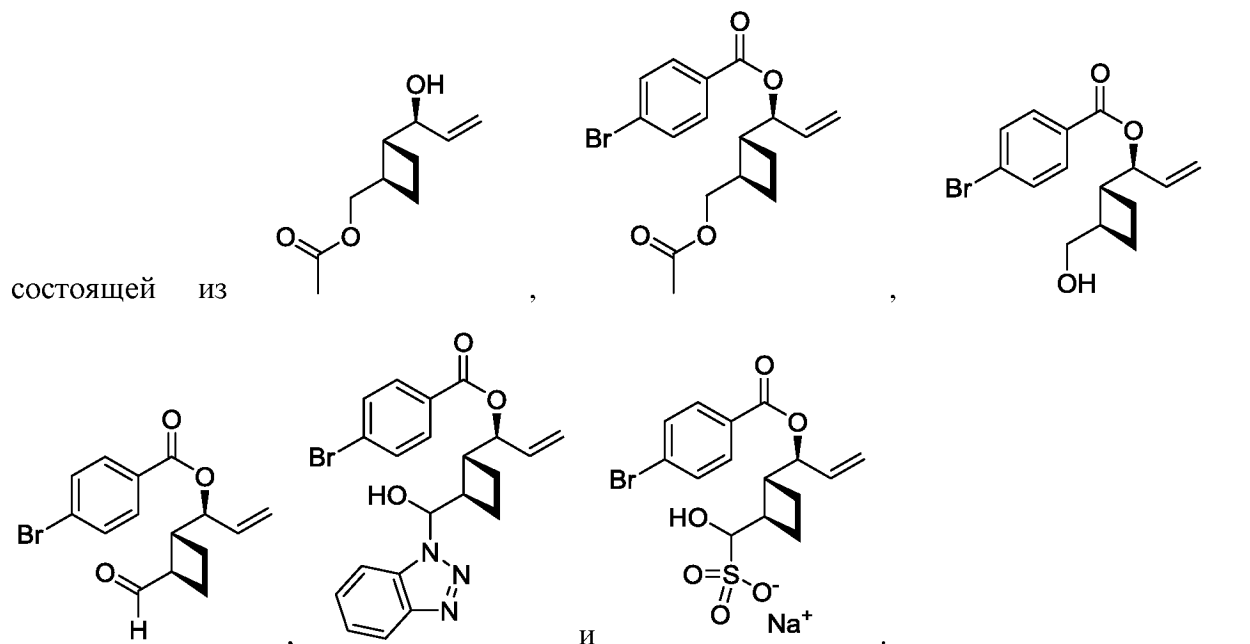
толуолсульфонила, тозила),



(4-нитробензолсульфонила, нозила) и

OSO_2CF_3 (трифлила). В некоторых случаях OPG^2 представляет собой 4-бромбензоил.

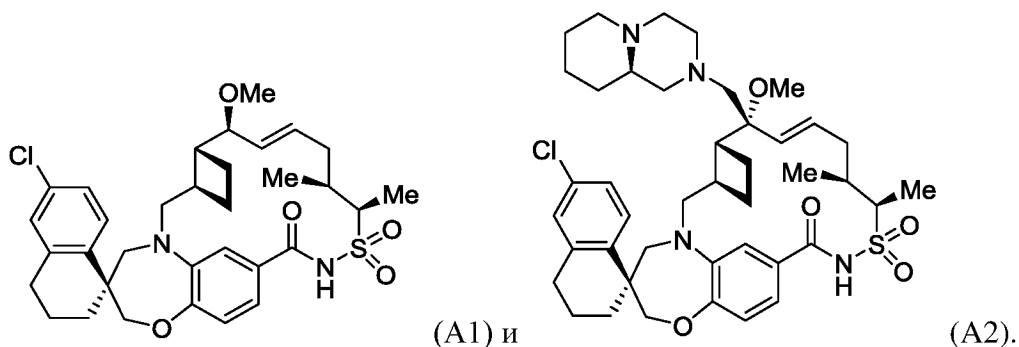
[0042] В различных вариантах осуществления соединение выбрано из группы,



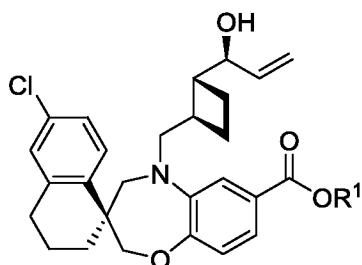
[0043] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны для специалистов в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе.

Подробное описание

[0044] В данном документе предусмотрены способы синтеза ингибиторов Mcl-1 и соответствующих винилциклобутильных промежуточных соединений. 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]тия[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) или его соли или сольвата и синтеза (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-хлор-7'-метокси-11',12'-динетил-7'-((9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H,15'H-спиро[нафталин-1,22'-[20]окса[13]тия[1,14]дiazатетрацикло[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]-15'-он-13',13'-диоксида (соединения A2) или его соли или сольвата,



[0045] В патенте США № 9562061, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A1 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Раскрытие солей и сольватов соединения A1 в патенте США № 9562061 включено посредством ссылки во всей своей полноте. В данном патенте также раскрыт способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта, показанного ниже, применяемого в синтезе соединения A1.



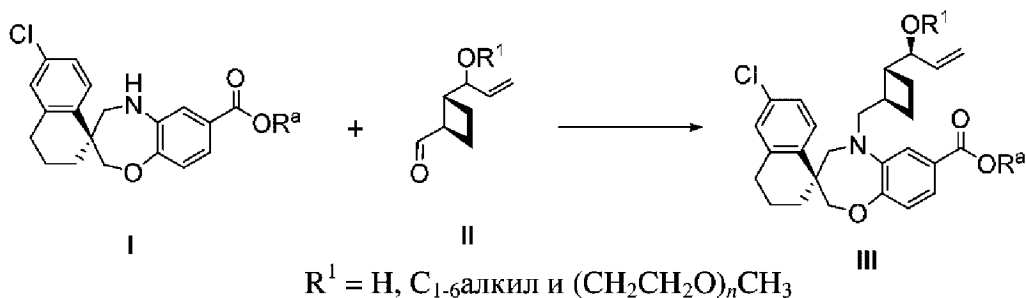
промежуточное соединение на основе винилового спирта согласно патенту '061.

[0046] В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыто соединение A2 или его соль или сольват в качестве ингибитора Mcl-1 и предусмотрен способ его получения. Раскрытие солей и сольватов соединения A2 в патенте США № 10300075 включено посредством ссылки во всей своей полноте.

[0047] В патенте '061 в целом описывается процедура получения промежуточного соединения на основе винилового спирта, как показано на схеме 1 ниже, по материалам раскрытия в графе 49 патента '061. В патенте '061 описывается, что циклобутанкарбальдегид (промежуточное соединение II) объединяют с оксазепином (промежуточным соединением I) в растворителе при температуре ниже комнатной температуры, предпочтительно 0°C. Добавляют цианоборгидрид натрия и смесь добавляют к раствору гидроксида натрия, тем самым обеспечивая получение промежуточного соединения III. Преимущественно способы, описанные в данном документе, обеспечивают улучшенный путь синтеза по сравнению с общей процедурой 1 согласно патенту '061. Способы, описанные в данном документе, могут быть осуществлены в условиях окружающей среды (например, при комнатной температуре) и с использованием более слабых реагентов. Более того, данные способы могут обеспечивать получение кристаллического винилциклобутильного промежуточного соединения,

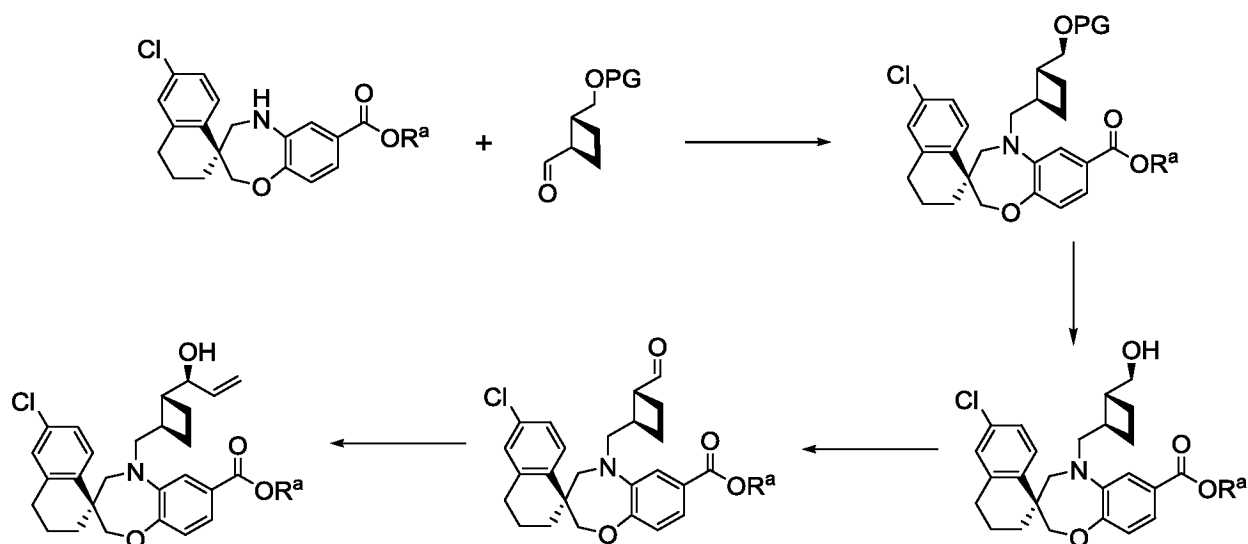
которое позволяет достичь улучшенного выделения, хранения и чистоты по сравнению с винилциклобутильным промежуточным соединением согласно патенту '061.

Схема 1. Общая процедура 1 согласно патенту '061



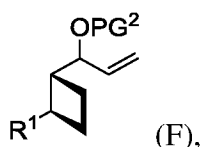
[0048] В патенте '061 дополнительно описан способ синтеза промежуточного соединения на основе винилового спирта с применением циклобутильного промежуточного соединения, в котором винильную группу присоединяют к соединению после того, как фрагмент, включающий циклобутильное промежуточное соединение, уже присоединен к бензоксазепиновому фрагменту. Например, показанная ниже схема 2 по материалам раскрытия из граф 66-71 патента '061 представляет собой общий способ синтеза винилового спирта, описанный в патенте '061, с применением циклобутильного промежуточного соединения, которое не содержит винильную группу. В патенте '061 описывается выделение каждого из промежуточных соединений перед применением на следующей стадии синтеза. Преимущественно применение винилциклобутильных промежуточных соединений и способы их получения, описанные в данном документе, приводят к меньшему количеству стадий при получении промежуточного соединения на основе винилового спирта и не требуют выделения каких-либо промежуточных соединений. Более того, винилциклобутильные промежуточные соединения и способы их получения, описанные в данном документе, обеспечивают конвергентную сборку фрагментов соединений A1 и A2, обеспечивают превосходный профиль чистоты, обеспечивают получение высококристаллических промежуточных соединений, тем самым улучшая стабильность, и характеризуются более высоким общим выходом по сравнению с таковым согласно патенту '061.

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

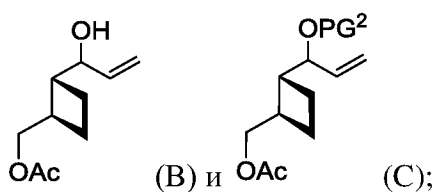


Способы синтеза винилциклобутильных промежуточных соединений

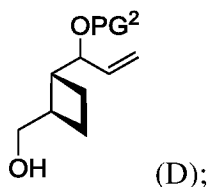
[0049] В настоящем изобретении предусмотрены способы синтеза соединения F или его соли,



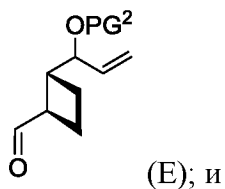
где OPG^2 представляет собой защитную группу для вторичной спиртовой группы, и R^1 представляет собой защищенную альдегидную группу, при этом способ включает: (a) введение защитной группы для вторичной спиртовой группы соединения В или его соли путем осуществления реакции соединения В или его соли с реагентом для введения защитной группы для спиртовой группы с образованием соединения С или его соли,



(b) удаление ацетильной группы соединения С с образованием первичного спирта, представляющего собой соединение D или его соль,



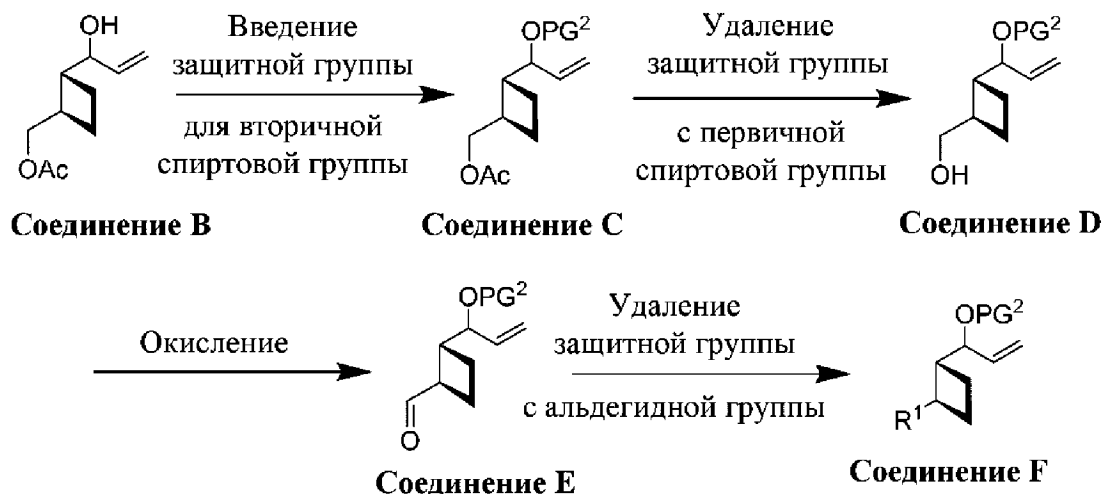
(c) обеспечение окисления первичной спиртовой группы соединения D или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение E или его соль,



(d) введение защитной группы для альдегидной группы соединения E или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение F или его соль, с защитной группой.

[0050] Общая схема реакций для способов, описанных в данном документе, представлена на схеме 3 ниже.

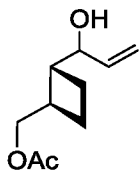
Схема 3. Общий способ синтеза циклобутильных промежуточных соединений



[0051] Введение защитной группы для вторичной спиртовой группы

[0052] Способы по настоящему изобретению включают введение защитной группы для вторичной спиртовой группы соединения В или его соли. В частности, соединение В или его соль вводят в реакцию с реагентом для введения защитной группы для спиртовой группы с образованием соединения С или его соли.

[0053] Как предусмотрено в данном документе, соединение В характеризуется



структурой (В). В некоторых вариантах осуществления соединение В представляет собой соль. Соль соединения В или любое другое соединение, описанное в данном документе, могут быть получены, например, путем осуществления реакции соединения в виде его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и необязательно выделения соли, полученной таким образом. 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, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонатные соли, соли аминокислот и т. п.

[0054] Соединение В вступает в реакцию с реагентом для введения защитной

группы для спиртовой группы, что тем самым обеспечивает защиту вторичной 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 удаление защитной группы в отношении разных гидроксильных групп. Необходимость введения защитной группы и удаления 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, а также 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, OPG^2 , как описано в данном документе.

[0055] В некоторых вариантах осуществления реагент для введения защитной группы для спиртовой группы представляет собой ацилхлорид или ацилангидрид. Например, в некоторых случаях реагент для введения защитной группы для спиртовой группы представляет собой ацилхлорид, такой как 4-бромбензоилхлорид. В некоторых случаях реагент для введения защитной группы для спиртовой группы представляет собой ацилангидрид, такой как уксусный ангидрид.

[0056] Соединение В и реагент для введения защитной группы для спиртовой группы могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:2, например, по меньшей мере 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5 или 1:1,6 и/или не более 1:2, 1:1,9, 1:1,8, 1:1,7, 1:1,6, 1:1,5 или 1:1,4, как, например, от 1:1 до 1:1,8, от 1:1 до 1:1,5, от 1:1 до 1:1,4 или от 1:1,2 до 1:1,4. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и реагента для введения защитной группы для спиртовой группы составляет 1:1,3.

[0057] В некоторых вариантах осуществления стадия (а) может предусматривать смешивание соединения В или его соли, реагента для введения защитной группы для спиртовой группы и нуклеофильного катализатора. Неограничивающие примеры нуклеофильных катализаторов включают пиридин, диметиламинопиридин (DMAP) и N-метилимидазол. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор

предусматривает пиридин, 4-диметиламинопиридин или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильный катализатор представляет собой DMAP.

[0058] Если присутствует нуклеофильный катализатор, то соединение В и нуклеофильный катализатор могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:5, например, по меньшей мере 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3 или 1:3,5 и/или не более 1:5, 1:4,5, 1:4, 1:3,5 или 1:3, как, например, от 1:1 до 1:4, от 1:2 до 1:5, от 1:1,5 до 1:3,5 или от 1:1 до 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения В и нуклеофильного катализатора составляет 1:2.

[0059] Введение защитной группы для вторичной спиртовой группы может протекать в органическом растворителе. Органический растворитель на стадии (а) может быть выбран из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, ацетонитрила, диметилформамида (DMF), метилизобутилкетона (MIBK), 2-бутанона, ацетона, изопропилацетата (IPAc), этилацетата и их комбинации. Неограничивающие примеры неполярных ароматических растворителей включают толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, фторбензол, нафталин и бензотрифторид. Неограничивающие примеры эфирных растворителей включают тетрагидрофуран (THF), тетрагидропиран, тетрагидрофурфуриловый спирт, диэтиловый эфир, дибутиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, 2-метил-THF и цикlopентилметилловый эфир. Неограничивающие примеры хлорированных растворителей включают 1,2-дихлорэтан, хлороформ, тетрахлорметан и дихлорметан. Неограничивающие примеры спиртовых растворителей включают метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол и трет-бутанол.

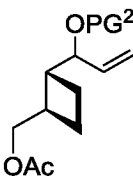
[0060] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE), цикlopентилметилового эфира (CPME) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой толуол, THF, DCM или их комбинацию.

[0061] Органический растворитель может быть включен в количестве, составляющем от 5 л/кг соединения В до 25 л/кг соединения В, например, по меньшей мере приблизительно 5, 10, 15 или 20 л/кг соединения В и/или не более приблизительно 25, 20, 25 или 10 л/кг соединения В, как, например, от 5 л/кг до 20 л/кг, от 5 л/кг до 15 л/кг или от 5 л/кг до 10 л/кг. В некоторых вариантах осуществления растворитель присутствует в количестве, составляющем 10 л/кг соединения В.

[0062] Стадия (а) может протекать при температуре, составляющей от 20°C до 100°C, например, по меньшей мере 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 55°C и/или не более 100,

95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55 или 50°C, как, например, от 20°C до 80°C, от 25°C до 75°C, от 30°C до 70°C, от 40°C до 70°C, от 45°C до 65°C или от 50°C до 60°C. В некоторых вариантах осуществления стадия (а) протекает при температуре, составляющей 60°C.

[0063] В результате реакции соединения В с реагентом для введения защитной группы для спиртовой группы и необязательно нуклеофильным катализатором образуется соединение С. Как предусмотрено в данном документе, соединение С характеризуется

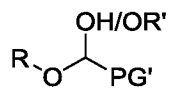


структурой (С) или представлено его солью, где OPG^2 представляет собой защитную группу для вторичной спиртовой группы. Соли соединения С могут быть подобны тем, что описаны в данном документе для соединения В.

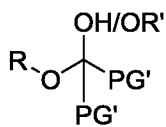
[0064] Как описано выше, защитные группы для спиртовой группы представляют собой группы, которые маскируют гидроксильную функциональную группу и широко известны в уровне техники. В некоторых случаях защитная группа для спиртовой группы, OPG^2 , выбрана из группы, состоящей из простого эфира, ацетала или кетала, ацила и силилового эфира.

[0065] В некоторых вариантах осуществления OPG^2 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 (МОМ), сложный 2-метилоксиэтоксиметиловый эфир (МЕМ), этоксиэтилацеталь (ЕЕ) и метоксипропиловый эфир (МОР). Другие примеры предусмотренных эфиров включают без ограничения бензилоксиметилацеталь (ВОМ), бензиловый эфир (Вп), 4-метоксибензиловый эфир (РМВ) и 2-нафтилметиловый эфир (Nар).

[0066] В некоторых вариантах осуществления OPG^2 представляет собой ацеталь или кеталь. Ацетали в качестве защитной группы характеризуются общей структурой



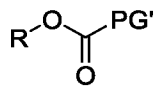
и могут быть представлены ацетальми (как в варианте OR' , где R' , например, представляет собой алкильную группу), или полуацетальми (как в варианте OH), где $R-O$ происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а PG' представляет собой остальную часть (полу)ацетальной защитной группы. Кетали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



характеризуются общей структурой , где $R-O$ происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, и могут быть представлены кетальми (как в варианте OR' ,

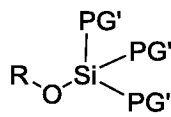
где R', например, представляет собой алкильную группу) или полукеталами (как в варианте OH), а каждый PG' происходит от остальной части (полу)кетальной защитной группы, маскирующей гидроксильную группу (т. е. R-OH), и может быть замещенным или незамещенным. Пример подходящего ацетала включает без ограничения тетрагидропиранилацеталь (THP).

[0067] В некоторых вариантах осуществления OPG² 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



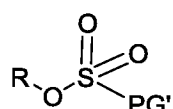
ацильной группой - , где R-O происходит от гидроксильной группой, подлежащей защите, а PG' происходит от остальной части ацильной защитной группы. В некоторых вариантах осуществления ацильная защитная группа выбрана из группы, состоящей из ацетила, пивалоила, бензоила, 4-бромбензоила, 4-фторбензоила,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

[0068] В некоторых вариантах осуществления OPG² 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 (*трет*-бутилдиметилсилилового эфира, TBS) и OSiPh₂^tBu (*трет*-бутилдифенилсилилового эфира, TBDPS).

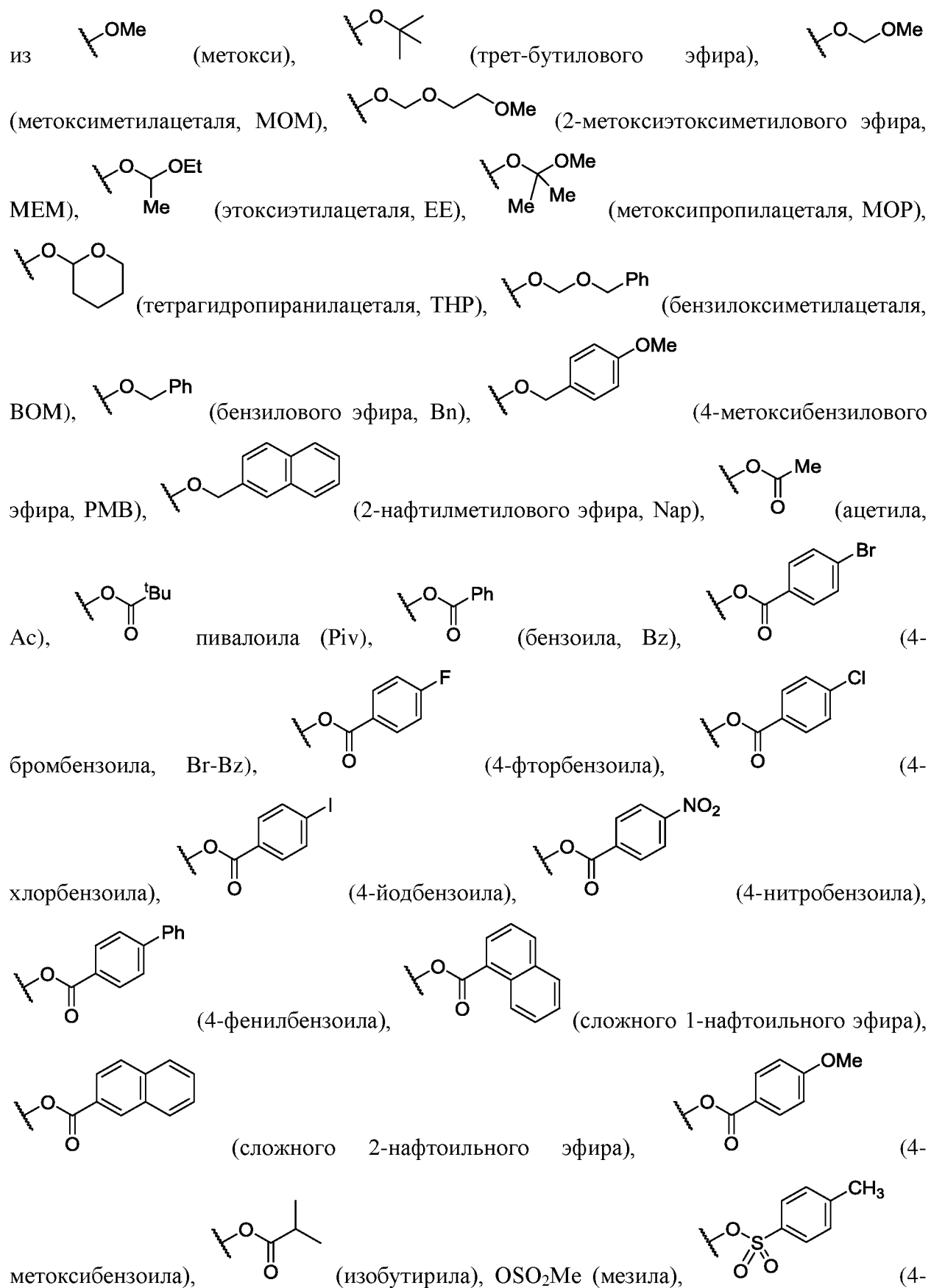
[0069] В некоторых вариантах осуществления OPG² представляет собой сульфонильную защитную группу. Применяемый в данном документе термин “сульфонильная защитная группа” относится к защитной группе для спиртовой группы, в случае которой атом кислорода спиртовой группы связывается с сульфонильной группой -

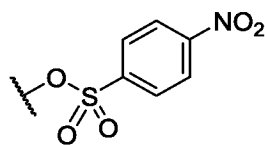


, где R-O происходит от гидроксильной группы, подлежащей защите, а PG' происходит от остальной части сульфонильной защитной группы. В некоторых вариантах осуществления сульфонильная защитная группа выбрана из группы, состоящей из мезила,

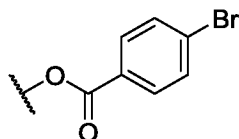
тозила, нозила и трифила.

[0070] В некоторых вариантах осуществления OPG² выбрана из группы, состоящей





толуолсульфонила, тозила), (4-нитробензолсульфонила, нозила) и OSO_2CF_3 (трифлила). В некоторых вариантах осуществления OPG^2 выбрана из группы, состоящей из OSiEt_3 (триэтилсилилового эфира, TES), $\text{OSi}(\text{}^i\text{Pr})_3$ (триизопропилсилилового эфира, TIPS), OSiMe_3 (триметилсилилового эфира, TMS), OSiMe_2tBu (*трет*-бутилдиметилсилилового эфира, TBS), $\text{OSiPh}_2\text{}^t\text{Bu}$ (*трет*-бутилдифенилсилилового эфира, TBDPS). В некоторых вариантах осуществления OPG^2 представляет собой



[0071] Удаление защитной группы с первичной спиртовой группы

[0072] Способы по настоящему изобретению включают удаление ацетильной защитной группы путем смешивания соединения С или его соли со средством для удаления защитной группы. Средство для удаления защитной группы может быть выбрано для селективного удаления защитной группы с первичной спиртовой группы при сохранении защитной группы для вторичной спиртовой группы, OPG^2 . Выбор соответствующих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает ацетилхлорид, фермент, кислоту, основание, гидрид металла или их комбинацию.

[0073] 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.

[0074] Спирт может быть включен в количестве, составляющем от 3 л/кг соединения С до 15 л/кг соединения С, например, по меньшей мере приблизительно 3, 5, 7, 10 или 12 л/кг соединения С и/или не более приблизительно 15, 12, 10, 7 или 5 л/кг соединения С, как, например, от 5 л/кг до 15 л/кг, от 5 л/кг до 10 л/кг или от 5 л/кг до 7 л/кг. В некоторых вариантах осуществления растворитель присутствует в количестве, составляющем 5,5 л/кг соединения С.

[0075] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает основание. Неограничивающие примеры оснований включают метоксид магния, этоксид магния и изопропоксид алюминия. В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой метоксид

магния. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой этоксид магния. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой изопропоксид алюминия.

[0076] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы включает 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.

[0077] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает кислоту или трифлат металла. Неограничивающие примеры подходящих кислот включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту (TFA), бромистоводородную кислоту и уксусную кислоту. Неограничивающие примеры подходящих трифлатов металла включают трифлат иттербия и трифлат диспрозия. В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой серную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой фосфорную кислоту. В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой трифлат металла. В некоторых вариантах осуществления трифлат металла представляет собой трифлат иттербия. В некоторых вариантах осуществления трифлат металла представляет собой трифлат диспрозия.

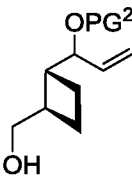
[0078] В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы предусматривает гидрид или боргидрид металла. Неограничивающим примером гидрида металла является гидрид циркония. Неограничивающим примером боргидрида является триэтилборгидрид лития. В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой гидрид циркония. В некоторых вариантах осуществления средство для удаления защитной группы представляет собой триэтилборгидрид лития.

[0079] Соединение С и средство для удаления защитной группы могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:0,2 до 1:2, например, по меньшей мере приблизительно 1:0,2, 1:0,5, 1:0,7, 1:1 или 1:2 и/или до 1:2, 1:1,7, 1:1,5, 1:1,2, 1:1 или 1:0,7, как например, от 1:0,2 до 1:1,5, от 1:0,1 до 1:1, от 1:0,2 до 1:0,7 или от 1:0,3 до 1:0,6. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения С и средства для удаления защитной группы составляет 1:0,5.

[0080] Стадия (b) может протекать при температуре, составляющей от -15°C до

25°C, например, по меньшей мере -15, -10, -5, -2, 0, 2, 5 или 10°C и/или не более 25, 20, 15, 10, 5, 2 или 0°C, как, например, от -15°C до 20°C, от -10°C до 15°C, от -5°C до 15°C или от 5°C до 15°C. В некоторых вариантах осуществления стадия (b) протекает при температуре, составляющей 10°C.

[0081] В результате удаления ацетильной защитной группы соединения С



образуется соединение D,  (D), или его соль, где OPG^2 является такой, как описано в данном документе. Соли соединения D могут быть подобны тем, что описаны в данном документе для соединения B.

[0082] Окисление первичной спиртовой группы

[0083] Способы, описанные в данном документе, включают обеспечение окисления первичной спиртовой группы соединения D или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение E. Обеспечение окисления предусматривает смешивание соединения D или его соли и окисляющего средства с органическим растворителем и необязательно водой.

[0084] Подходящие окисляющие средства в целом известны в данной области техники. Неограничивающие примеры окисляющих средств включают перкислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и т. п.; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и т. п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т. п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т. п.; гипохлориты, такие как хлорная известь и т. п.; периодаты, такие как периодат натрия и т. п.; реагенты, содержащие высоковалентный йод, такие как йодозилбензол, йодбензолдиацетат и т. п.; реагент, содержащий марганец, такой как диоксид марганца, перманганат калия и т. п.; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца и т. п.; реагент, содержащий хром, такой как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC), реактивы Джонса и т. п.; галогенсодержащие соединения, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и т. п.; кислород; озон; комплекс триоксида серы и пиридина; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ). В некоторых вариантах осуществления окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из смеси оксалилхлорид/DMSO, хлорной извести, смеси SO_3 /пиридин, йодбензолдиацетата и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления окисляющее средство представляет собой йодбензолдиацетат.

[0085] Соединение D и окисляющее средство могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1,1 до 1:2, например, по меньшей мере 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4 или 1:1,5 и/или не более 1:2, 1:1,9, 1:1,8, 1:1,7, 1:1,6 или 1:1,5, как, например, от 1:1,1 до 1:1,7, от 1:1,1 до 1:1,5, от 1:1,1 до 1:1,4 или от 1:1,1 до 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения D и окисляющего средства составляет

1:1,1.

[0086] Обеспечение окисления первичной спиртовой группы может дополнительно предусматривать смешивание соединения D и окисляющего реагента с катализатором окисления. Неограничивающие примеры катализаторов окисления включают 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил (TEMPO), тетрапропиламмония перрутат (TPAP), 9-азабицикло[3.3.1]нонан-N-оксил (ABNO), металлические катализаторы (например, на основе меди, железа и т. д.), 2-азаадамantan-N-оксил, 1-метил-2-азаадамantan-N-оксил, 1,3-диметил-2-азаадамantan-N-оксил и 4-ацетамидо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксоаммония тетрафторборат. В некоторых вариантах осуществления катализатор окисления выбран из группы, состоящей из 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданила (TEMPO), смеси тетрапропиламмония перрутат (TPAP)/N-метилморфолин-N-оксид (NMO), смеси Cu/9-азабицикло[3.3.1]нонан-N-оксил (ABNO), смеси Fe/ABNO и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления катализатор окисления представляет собой TEMPO.

[0087] Если присутствует катализатор окисления, то соединение D и катализатор окисления могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:0,01 до 1:1, например, по меньшей мере 1:0,01, 1:0,04, 1:0,05, 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3 или 1:0,5 и/или не более 1:1, 1:0,9, 1:0,7, 1:0,5, 1:0,2 или 1:0,1, как, например, от 1:0,01 до 1:0,8, от 1:0,01 до 1:0,5, от 1:0,01 до 1:0,1 или от 1:0,02 до 1:0,05. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения D и катализатора окисления составляет 1:0,04.

[0088] Окисление первичной спиртовой группы может протекать в органическом растворителе. Подходящие органические растворители включают те, которые в целом описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, метилизобутилкетона (MIBK), 2-бутанона, ацетона, изопропилацетата, этилацетата и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE), циклопентилметилового эфира (CPME) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой толуол.

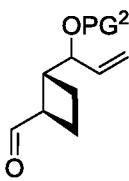
[0089] Органический растворитель может быть включен в количестве, составляющем от 3 л/кг соединения D до 15 л/кг соединения D, например, по меньшей мере приблизительно 3, 5, 7, 10 или 12 л/кг соединения D и/или не более приблизительно 15, 12, 10, 7 или 5 л/кг соединения D, как, например, от 5 л/кг до 15 л/кг, от 5 л/кг до 10 л/кг или от 5 л/кг до 7 л/кг. В некоторых вариантах осуществления растворитель присутствует в количестве, составляющем 6 л/кг соединения D.

[0090] Окисление первичной спиртовой группы может протекать в присутствии

воды. В случае присутствия, соединение D и вода могут присутствовать в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:2, например, по меньшей мере 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5 или 1:1,6 и/или не более 1:2, 1:1,9, 1:1,8, 1:1,7, 1:1,6 или 1:1,5, как, например, от 1:1 до 1:1,7, от 1:1 до 1:5, от 1:1,1 до 1:1,5 или от 1:1 до 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения D и воды составляет 1:1,1.

[0091] Стадия (с) может протекать при температуре, составляющей от 5°C до 45°C, например, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30°C и/или не более 45, 40, 35, 30, 25 или 20°C, как, например, от 5°C до 30°C, от 10°C до 35°C, от 15°C до 30°C или от 15°C до 25°C. В некоторых вариантах осуществления стадия (с) протекает при температуре, составляющей 20°C.

[0092] В результате окисления соединения D или его соли на стадии (с) образуется



соединение E, (E), или его соль, где OPG² является такой, как описано в данном документе. Соли соединения E могут быть подобны тем, что описаны в данном документе для соединения B.

[0093] Введение защитной группы для альдегидной группы

[0094] Способы по настоящему изобретению включают введение защитной группы для альдегидной группы соединения E или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение F или его соль, с защитной группой. Введение защитной группы для альдегидной группы может предусматривать смешивание соединения E или его соли и реагента для введения защитной группы для альдегидной группы с растворителем.

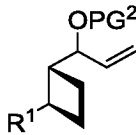
[0095] Термин "защищенная альдегидная группа" или "защитная группа для альдегидной группы" относится к любой защитной группе, применяемой для маскировки альдегидной функциональной группы. Защитные группы для альдегидной группы предусматривают ацетали и полуацетали. Ацетали и полуацетали могут быть получены из C₁₋₈-спиртов или двухатомных C₂₋₈-спиртов. В некоторых случаях защищенная альдегидная группа представляет собой пяти- или шестичленный циклический ацеталь, образованный в результате конденсации альдегида с этилен- или пропиленгликолем. В некоторых случаях защищенная альдегидная группа представляет собой имин или гидроксимин. В некоторых случаях защищенная альдегидная группа предусматривает бисульфит или бензотриазол. В некоторых вариантах осуществления реагент для введения защитной группы для альдегидной группы выбран из группы, состоящей из бензотриазола, бисульфитной соли (например, бисульфита натрия, бисульфита кальция, бисульфита лития, бисульфита калия и т. д.), цианидной соли (например, цианида натрия, цианида калия, цианида лития), цианистого водорода, тиола или дитиола, спирта или двухатомного спирта, гидразина (или алкилгидразинов), аммиака и их комбинации.

например, по меньшей мере 1:1, 1:1,1, 1:1,2 или 1:1,3 и/или не более 1:1,5, 1:1,4, 1:1,3 или 1:1,2, как, например, от 1:1 до 1:1,4, от 1:1 до 1:1,3 или от 1:1,1 до 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения E и реагента для введения защитной группы для альдегидной группы составляет 1:1.

[0098] Введение защитной группы для альдегидной группы может предусматривать растворитель, который может быть выбран из органических растворителей, в целом описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, гептана, ацетонитрила, воды, метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из смеси толуол/гептан, смеси ацетонитрил/вода и метил-трет-бутилового эфира (MTBE). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь толуол/гептан. Тoluол и гептан могут присутствовать в объемном соотношении, составляющем от 1:10 до 10:1, например, от 1:8 до 8:1 или от 1:2 до 1:2. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение толуола и гептана составляет 4:7.

[0099] Стадия (d) может протекать при температуре, составляющей от 20°C до 50°C, например, по меньшей мере 20, 25, 30, 35 или 40°C и/или не более 50, 45, 40, 35 или 30°C, как, например, от 20°C до 45°C, от 25°C до 45°C, от 30°C до 50°C, от 35°C до 45°C или от 30°C до 40°C.

[0100] Введение защитной группы для альдегидной группы соединения E или его

соли обеспечивает получение соединения F,  (F), где каждая из R¹ и OPG² является такой, как описано в данном документе. Соли соединения F могут быть подобны тем, что описаны в данном документе для соединения B.

[0101] Кристаллизация

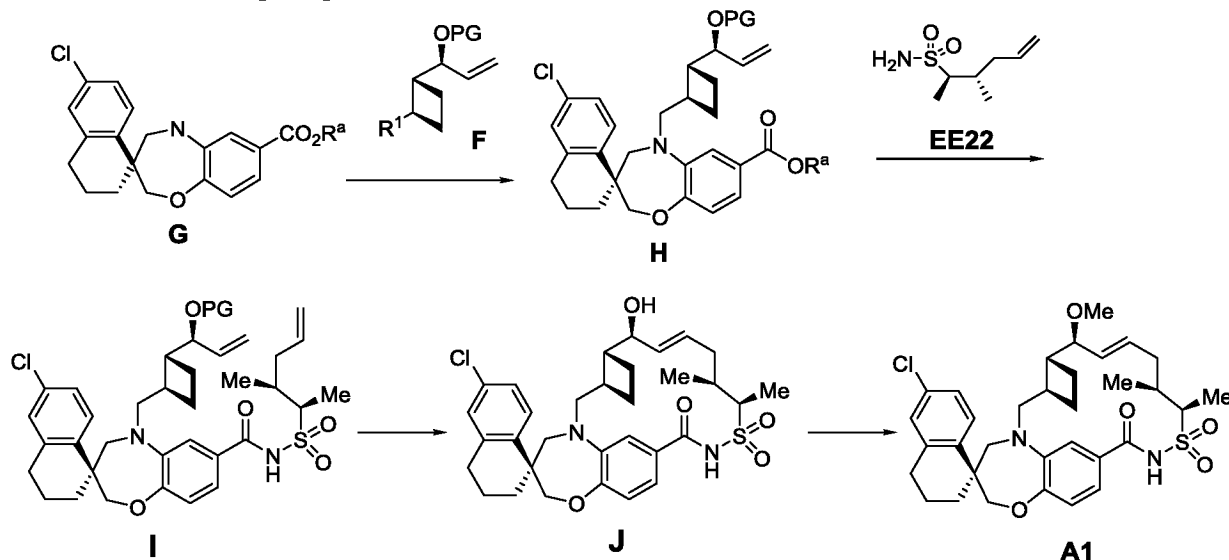
[0102] Способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать обеспечение кристаллизации соединения F или его соли. Обеспечение кристаллизации может предусматривать смешивание соединения F или его соли с обеспечивающим кристаллизацию растворителем с образованием кристаллического соединения F или его соли. Подходящие обеспечивающие кристаллизацию растворители в целом известны в данной области техники и могут включать, например, воду, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, диэтиловый эфир, изопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), циклопентилметилловый эфир (CPME), метилизобутилкетон (MIBK), пентан, гексан, циклогексан, гептан, ацетон, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, этилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, дихлорметан, хлороформ, 1,4-диоксан и их смеси.

[0103] В некоторых вариантах осуществления обеспечивающий кристаллизацию растворитель включает гептан, толуол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE),

циклопентилметилловый эфир (CPME), метилизобутилкетон (MIBK), ацетонитрил, изопропиловый спирт, изопропилацетат, воду или их комбинацию.

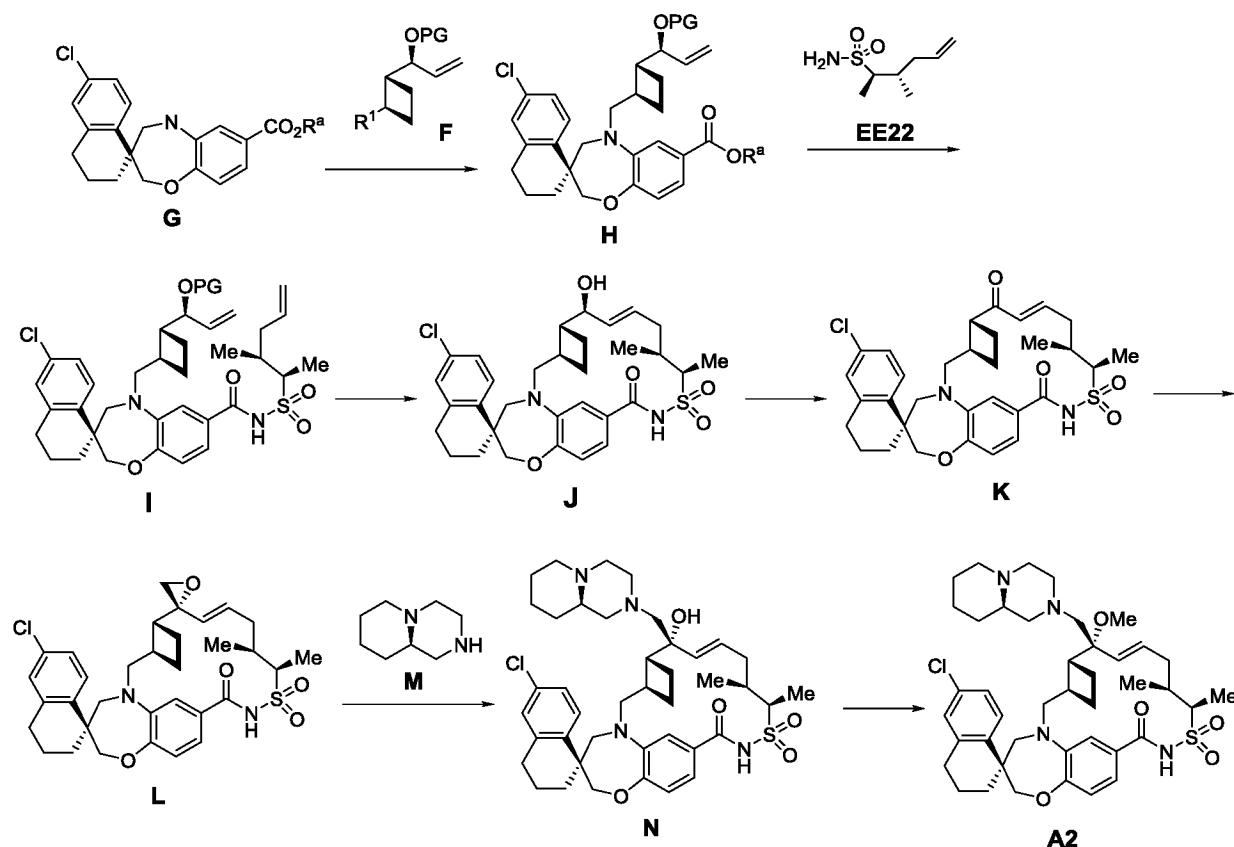
[0104] Способы синтеза соединения F или его соли, описанные в данном документе, можно применять для синтеза соединений A1 и A2. Как показано на схеме 4 ниже, соединение F можно применять для синтеза соединения A1 или его солей или сольватов. Как показано на схеме 5 ниже, соединение F можно применять для синтеза соединения A2 или его солей или сольватов.

Схема 4. Преобразование соединения F в соединение A1



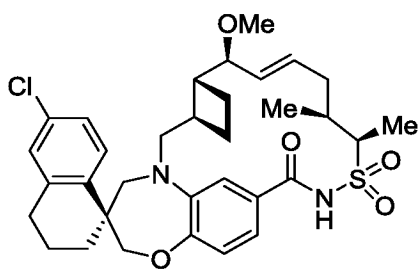
[0105] Как показано на схеме 4, соединение F можно применять для синтеза соединения A1 и его солей и сольватов. Синтез соединения G и сульфонида EE22 раскрыт в патенте США № 9562061. Соединения F и G можно вводить в реакцию с образованием защищенного промежуточного соединения на основе винилового спирта, соединения H. Соединения EE22 и H можно вводить в реакцию с образованием соединения I. В результате циклизации и удаления защитной группы соединения I получают соединение J, которое затем можно подвергнуть метилированию с получением соединения A1, как описано в патенте США № 9562061.

Схема 5. Преобразование соединения F в соединение A2



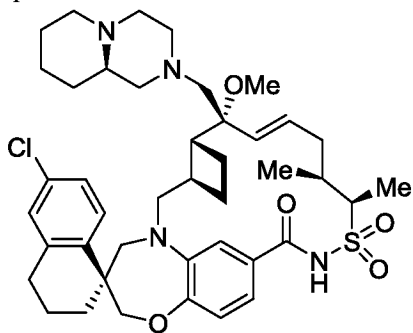
[0106] Как показано на схеме 5, соединение F можно применять для синтеза соединения A2 и его солей и сольватов. Как описано выше в отношении схемы 4, синтез соединения G и сульфонида EE22 раскрыт в патенте США № 9562061. Соединения G и F можно вводить в реакцию с образованием защищенного промежуточного соединения на основе винилового спирта, соединения H. Соединения EE22 и H можно вводить в реакцию с образованием соединения I, которое можно подвергать циклизации с получением соединения J. Соединение J затем можно подвергать окислению с получением соединения K, как раскрыто в патенте США № 10300075. В качестве альтернативы соединение I можно подвергать окислению с получением нециклизированной версии соединения J, которую затем можно подвергать циклизации с получением соединения K. Соединение K затем можно подвергать эпексидированию с получением соединения L с применением процедур, раскрытых в патенте США № 10300075. Соединение L затем можно вводить в реакцию с бициклическим соединением M с получением соединения N. Наконец, в результате метилирования соединения N получают соединение A2, как раскрыто в патенте США № 10300075.

[0107] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает синтезирование соединения A1 или его соли или сольвата с применением соединения F,



(A1).

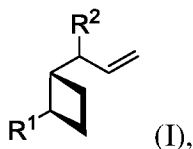
[0108] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает синтезирование соединения A2 или его соли или сольвата с применением соединения F,



(A2).

Циклобутильные промежуточные соединения

[0109] В настоящем изобретении также предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I), или их соль,

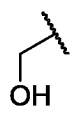


(I),

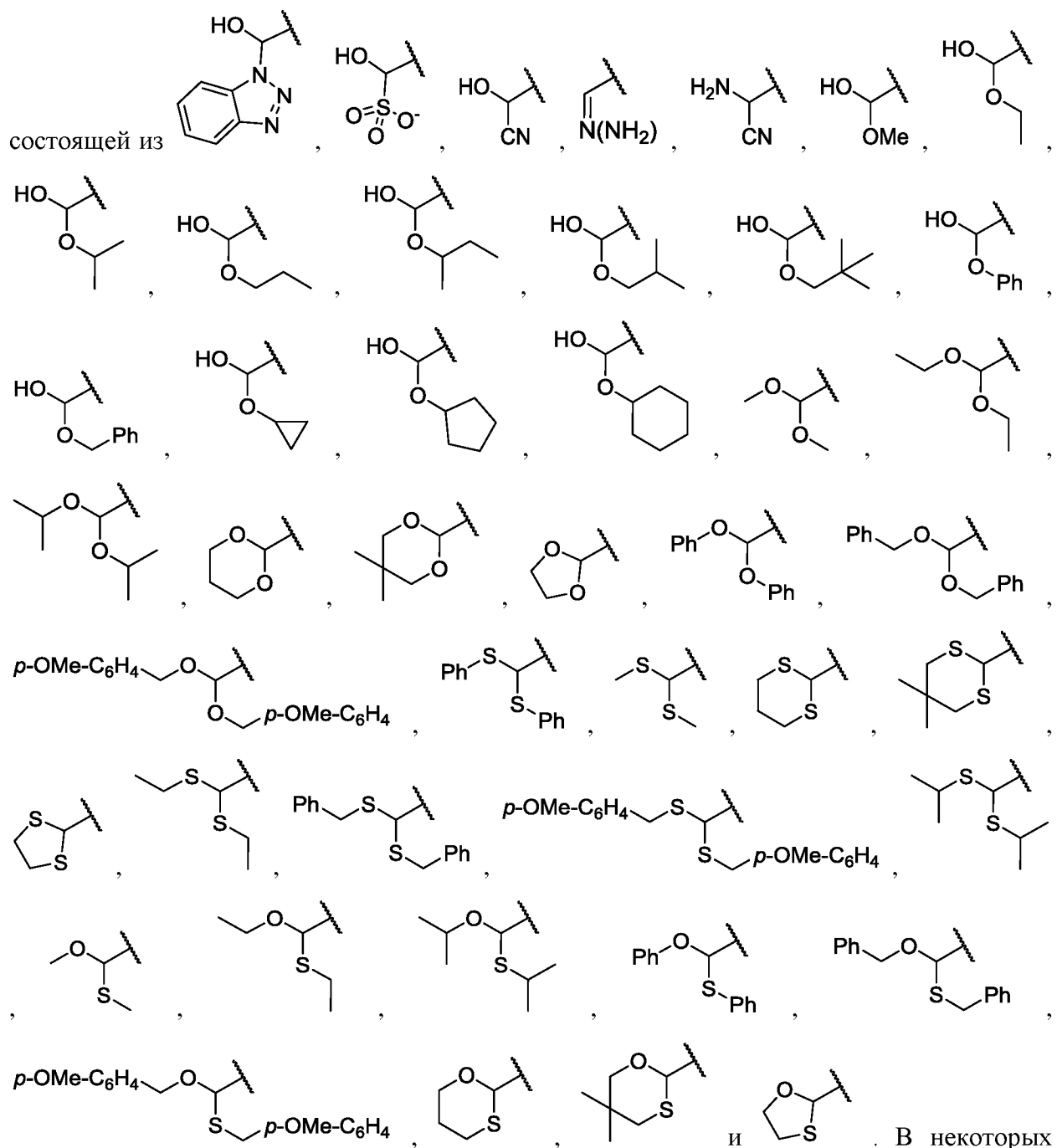
где R^1 представляет собой CHO , OH , OAc или защищенную альдегидную группу; R^2 представляет собой OH или OPG^2 ; и OPG^2 представляет собой защитную группу для вторичной спиртовой группы, при условии, что если R^2 представляет собой

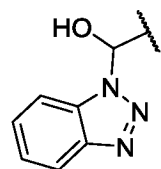
OH , то R^1 представляет собой OAc .

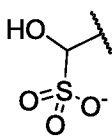
[0110] Как предусмотрено в данном документе, R^1 представляет собой CHO , OH , OAc или защищенную альдегидную группу. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OAc (т. е. первичную спиртовую группу, защищенную ацетильной

группой). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой  (т. е. первичную спиртовую группу). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CHO (т. е. альдегидную группу).

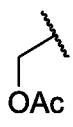
[0111] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой защищенную альдегидную группу. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбрана из группы,

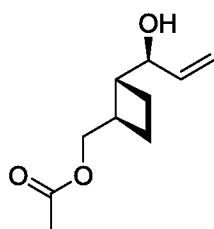


 . В некоторых вариантах

осуществления R^1 представляет собой , где противоион представляет собой, например, ион натрия.

[0112] Как предусмотрено в данном документе, R^2 представляет собой OH или OPG². В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OH. Если R^2

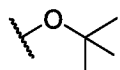
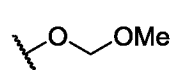
представляет собой OH, то R^1 представляет собой  (т. е. соединение характеризуется

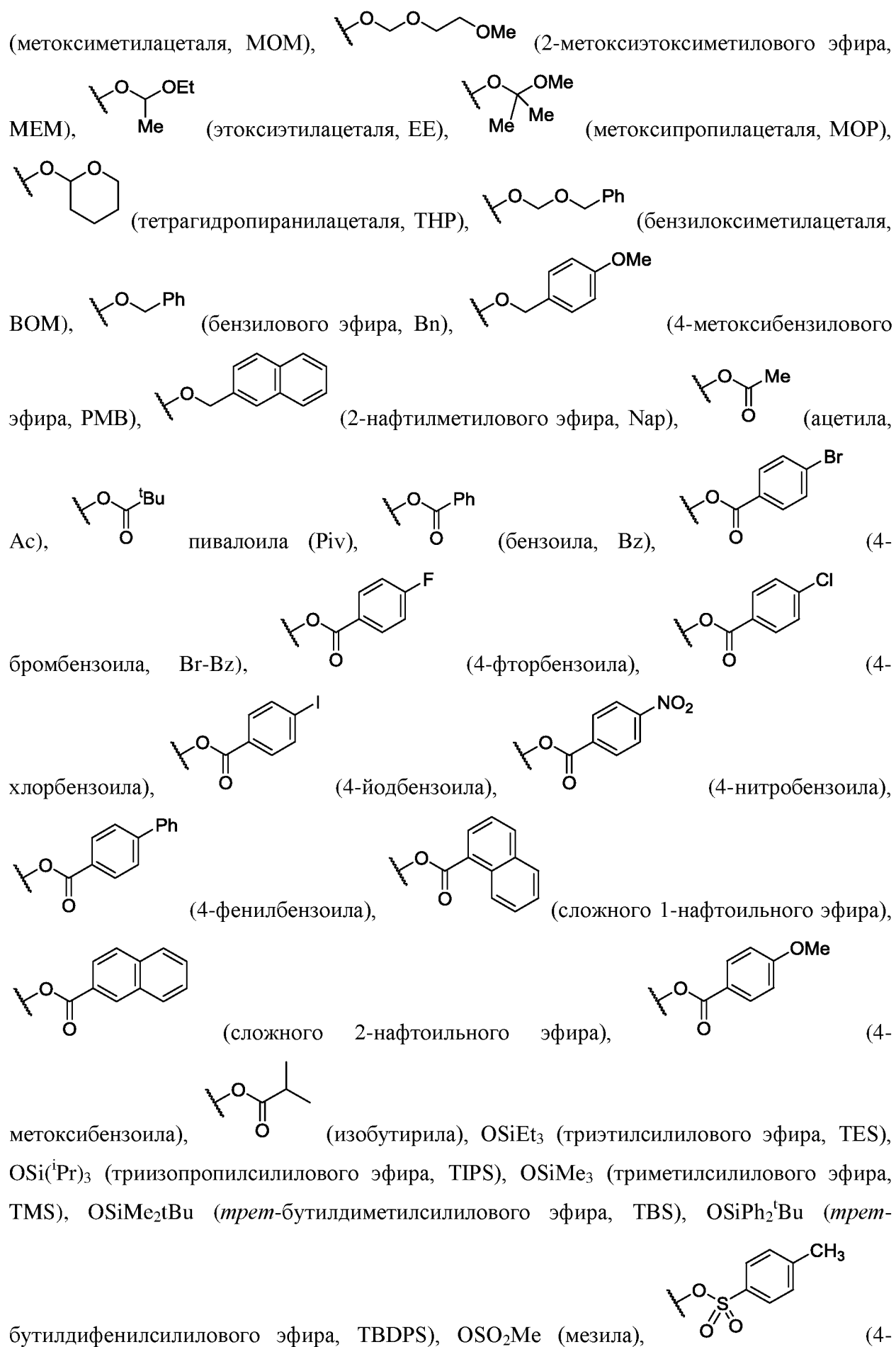
структурой ).

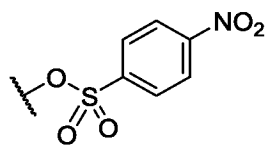
[0113] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OPG². Как описано в данном документе, OPG² представляет собой защитную группу для вторичной спиртовой группы. Подходящие защитные группы для вторичной спиртовой группы включают те, которые описаны в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления OPG² выбрана из группы, состоящей из эфира, ацетала или кетала, ацила, силилового эфира и сульфонила.

[0114] В некоторых вариантах осуществления OPG² представляет собой эфир (например, метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси, метоксиметилацеталь (MOM), сложный 2-метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), этоксиэтилацеталь (EE) и метоксипропиловый эфир (MOP), бензилоксиметилацеталь (BOM), бензиловый эфир (Bn), 4-метоксибензиловый эфир (PMB) и 2-нафтилметиловый эфир (Nap)). В некоторых вариантах осуществления OPG² представляет собой ацеталь или кеталь (например, тетрагидропиранилацеталь (THP)). В некоторых вариантах осуществления OPG² представляет собой ацил (например, ацетил, пивалоил, бензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, 4-фенилбензоил, 1-нафтоил, 2-нафтоил, 4-метоксибензоил, изобутирил). В некоторых вариантах осуществления OPG² представляет собой силиловый эфир (например, OSiEt₃ (триэтилсилиловый эфир, TES), OSi(ⁱPr)₃ (триизопропилсилиловый эфир, TIPS), OSiMe₃ (триметилсилиловый эфир, TMS), OSiMe₂tBu (*трет*-бутилдиметилсилиловый эфир, TBS), OSiPh₂^tBu (*трет*-бутилдифенилсилиловый эфир, TBDPS)). В некоторых вариантах осуществления OPG² представляет собой сульфонил (например, мезил, тозил, нозил, трифлил).

[0115] В некоторых вариантах осуществления OPG² выбрана из группы, состоящей

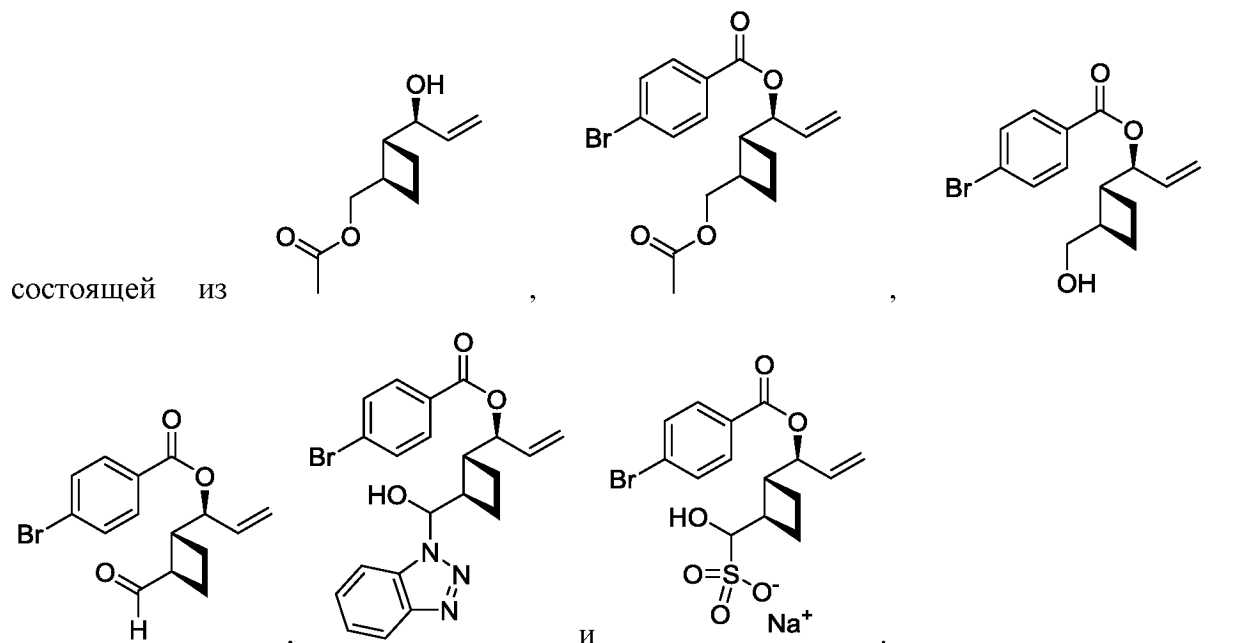
из  (метокси),  (трет-бутилового эфира), 





толуолсульфонила, тозила), (4-нитробензолсульфонила, нозила) и OSO_2CF_3 (трифлила). В некоторых вариантах осуществления OPG^2 представляет собой 4-бромбензоил.

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы,



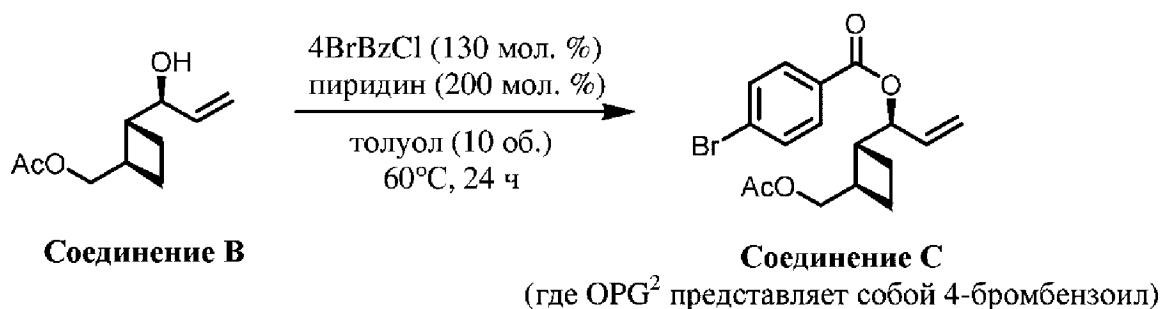
[0117] Следует понимать, что хотя настоящее изобретение интерпретируется в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание и нижеприведенный пример предназначены для иллюстрации, а не ограничения объема настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема нижеприведенной формулы изобретения.

Примеры

[0118] Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1. Введение защитной группы для вторичной спиртовой группы

[0119] (S)-1-((1R,2R)-2-(Ацетоксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат получали в соответствии со следующей схемой реакции.

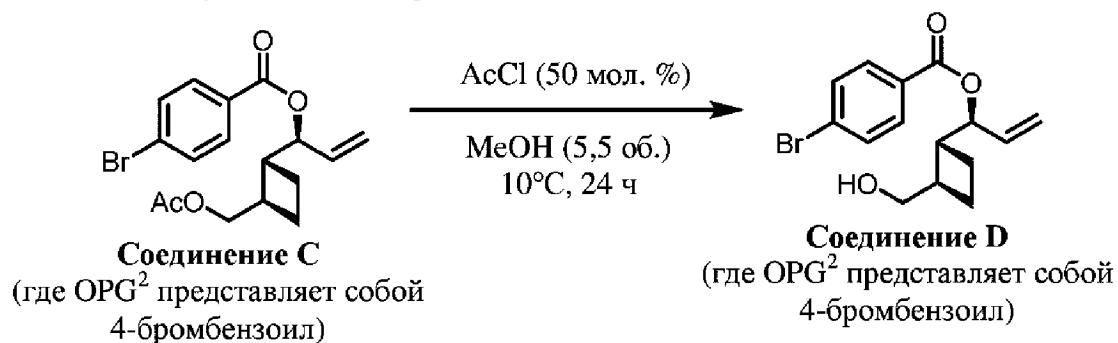


[0120] 3100 л футерованный стеклом реактор продували азотом и загружали в него соединение В (363,5 кг, 25,3% вес./вес. в толуоле, 1,00 экв.), пиридин (81 л, 2,0 экв.) и толуол (287 л, 3,1 л/кг). Смесь перемешивали при 20°C до гомогенности. Затем в реакционную смесь загружали раствор 4-бромбензоилхлорида (143 кг, 1,30 экв.) в толуоле (380 л, 4,1 л/кг). Реакционную смесь нагревали до 60°C и выдерживали 4 часа или до тех пор, пока реакцию не считали завершённой согласно анализу с помощью HPLC. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и гасили с помощью 1 М HCl (367 л, 4 л/кг). Реакционную смесь фильтровали через 20 мкм фильтр в чистый 14300 л футерованный стеклом реактор, затем промывали толуолом (184 л, 2 л/кг). Двухфазную смесь нагревали до 20°C и фазы разделяли. Толуольный раствор последовательно промывали раствором бикарбоната натрия (5% вес./вес., 368 л, 4 л/кг) и водой (368 л, 4 л/кг). Затем толуольный раствор концентрировали до объема, составляющего ~184 л, с поддержанием внутренней температуры <40°C. В реактор загружали н-гептан (460 л, 5 л/кг) и полученный раствор охлаждали до 5°C. После перемешивания в течение 1 часа при 5°C реакционную смесь фильтровали через 0,5 мкм фильтр-пресс в чистый 6700 л футерованный стеклом реактор, затем промывали н-гептаном (110 л, 1,2 л/кг). Смесь концентрировали до объема, составляющего ~262 л, с поддержанием внутренней температуры <40°C. Полученный раствор соединения С охлаждали до 20°C и отправляли непосредственно на следующую стадию.

[0121] **¹H ЯМР (600 МГц, DMSO)** δ 7,92 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,85 (ddd, J=17,1, 10,6, 6,1 Гц, 1H), 5,42 (ddt, J=8,0, 6,1, 1,4 Гц, 1H), 5,27 (dt, J=17,1, 1,4 Гц, 1H), 5,20 (dt, J=10,6, 1,4 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,47 (qui, J=8,0 Гц, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,72 (dq, J=10,7, 9,1 Гц, 1H), 1,64 (dq, J=11,3, 9,1 Гц, 1H). **¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO)** δ 170,3, 164,3, 134,5, 131,9, 131,1, 128,9, 127,5, 117,1, 77,6, 66,6, 40,5, 36,4, 20,5, 20,5, 19,9. **LRMS (ESI):** Рассч. для C₁₇H₁₉BrO₄+H: 367, найденное значение: 367.

Пример 2. Удаление защитной группы с первичной спиртовой группы

[0122] (S)-1-((1R,2R)-2-(Гидроксиметил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат получали в соответствии со следующей схемой реакции.



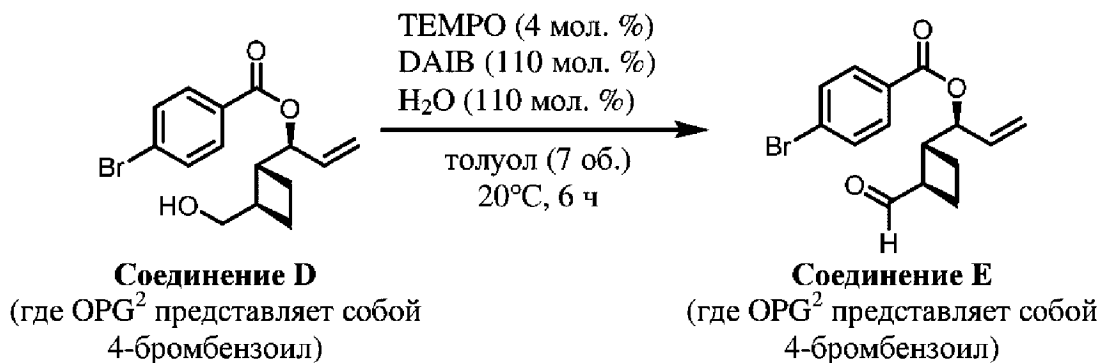
[0123] В 6700 л футерованный стеклом реактор, содержащий ~262 л раствора соединения С, загружали метанол (938 л, 5,5 л/кг) и охлаждали до 1°C. Загружали ацетилхлорид (16 л, 0,5 экв.) со скоростью, которая обеспечивала поддержание

внутренней температуры $<5^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 10 часов или до тех пор, пока реакцию не считали завершённой согласно анализу с помощью HPLC. Реакционную смесь разбавляли толуолом (1750 л, 10 л/кг), затем гасили раствором бикарбоната натрия (5% вес./вес., 852 л, 5 л/кг) и раствором хлорида натрия (5% вес./вес., 170 л, 1 л/кг). Двухфазную смесь нагревали до 20°C и фазы разделяли. Толуольный слой промывали водой (852 л, 5 л/кг). Смесь концентрировали до объема, составляющего ~ 186 л, с поддержанием внутренней температуры $<40^{\circ}\text{C}$. Посредством анализа с помощью HPLC получали соединение С (317,5 кг, 48,8% вес./вес. в толуоле) и отправляли непосредственно на следующую стадию.

[0124] ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 7,91 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,86 (ddd, $J=17,2, 10,7, 5,7$ Гц, 1H), 5,40 (ddt, $J=8,0, 5,7, 1,4$ Гц, 1H), 5,26 (dt, $J=17,2, 1,4$ Гц, 1H), 5,19 (dt, $J=10,7, 1,4$ Гц, 1H), 4,43 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,36 (dt, $J=10,3, 5,7$ Гц, 1H), 3,31 (dt, $J=10,3, 5,7$ Гц, 1H), 2,42 (qui, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,30 (quid, $J=8,0, 4,2$ Гц, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 164,4, 134,8, 131,9, 131,1, 129,1, 127,4, 116,9, 78,1, 64,0, 40,0, 39,6, 20,4, 19,9. LRMS (ESI): Рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_3+\text{H}$: 325, найденное значение: 325.

Пример 3. Окисление первичной спиртовой группы

[0125] (S)-1-((1R,2R)-2-Формилциклобутил)аллил-4-бромбензоат получали в соответствии со следующей схемой реакции.

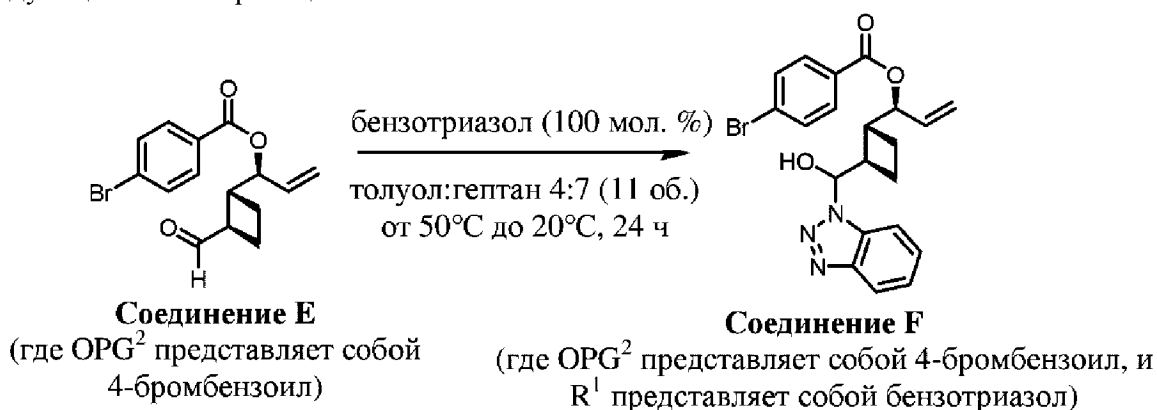


[0126] 3600 л реактор из нержавеющей стали продували азотом и загружали в него соединение D (317,5 кг, 48,8% вес./вес. в толуоле, 1,00 экв.) и толуол (930 л, 6 л/кг). Смесь перемешивали при 20°C до гомогенности. В реактор загружали воду (9,5 л, 1,10 экв.) и (диацетоксийод)бензол (169 кг, 1,10 экв.). Гетерогенную смесь охлаждали до 15°C . Загружали раствор TEMPO (2,9 кг, 0,04 экв.) в толуоле (155 л, 1 л/кг) со скоростью, которая обеспечивала поддержание внутренней температуры $<20^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до 20°C и выдерживали 12 часов или до тех пор, пока реакцию не считали завершённой согласно анализу с помощью HPLC. Реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (5% вес./вес., 775 л, 5,0 л/кг) и фазы разделяли. Толуольный слой последовательно промывали раствором карбоната натрия (5% вес./вес., 775 л, 5,0 л/кг) и дважды водой (775 л, 5,0 л/кг). Смесь концентрировали до объема, составляющего ~ 465 л, с поддержанием внутренней температуры $<40^{\circ}\text{C}$. Полученный раствор соединения E охлаждали до 20°C и отправляли непосредственно на следующую стадию.

[0127] **¹H ЯМР (600 МГц, DMSO)** δ 9,61 (d, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (d, 8,2 Гц, 2H), 7,75 (d, 8,2 Гц, 2H), 5,85 (dddd, 17,3,10,6,6,0,0,6 Гц, 1H), 5,44 (ddt, 7,4,6,0,1,4 Гц, 1H), 5,30 (dtd, 17,3,1,4,0,6 Гц, 1H), 5,22 (dq, 10,6,1,4,0,6 Гц, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,93 -2,85 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H); **¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO)** δ 202,2, 164,3, 134,1, 131,9, 131,1, 128,8, 127,5, 117,6, 77,2, 47,3, 38,4, 19,9, 18,0. **LRMS (ESI):** Рассч. для C₁₅H₁₅BrO₃+H: 323, найденное значение: 323.

[0128] **Пример 4. Введение защитной группы для альдегидной группы**

[0129] (1S)-1-((1R,2R)-2-((1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)(гидрокси)метил)циклобутил)аллил-4-бромбензоат получали в соответствии со следующей схемой реакции.



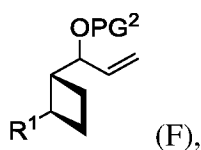
[0130] В 3600 л реактор из нержавеющей стали, содержащий ~465 л раствора соединения Е, загружали бензотриазол (56,5 кг, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C до гомогенности. Полученный раствор фильтровали через 0,5 мкм полиэфирный фильтр в чистый 3600 л реактор из нержавеющей стали, затем промывали толуолом (155 л, 1 л/кг). Реакционную смесь нагревали до 50°C. Затем загружали н-гептан (310 л, 2 л/кг) со скоростью, которая обеспечивала поддержание внутренней температуры >45°C. Затравку из измельченного соединения F (3,2 кг, 2,0% вес./вес.) загружали в реактор и суспензию выдерживали при 50°C в течение 1 часа. В реактор дозами добавляли н-гептан (622,5 л, 4 л/кг) в течение 10 часов с поддержанием внутренней температуры 50°C, после чего начинали охлаждение с интервалом в 20°C в течение 4 часов. В реактор дозами добавляли н-гептан (310 л, 2 л/кг) в течение 2 часов с поддержанием внутренней температуры на уровне 20°C, затем начинали 4-часовое выдерживание. Гетерогенную смесь переносили в 1260 л фильтр-осушитель из сплава Hastelloy с мешалкой и дегидратировали. Осадок на фильтре последовательно промывали смесью толуол:н-гептан 1:1 (310 л, 2 л/кг) и н-гептаном (310 л, 2 л/кг). Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с поддержанием внутренней температуры <50°C. Соединение F (170 кг) выделяли посредством анализа с помощью HPLC с молярным выходом 80%.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,01 (dt, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,88 (dt, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (ddd, J=8,3, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J=8,3, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,29 (dd, J=8,7, 5,8 Гц, 1H), 5,96 (ddd, J=17,3, 10,6, 6,4 Гц, 1H), 5,57 (tt, J=6,4, 1,2 Гц, 1H), 5,33 (dt, J=17,3, 1,4 Гц, 1H), 5,25 (dt, J=10,6, 1,4

Гц, 1H), 3,20 (qui, J=8,7 Гц, 1H), 2,78 (qui, J=8,7 Гц, 1H), 1,93 (dtd, J=11,6, 8,7, 3,8 Гц, 1H), 1,75 (dq, J=11,6, 8,7 Гц, 1H), 1,62 (ddd, J=11,9, 8,7, 3,8 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=11,9, 8,7 Гц, 1H); **¹³C ЯМР (150 МГц, DMSO)** δ 164,6, 145,5, 134,3, 131,7, 131,7, 131,2, 129,4, 127,1, 127,0, 123,9, 119,1, 117,7, 111,6, 85,9, 77,4, 41,7, 40,6, 19,4, 19,0. **LRMS (ESI):** Рассч. для C₂₁H₂₀BrN₃O₃+H: 442, найденное значение: 442.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

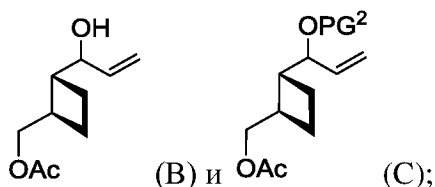
1. Способ синтеза соединения F или его соли,



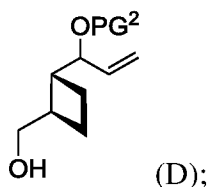
где OPG^2 представляет собой защитную группу для вторичной спиртовой группы, и R^1 представляет собой защищенную альдегидную группу;

включающий

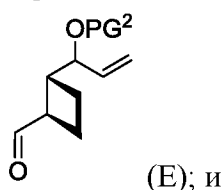
(а) введение защитной группы для вторичной спиртовой группы соединения В или его соли путем осуществления реакции соединения В или его соли с реагентом для введения защитной группы для спиртовой группы с образованием соединения С или его соли,



(b) удаление ацетильной группы соединения С с образованием первичного спирта, представляющего собой соединение D или его соль,



(с) обеспечение окисления первичной спиртовой группы соединения D или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение E или его соль,



(d) введение защитной группы для альдегидной группы соединения E или его соли с образованием альдегида, представляющего собой соединение F или его соль, с защитной группой.

2. Способ по п. 1, где OPG^2 предусматривает ацильную защитную группу, эфирную защитную группу, ацетальную или кетальную защитную группу, сульфонильную защитную группу и силилэфирную защитную группу.

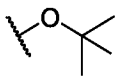
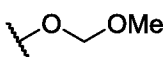
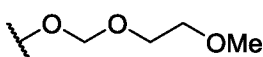
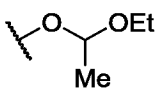
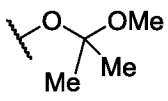
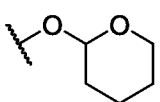
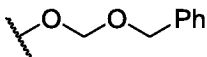
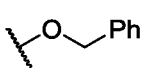
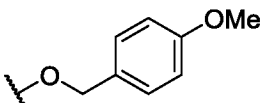
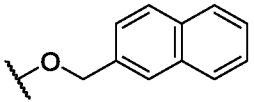
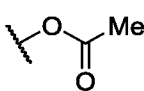
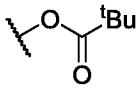
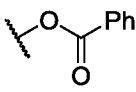
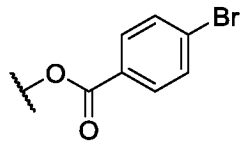
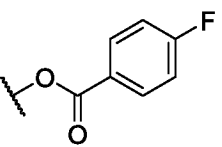
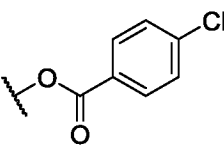
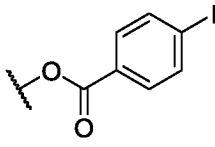
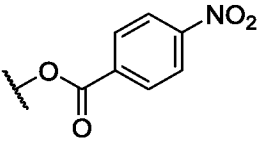
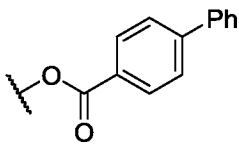
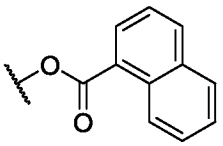
3. Способ по п. 2, где ацильная защитная группа выбрана из группы, состоящей из ацетила, пивалоила, бензоила, 4-бромбензоила, 4-фторбензоила, 4-хлорбензоила, 4-йодбензоила, 4-нитробензоила, 4-фенилбензоила, 1-нафтоила, 2-нафтоила, 4-метоксибензоила и изобутирила.

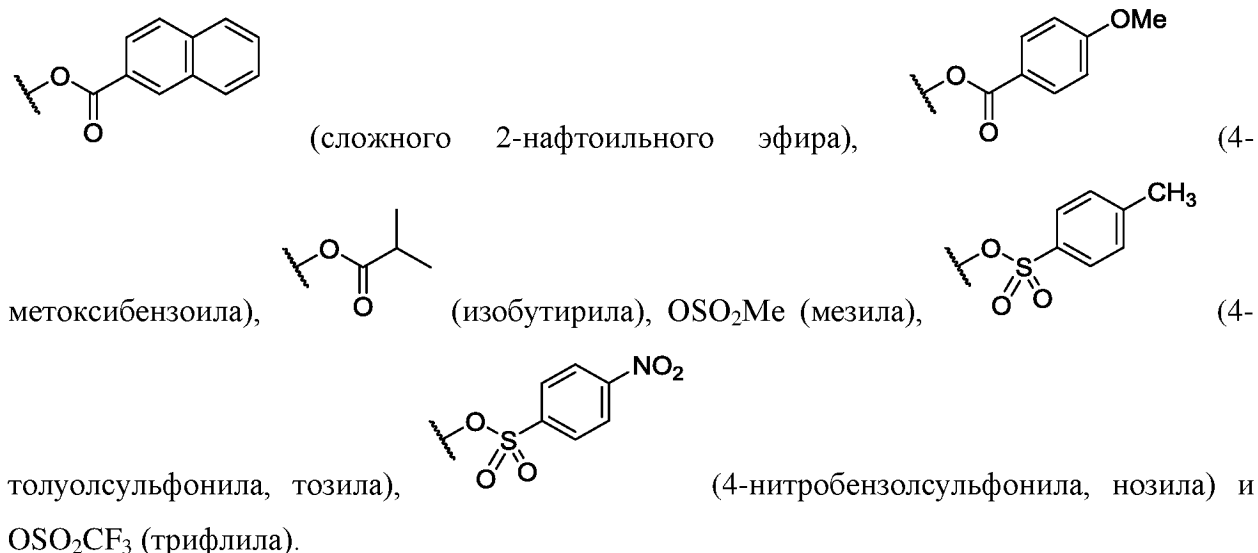
4. Способ по п. 3, где ацильная защитная группа представляет собой 4-бромбензоил.

5. Способ по любому из пп. 2-4, где реагент для введения защитной группы для спиртовой группы на стадии (а) представляет собой ацилхлорид или ацилангидрид.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение В и реагент для введения защитной группы для спиртовой группы присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:2.

7. Способ по п. 6, где молярное соотношение соединения В и реагента для введения защитной группы для спиртовой группы составляет 1:1,3.

8. Способ по п. 2, где OPG^2 выбрана из группы, состоящей из  (метокси),  (трет-бутилового эфира),  (метоксиметилацетала, MOM),  (2-метоксиэтоксиметилового эфира, MEM),  (этоксиетилацетала, "EE"),  (метоксипропилацетала, MOP),  (тетрагидропиририлацетала, "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-фторбензоила),  (4-хлорбензоила),  (4-йодбензоила),  (4-нитробензоила),  (4-фенилбензоила),  (сложного 1-нафтоильного эфира),



9. Способ по п. 2, где силилэфирная защитная группа выбрана из группы, состоящей из OSiEt_3 (триэтилсилилового эфира, TES), OSi^iPr_3 (триизопропилсилилового эфира, TIPS), OSiMe_3 (триметилсилилового эфира, TMS), OSiMe_2tBu (*трет*-бутилдиметилсилилового эфира, TBS) и $\text{OSiPh}_2^i\text{Bu}$ (*трет*-бутилдифенилсилилового эфира, TBDPS).

10. Способ по любому из пп. 2-9, где стадия (а) предусматривает смешивание соединения В или его соли, реагента для введения защитной группы для спиртовой группы и нуклеофильного катализатора.

11. Способ по п. 10, где нуклеофильный катализатор предусматривает пиридин, 4-диметиламинопиридин или их комбинацию.

12. Способ по п. 10 или п. 11, где соединение В и нуклеофильный катализатор присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:5.

13. Способ по п. 12, где молярное соотношение соединения В и нуклеофильного катализатора составляет 1:2.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где стадию (а) проводят в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, ацетонитрила, диметилформаида (DMF), метилизобутилкетона (MIBK), 2-бутанона, ацетона, изопропилацетата (IPAc), этилацетата и их комбинации.

15. Способ по п. 14, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE), цикlopентилметилового эфира (CPME) и их комбинации.

16. Способ по п. 15, где органический растворитель представляет собой толуол, THF, DCM или их комбинацию.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где стадию (а) проводят при температуре,

составляющей от 20°C до 100°C.

18. Способ по п. 17, где стадию (а) проводят при температуре, составляющей 60°C.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где удаление ацетильной защитной группы на стадии (b) предусматривает смешивание соединения С или его соли со средством для удаления защитной группы.

20. Способ по п. 19, где средство для удаления защитной группы предусматривает ацетилхлорид, фермент, кислоту, основание, гидрид металла или их комбинацию.

21. Способ по п. 20, где средство для удаления защитной группы предусматривает ацетилхлорид и спирт.

22. Способ по п. 21, где спирт выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола и их комбинации.

23. Способ по п. 22, где спирт представляет собой метанол.

24. Способ по п. 20, где средство для удаления защитной группы представляет собой метоксид магния.

25. Способ по п. 20, где средство для удаления защитной группы представляет собой фермент, выбранный из группы, состоящей из гидролазы сложных эфиров, липазы и их комбинации.

26. Способ по п. 20, где средство для удаления защитной группы представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинации.

27. Способ по п. 20, где средство для удаления защитной группы представляет собой гидрид циркония.

28. Способ по любому из пп. 19-27, где соединение С и средство для удаления защитной группы присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:0,2 до 1:2.

29. Способ по п. 28, где молярное соотношение соединения С и средства для удаления защитной группы составляет 1:0,5.

30. Способ по любому из пп. 1-29, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей от -15°C до 25°C.

31. Способ по п. 30, где стадию (b) проводят при температуре, составляющей 10°C.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где обеспечение окисления на стадии (c) предусматривает смешивание соединения D или его соли или сольвата и окисляющего средства с органическим растворителем и необязательно водой.

33. Способ по п. 32, где окисляющее средство выбрано из группы, состоящей из смеси оксалилхлорид/DMSO, хлорной извести, смеси SO₃/пиридин, йодбензолдиацетата и любой их комбинации.

34. Способ по п. 33, где окисляющее средство представляет собой йодбензолдиацетат.

35. Способ по любому из пп. 32-34, где соединение D и окисляющее средство присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1,1 до 1:2.

36. Способ по п. 35, где молярное соотношение соединения D и окисляющего

средства составляет 1:1,1.

37. Способ по любому из пп. 32-36, дополнительно включающий смешивание соединения D и окисляющего реагента с катализатором окисления.

38. Способ по п. 37, где катализатор окисления выбран из группы, состоящей из 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданила (TEMPO), смеси тетрапропиламмония перрутенат (TPAP)/N-метилморфолин-N-оксид (NMO), смеси Cu/9-азабицикло[3.3.1]нонан-N-оксил (ABNO), смеси Fe/ABNO и их комбинации.

39. Способ по п. 38, где катализатор окисления представляет собой TEMPO.

40. Способ по любому из пп. 37-39, где соединение D и катализатор окисления присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:0,01 до 1:1.

41. Способ по п. 40, где молярное соотношение соединения D и катализатора окисления составляет 1:0,04.

42. Способ по любому из пп. 32-41, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из неполярного ароматического растворителя, эфирного растворителя, хлорированного растворителя, метилизобутилкетона (MIBK), 2-бутанона, ацетона, изопропилацетата, этилацетата и их комбинации.

43. Способ по п. 42, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, бензола, ксилола, тетрагидрофурана (THF), тетрагидропирана, диэтилового эфира, дибутилового эфира, диизопропилового эфира, диметоксиметана, 1,2-диметоксиэтана, 1,4-диоксана, дихлорметана (DCM), тетрахлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана (2-MeTHF), метил-трет-бутилового эфира (MTBE), циклопентилметилового эфира (CPME) и их комбинации.

44. Способ по п. 43, где органический растворитель представляет собой толуол.

45. Способ по любому из пп. 32-44, где стадию (с) проводят в присутствии воды.

46. Способ по п. 45, где соединение D и вода присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:2.

47. Способ по п. 46, где молярное соотношение соединения D и воды составляет 1:1,1.

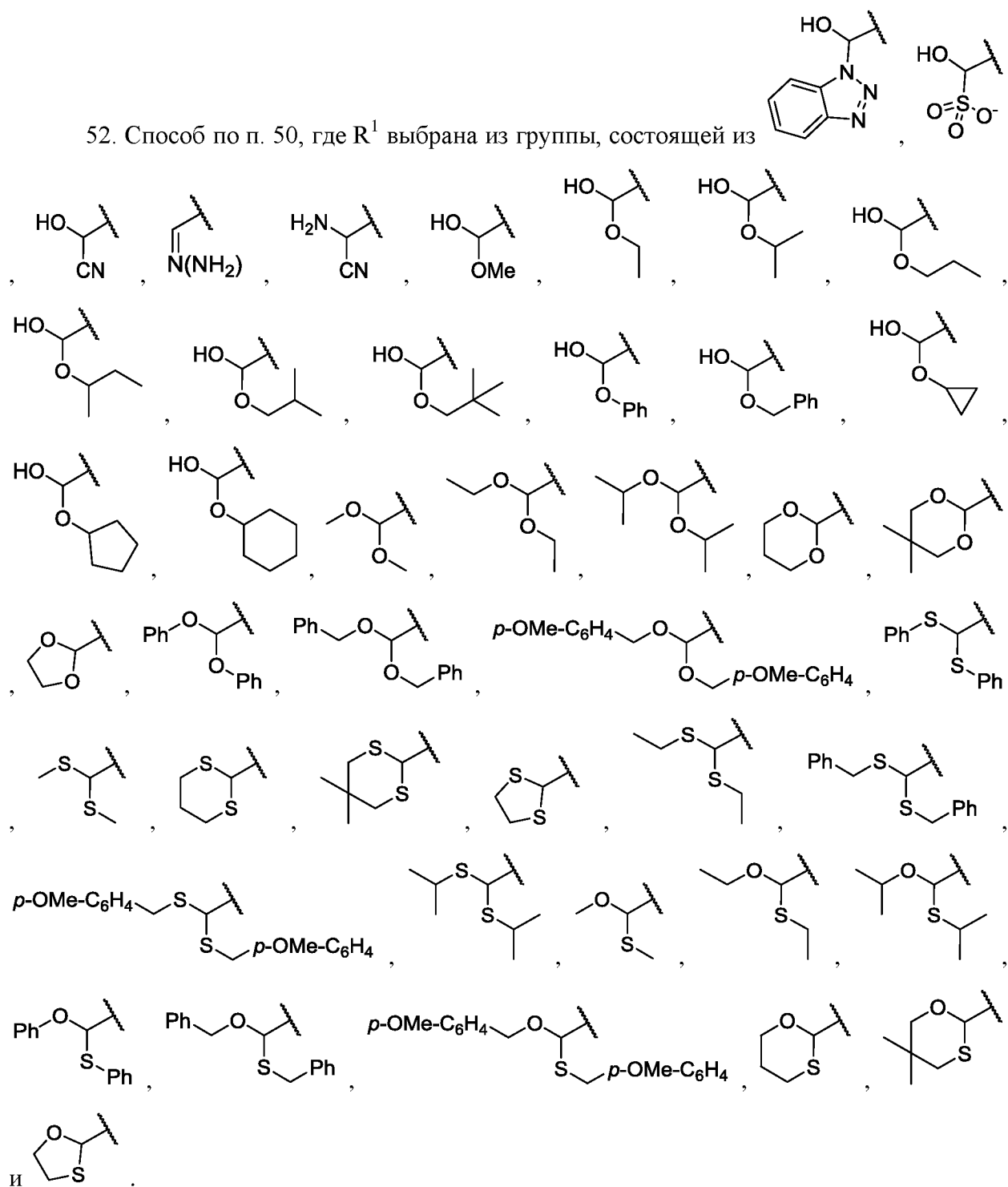
48. Способ по любому из пп. 1-47, где стадию (с) проводят при температуре, составляющей от 5°C до 45°C.

49. Способ по п. 48, где стадию (с) проводят при температуре, составляющей 20°C.

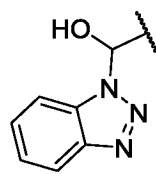
50. Способ по любому из пп. 1-49, где введение защитной группы для альдегидной группы соединения E или его соли на стадии (d) предусматривает смешивание соединения E или его соли и реагента для введения защитной группы для альдегидной группы с растворителем.

51. Способ по п. 50, где реагент для введения защитной группы для альдегидной группы выбран из группы, состоящей из бензотриазола, бисульфитной соли, цианидной соли, цианистого водорода, тиола или дитиола, спирта или двухатомного спирта, гидразина, аммиака и их комбинации.

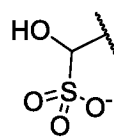
52. Способ по п. 50, где R^1 выбрана из группы, состоящей из



53. Способ по п. 52, где R^1 представляет собой



54. Способ по п. 52, где R^1 представляет собой



55. Способ по любому из пп. 50-54, где соединение E и реагент для введения

защитной группы для альдегидной группы присутствуют в молярном соотношении, составляющем от 1:1 до 1:1,5.

56. Способ по п. 55, где молярное соотношение соединения E и реагента для введения защитной группы для альдегидной группы составляет 1:1.

57. Способ по любому из пп. 50-56, где растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, гептана, ацетонитрила, воды, метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и их комбинации.

58. Способ по п. 57, где растворитель выбран из группы, состоящей из смеси толуол/гептан, смеси ацетонитрил/вода и метил-трет-бутилового эфира (MTBE).

59. Способ по п. 58, где растворитель представляет собой смесь толуол/гептан.

60. Способ по п. 59, где толуол и гептан присутствуют в растворителе при объемном соотношении, составляющем 4:7.

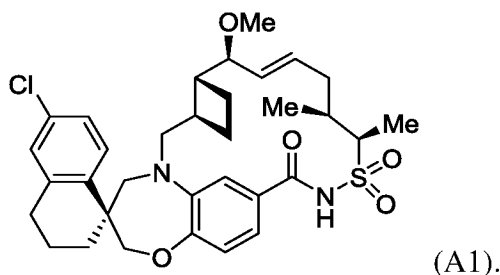
61. Способ по любому из пп. 1-60, где стадию (d) проводят при температуре, составляющей от 20°C до 50°C.

62. Способ по любому из пп. 1-61, дополнительно включающий (e) обеспечение кристаллизации соединения F.

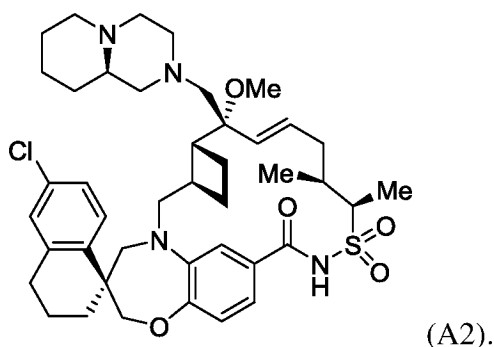
63. Способ по п. 62, где обеспечение кристаллизации предусматривает смешивание соединения F с обеспечивающим кристаллизацию растворителем с образованием кристаллического соединения F.

64. Способ по п. 63, где обеспечивающий кристаллизацию растворитель предусматривает гептан, толуол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), циклопентилметилловый эфир (CPME), метилизобутилкетон (MIBK), ацетонитрил, изопропиловый спирт, изопропилацетат, воду или их комбинацию.

65. Способ по любому из пп. 1-64, дополнительно включающий синтезирование соединения A1 или его соли или сольвата с применением соединения F,



66. Способ по любому из пп. 1-64, дополнительно включающий синтезирование соединения A2 или его соли или сольвата с применением соединения F,



O[C@H](*)N1C=NC2=CC=CC=C12[O-]S(=O)(=O)C(O)C(*) Na^+

76. Соединение по п. 75, где OPG^2 выбрана из группы, состоящей из эфира, ацетата, ацила, сульфонила и силилового эфира.



(метокси). 

(трет-бутилового эфира),

COCOC

(метоксиметилацетата, MOM),

COCCOCCO

(2-метоксиэтоксиметилового эфира, МЕМ),

CC(OC)O[Si](C)(C)CCC(C)(OC)O[Si](C)(C)C

(метоксипропилацеталю, МОР),

*OCC1OCCCCO1*OCCOCc1ccccc1

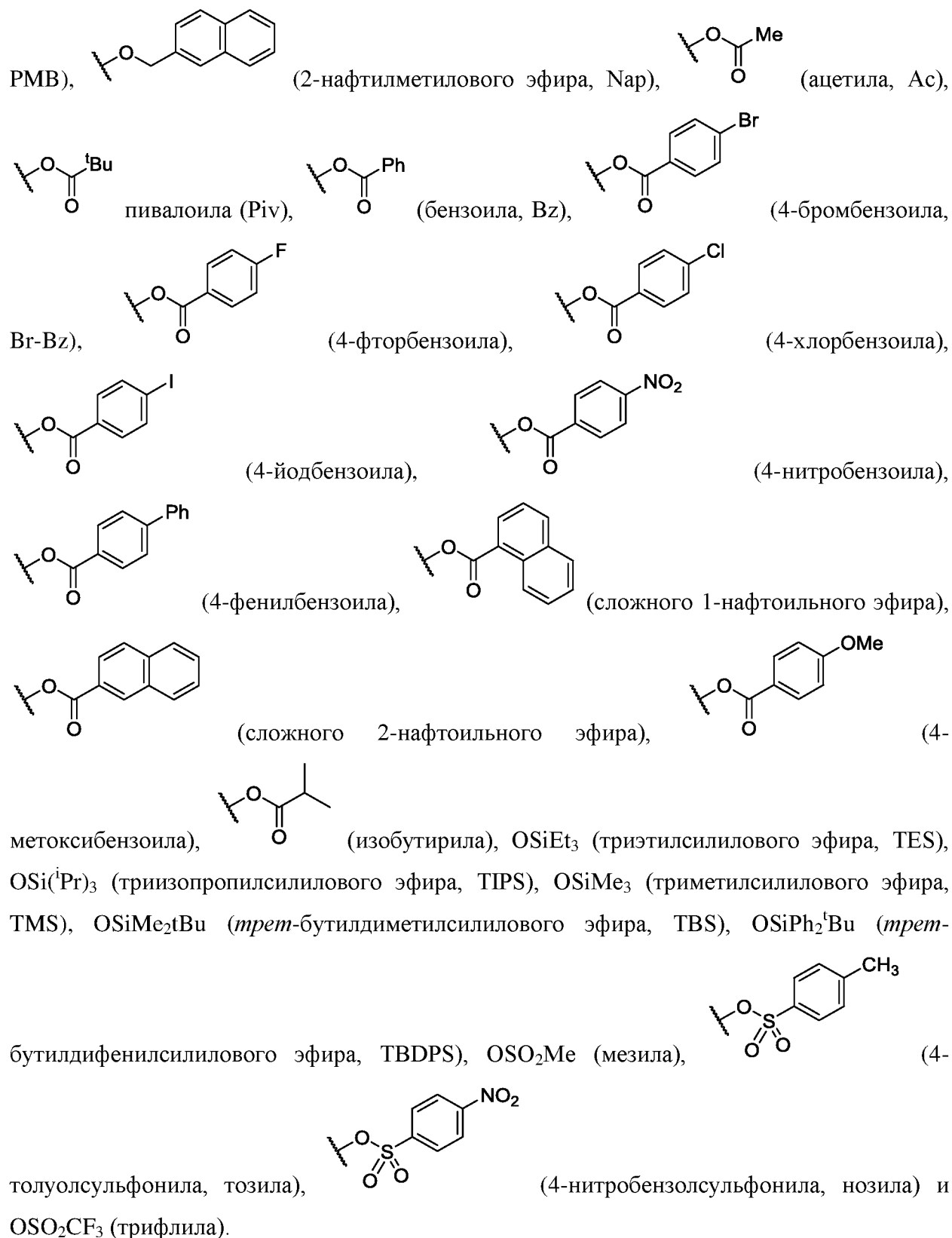
(бензилоксиметилацеталю, ВОМ),

*COc1ccccc1

(бензилового эфира, Bn),

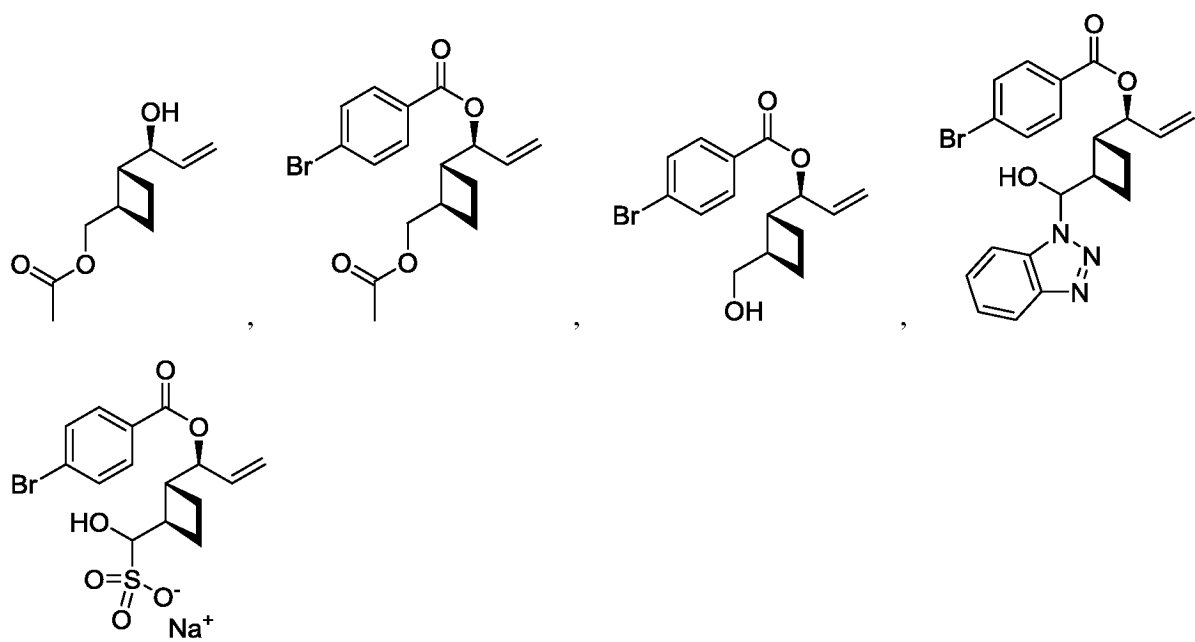
The diagram shows a polymer chain end, represented by a wavy line, connected via an oxygen atom to a methylene group (-CH₂-). This methylene group is further connected to a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group (-OMe) attached to it at the para position relative to the methylene group.

(4-метоксибензилового эфира,



78. Соединение по п. 77, где OPG² представляет собой 4-бромбензоил.

Соединение по п. 67, где соединение выбрано из группы, состоящей из



По доверенности